

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390700 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02

(22) Дата подачи заявки
2021.08.31

(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕЦИИ БЕЛКОВ

(31) 63/072,690

(32) 2020.08.31

(33) US

(86) PCT/US2021/048317

(87) WO 2022/047347 2022.03.03

(71) Заявитель:

КЕЗАР ЛАЙФ САЙНСИЗ (US)

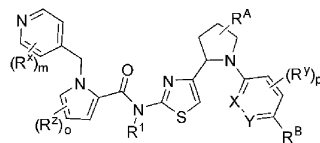
(72) Изобретатель:

Макминн Дастин, Рао Мира (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены ингибиторы секреции, такие как ингибиторы Sec61, например, имеющие формулу (I), способы их получения, родственные фармацевтические композиции и способы их применения.



202390700

A1

A1

202390700

ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕЦИИ БЕЛКОВ

Уровень техники

Область техники

1. Настоящее изобретение относится к ингибиторам секреции белков, включая способы их получения и применения.

Включение посредством ссылки материалов, представленных в электронном виде

2. Настоящая заявка содержит в качестве отдельной части настоящего изобретения список последовательностей в машиночитаемой форме (имя файла: 40064PC_Seqlisting.txt; 912 байт; создан: 11 августа 2021 г.), который включен во всей своей полноте посредством ссылки.

Описание родственной технологии

3. Транслокация белка в эндоплазматический ретикулум («ЭПР») представляет собой первую стадию секреции белка. Импорт белка в ЭПР важен для всех эукариотических клеток и особенно важен для быстрорастущих опухолевых клеток. Таким образом, процесс секреции белка может служить мишенью как для потенциальных противоопухолевых лекарственных средств, так и для факторов вирулентности бактерий. См. Kalies and Römisch, Traffic, 16(10):1027-1038 (2015).

4. Транспорт белка в ЭПР инициируется в цитозоле, когда N-концевые гидрофобные сигнальные пептиды выступают из рибосомы. Связывание частицы узнавания сигнала («SRP») с сигнальной последовательностью позволяет нацеливать комплекс рибосома-растущая цепь-SRP на мембрану ЭПР, где контакт SRP с ее рецептором запускает взаимодействие сигнального пептида с Sec61. Sec61 представляет собой транслокатор белка мембраны ЭПР (также известный как транслокон), который имеет тороидальную форму, с 3 основными субъединицами (гетеротримерный). Он включает «пробку», которая блокирует транспортировку в ЭПР или из него. Пробка смещается, когда гидрофобная область растущего полипептида взаимодействует с областью «шва» Sec61, что обеспечивает транслокацию полипептида в люмен ЭПР. У млекопитающих только короткие белки (<160 аминокислот) могут входить в ЭПР посттрансляционно, а белки длиной менее 120 аминокислот вынуждены использовать данный путь. Некоторая способность к транслокации поддерживается за счет связывания кальмодулина с сигнальной последовательностью. При попадании в канал Sec61 сигнальный пептид или сигнальный якорь встраивается между трансмембранными доменами («ТМД») 2 и 7 Sec61 α , которые образуют боковую часть ворот, позволяя каналу открываться для растворимых секреторных белков. Поскольку канал Sec61 состоит из 10 ТМД (Sec61 α), окруженных гидрофобным зажимом, образованным Sec61 γ , открытие канала зависит от конформационных изменений, которые затрагивают практически все ТМД.

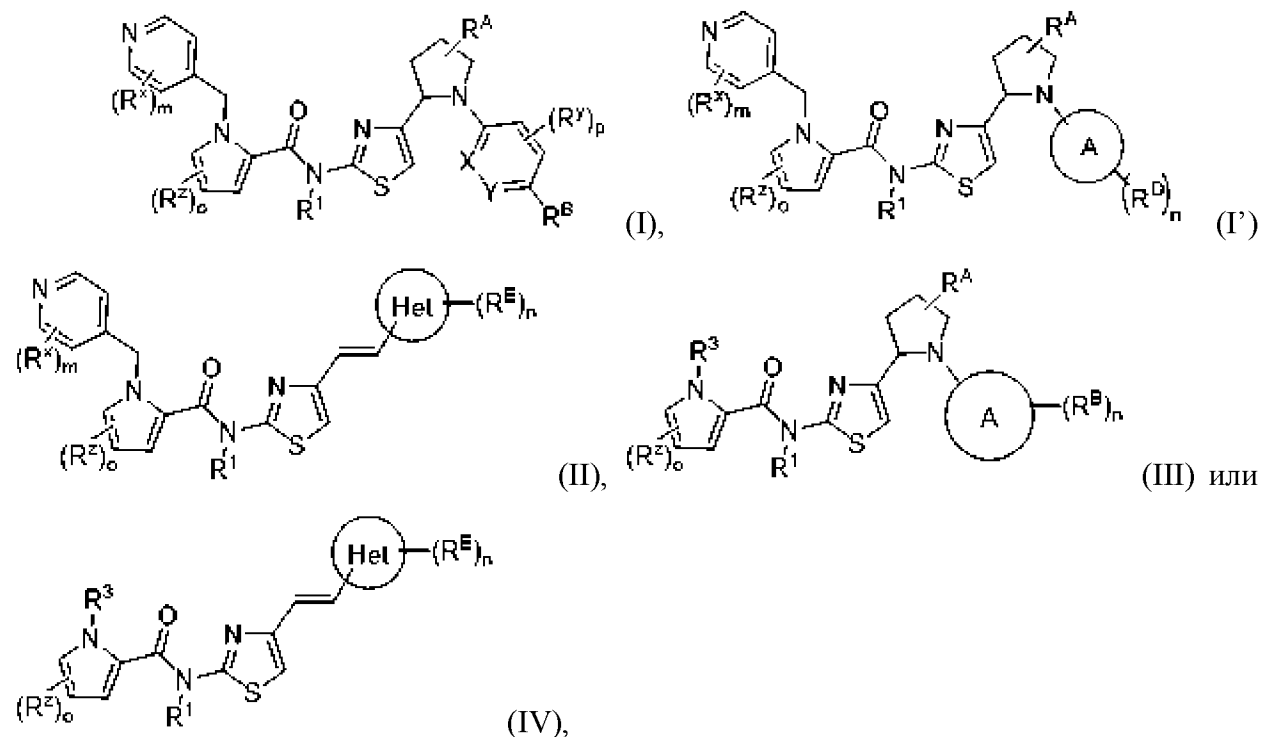
5. Ингибирование транспорта белка через мембрану ЭПР способно лечить или

предотвращать заболевания, такие как рост раковых клеток и воспаление. Известные ингибиторы секреции, действие которых варьируется от широкого спектра до высокой специфичности к субстрату, способны препятствовать практически любой стадии указанного многостадийного процесса и даже транспорту эндоцитозированных антигенов в цитозоль для перекрестной презентации. Указанные ингибиторы взаимодействуют с сигнальным пептидом, шаперонами или каналом Sec61, блокируя связывание субстрата или предотвращая конформационные изменения, необходимые для импорта белка в ЭПР. Примеры ингибиторов секреции белка включают ингибиторы кальмодулина (например, бербамин Е6 и офиоболин А), лантан, стеролы, циклодепсипептиды (например, HUN-7293, CAM741, NFI028, котрансин, апратоксин А, декатрансин, валиномицин), CADA, миколактон, эярестатин I («ESI») и экзотоксин А. Тем не менее, указанные выше ингибиторы секреции имеют один или более из следующих недостатков: недостаточная селективность в отношении канала Sec61, затруднения при получении из-за структурной сложности и ограничения введения, биодоступности и распределения, обусловленные молекулярной массой.

6. Таким образом, существует потребность в новых ингибиторах секреции белка.

Краткое описание изобретения

7. В настоящем документе предложены соединения, имеющие структуру любой из формул (I), (I'), (II), (III) или (IV) или перечисленные ниже в таблице E:



где заместители являются такими, как описано ниже.

8. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Кроме того, предложены способы ингибирования секреции белка в клетке, включающие приведение клетки в контакт с соединением, солью или фармацевтической

композицией, описанными в настоящем документе, в количестве, эффективном для ингибирования секреции. В некоторых вариантах реализации белок представляет собой белок контрольной точки. В некоторых вариантах реализации белок представляет собой белок клеточной поверхности, белок, ассоциированный с эндоплазматическим ретикулумом, или секретируемый белок, участвующий в регуляции противоопухолевого иммунного ответа. В различных случаях белок представляет собой по меньшей мере один из PD-1, PD-L1, TIM-1, LAG-3, CTLA4, BTLA, OX-40, B7H1, B7H4, CD137, CD47, CD96, CD73, CD40, VISTA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR β и их комбинаций. В некоторых случаях белок выбран из группы, состоящей из HER3, ФНО- α , IL2 и PD1. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт включает введение соединения или композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

10. В настоящем описании также предложены способы лечения воспаления у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соли или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе.

11. В настоящем описании также предложены способы лечения ракового заболевания у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соли или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации раковое заболевание представляет собой меланому, множественную миелому, рак предстательной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, плоскоклеточную карциному, лейкоз, лимфому, нейроэндокринную опухоль, рак мочевого пузыря или колоректальный рак. В некоторых случаях раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака легкого, рака мочевого пузыря, колоректального рака и множественной миеломы. В некоторых случаях раковое заболевание представляет собой немелкоклеточную карциному легкого, плоскоклеточную карциному, лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лимфому, NPM/ALK-трансформированную анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, нейроэндокринные опухоли, рак молочной железы, мантийноклеточную лимфому, почечно-клеточную карциному, рабдомиосаркому, рак яичника, рак эндометрия, мелкоклеточную карциному, аденокарциному, карциному желудка, гепатоцеллюлярную карциному, рак поджелудочной железы, карциному щитовидной железы, анапластическую крупноклеточную лимфому, гемангиому или рак головы и шеи. В различных случаях раковое заболевание представляет собой солидную опухоль. В различных случаях раковое заболевание представляет собой рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному, карциному желудка или рак поджелудочной железы.

12. Также предложены способы лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соли или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное заболевание представляет собой псориаз, дерматит, системную склеродермию, склероз, болезнь Крона, язвенный колит; респираторный

дистресс-синдром, менингит; энцефалит; увеит; колит; гломерулонефрит; экзему, астму, хроническое воспаление; атеросклероз; дефицит адгезии лейкоцитов; ревматоидный артрит; системную красную волчанку (СКВ); сахарный диабет; рассеянный склероз; синдром Рейно; аутоиммунный тиреоидит; аллергический энцефаломиелит; синдром Шегрена; юношеский диабет; туберкулез, саркоидоз, полимиозит, гранулематоз и васкулит; пернициозную анемию (болезнь Аддисона); заболевания, сопровождающиеся диapedезом лейкоцитов; воспалительное расстройство центральной нервной системы (ЦНС); синдром полиорганной недостаточности; гемолитическую анемию; миастению гравис; заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело; заболевание с образованием антител к базальной мембране клубочков; антифосфолипидный синдром; аллергический неврит; болезнь Грейвса; миастенический синдром Ламберта-Итона; буллезный пемфигоид; пузырчатку; аутоиммунные полиэндокринопатии; болезнь Рейтера; синдром мышечной скованности; болезнь Бехчета; гигантоклеточный артериит; иммунокомплексный нефрит; IgA-нефропатию; полинейропатии, ассоциированные с IgM; иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) или аутоиммунную тромбоцитопению.

13. В настоящем описании также предложены способы лечения иммунозависимого заболевания у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соли или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации иммунозависимое заболевание представляет собой ревматоидный артрит, волчанку, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз или болезнь Крона.

14. Также предложены способы лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соли или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых случаях нейродегенеративное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

15. Также предложены способы лечения воспалительного заболевания у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соли или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание представляет собой бронхит, конъюнктивит, миокардит, панкреатит, хронический холецистит, бронхоэктаз, стеноз аортального клапана, рестеноз, псориаз или артрит.

16. Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны специалистам в данной области техники из следующего подробного описания. Далее описание включает конкретные варианты реализации с пониманием того, что настоящее описание является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего изобретения конкретными вариантами реализации, описанными в настоящем документе.

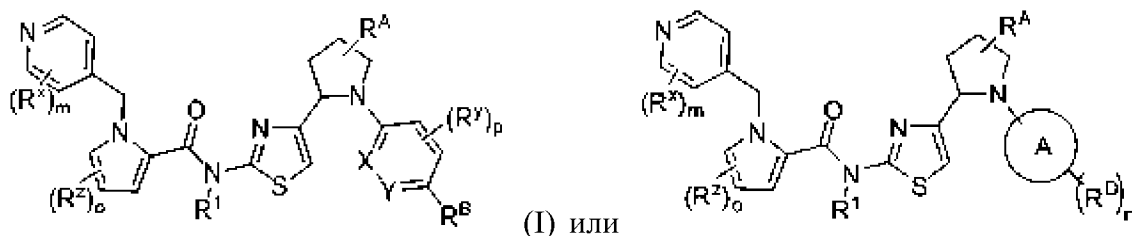
Подробное описание изобретения

17. В настоящем описании предложены соединения, которые ингибируют секрецию белка. Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения или

профилактики заболеваний, связанных с избыточной секрецией белка, таких как воспаление и раковое заболевание, что обеспечивает улучшение качества жизни больных людей.

Соединения формулы (I) или (I')

18. Соединения или их соли, описанные в настоящем документе, могут иметь структуру формулы (I) или (I'):



(I') где R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

каждый из X и Y независимо представляет собой N или CR^C ;

кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома азота;

R^A представляет собой H, C_{1-6} алкил, OR^N , $N(R^N)_2$, OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N ;

R^B представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкилен- C_{1-3} алкокси, $O-C_{1-3}$ алкилен- C_{1-3} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $O-C_{1-6}$ гидроксиалкил, галоген, C_{0-3} алкилен- CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)_2$, NO_2 , C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)SO_2R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)OR^N$, C_{0-3} алкилен- $OC(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен-Het, C_{0-3} алкилен-OHet, C_{0-3} алкилен- $NHCO_2$ Het, C_{0-3} алкилен- $OC(O)$ Het, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)$ Het или C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)$ Het, или

если

(1) m равняется 1 или 2;

(2) по меньшей мере один из X и Y представляет собой N,

(3) по меньшей мере один R^C отличается от H, или

(4) по меньшей мере один из o и p равняется 1,

тогда R^B может представлять собой H; или

если Y представляет собой CR^C , тогда R^C и R^B могут объединяться с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного конденсированного кольца, содержащего 0-2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и C_{1-6} алкила;

Het представляет собой ароматическое или неароматическое 4-7-членное кольцо, содержащее 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и Het необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, OR^N , оксо, $C(O)R^N$, $C(O)C_{3-6}$ циклоалкила, $C(O)N(R^N)_2$, SOR^N , SO_2R^N и $SO_2N(R^N)_2$;

каждый R^C независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкокси, $N(R^N)_2$, CN, Het или C_{1-6} алкил;

n равняется 0, 1 или 2;

каждый R^D , если присутствует, независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил;

m равняется 0, 1 или 2;

каждый R^x , если присутствует, независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

p равняется 0 или 1;

R^y , если присутствует, представляет собой C_{1-6} алкил или галоген;

o равняется 0 или 1;

R^z , если присутствует, представляет собой CN, галоген, $C(O)N(R^N)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил; и

каждый R^N независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил,

при условии, что, когда каждый из m , p и o равняется 0, R^1 представляет собой H, каждый из X и Y представляет собой CR^C , и по меньшей мере один R^C представляет собой F, тогда R^B отличается от F.

19. В различных случаях R^1 представляет собой H. В различных случаях R^A представляет собой H. В некоторых случаях R^A представляет собой OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N . В некоторых случаях R^A представляет собой OR^N или $N(R^N)_2$. В различных случаях каждый R^N представляет собой H или метил.

20. В различных случаях X представляет собой N. В некоторых случаях X представляет собой CR^C . В различных случаях Y представляет собой N. В различных случаях Y представляет собой CR^C . В различных случаях каждый из X и Y представляет собой CR^C . В различных случаях по меньшей мере один R^C представляет собой H. В различных случаях каждый R^C представляет собой H. В различных случаях по меньшей мере один R^C представляет собой галоген, и в некоторых конкретных случаях галоген представляет собой фтор. В различных случаях по меньшей мере один R^C представляет собой C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил. В различных случаях R^C и R^B объединяются с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного конденсированного кольца, содержащего 0-1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S, и необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и C_{1-6} алкила. В различных случаях по меньшей мере один R^C представляет собой $N(R^N)_2$, CN или Het.

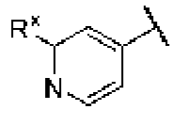
21. В различных случаях R^B представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкилен- C_{1-3} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, галоген, C_{3-6} циклоалкил, CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, NO_2 , C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, Het или OHet. В различных случаях R^B представляет собой C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)OR^N$ или C_{1-6} алкил.

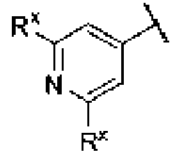
$_6$ галогеналкил. В различных случаях R^B представляет собой C_{1-6} алкил. В различных случаях R^B представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил или галоген. В различных случаях R^B представляет собой CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$ или C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$. В различных случаях каждый R^N представляет собой H или метил. В различных случаях R^B представляет собой O- C_{1-3} алкилен- C_{1-3} алкокси, O- C_{1-6} гидроксиалкил, $NHC(O)C_{3-6}$ циклоалкил, при этом циклоалкил необязательно замещен OH, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)_2$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)SO_2R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)OR^N$, C_{1-3} алкилен-Het, $N(R^N)Het$ или $N(R^N)C(O)OHet$.

22. В различных случаях R^B представляет собой C_{3-6} циклоалкил, Het или OHet. В некоторых случаях Het представляет собой имидазол или оксазол. В некоторых случаях Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома. В некоторых случаях Het представляет собой тетрагидропиран, пиперидин, морфолин, тетрагидрофуран, пирролидин или оксетанил. В различных случаях Het является незамещенным. В некоторых случаях Het является замещенным, в некоторых конкретных случаях является монозамещенным и в других конкретных случаях является дизамещенным. В некоторых случаях Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл и замещен оксо. В некоторых случаях Het замещен C_{1-6} алкилом. В некоторых случаях Het замещен C_{1-6} алкокси. В некоторых случаях Het замещен $C(O)R^N$ или SO_2R^N . В некоторых случаях Het замещен галогеном. В некоторых случаях Het замещен $C(O)N(R^N)_2$.

23. В различных случаях R^B представляет собой H, при условии, что выполняется по меньшей мере одно из: (1) m равняется 1 или 2; (2) по меньшей мере один из X и Y представляет собой N, (3) по меньшей мере один R^C отличается от H, и (4) по меньшей мере один из o и p равняется 1. В некоторых случаях Y представляет собой CR^C , при этом R^C и R^B могут объединяться с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного конденсированного кольца, содержащего 0-1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S, и необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и C_{1-6} алкила.

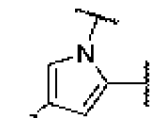
24. В некоторых случаях m равняется 0. В различных случаях m равняется 1, и в

некоторых конкретных случаях R^x находится в положении 2 пиридина, т.е. . В некоторых случаях m равняется 2, и в некоторых конкретных случаях один R^x находится в

положении 2, а другой R^x находится в положении 6 пиридина, т.е. . В различных случаях R^x представляет собой галоген или метил. В некоторых случаях по

меньшей мере один R^x представляет собой фтор. В некоторых случаях, если m равняется 2, каждый R^x представляет собой фтор.

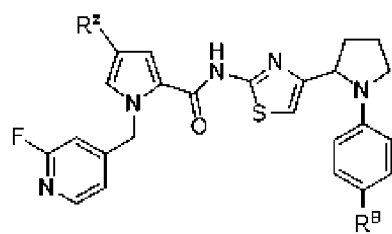
25. В различных случаях o равняется 0. В некоторых случаях o равняется 1, и в некоторых конкретных случаях R^z находится в *мета*-положении по отношению к



кольцевому атому азота, т.е.

26. В различных случаях p равняется 0. В некоторых случаях p равняется 1. В случаях, когда p равняется 1, R^y может представлять собой метил или галоген (например, фтор).

27. В некоторых случаях соединение формулы (I) имеет структуру:



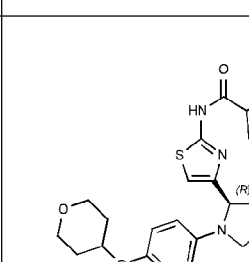
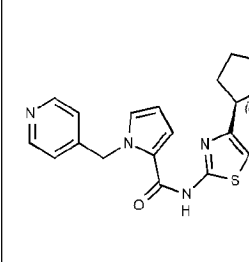
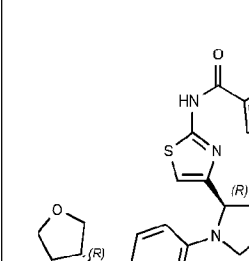
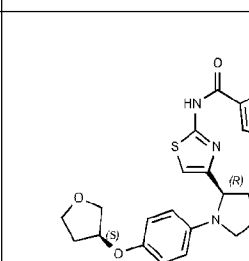
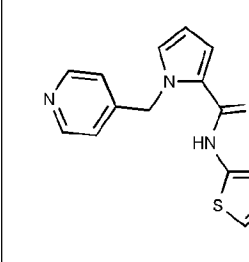
, где R^z и R^B являются такими, как описано в настоящем документе.

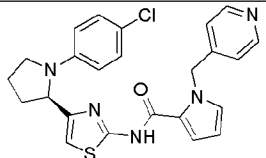
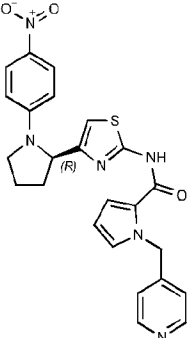
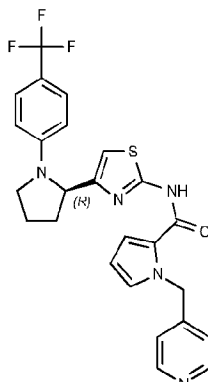
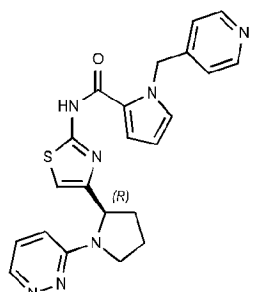
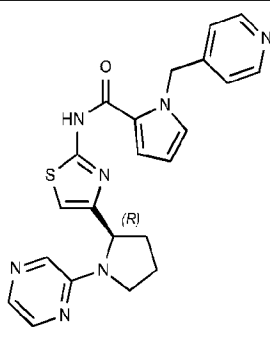
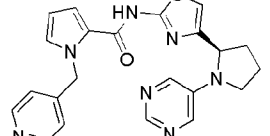
28. В различных случаях каждый R^N представляет собой H или метил. В некоторых случаях по меньшей мере один R^N представляет собой C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил.

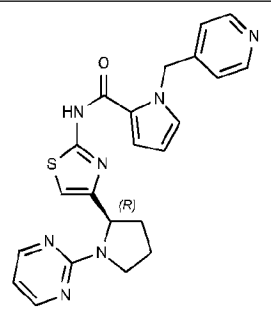
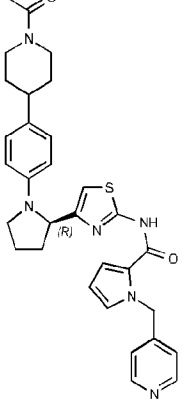
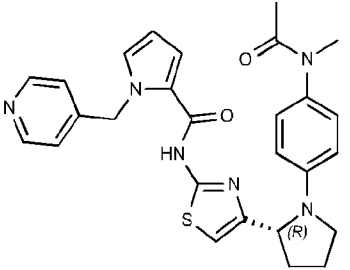
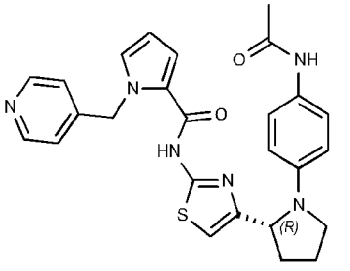
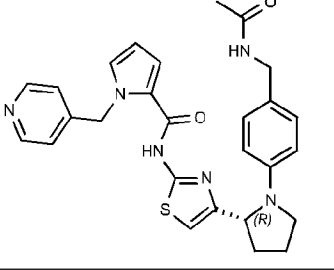
29. В различных случаях соединение имеет структуру формулы (I'). В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиримидинил. В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиазинил. В различных случаях кольцо A представляет собой пиадазинил.

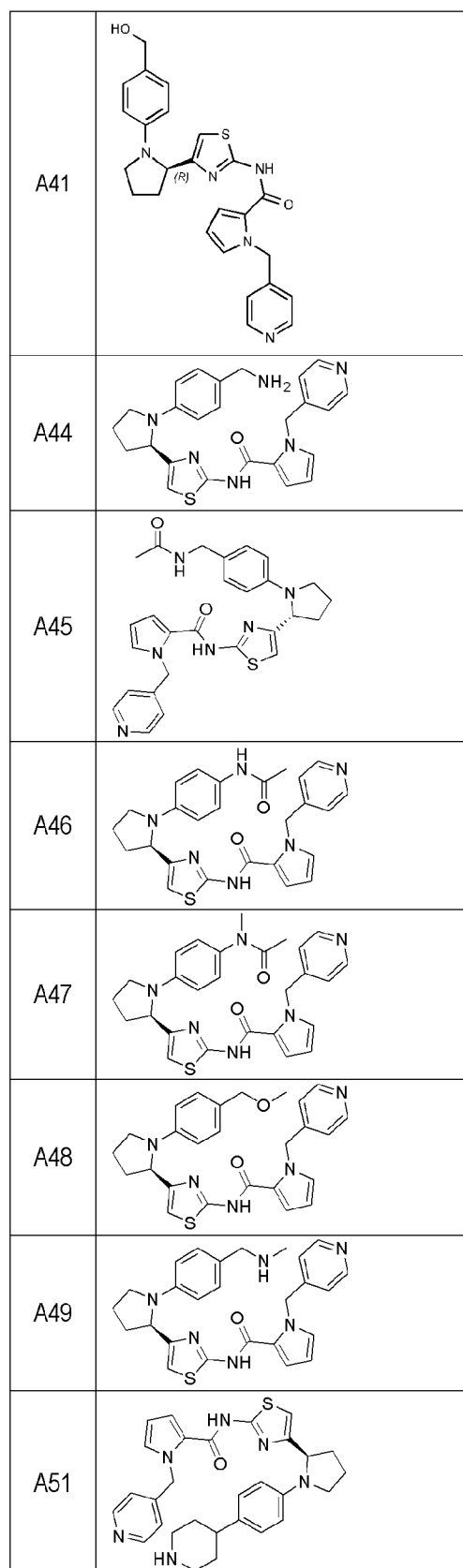
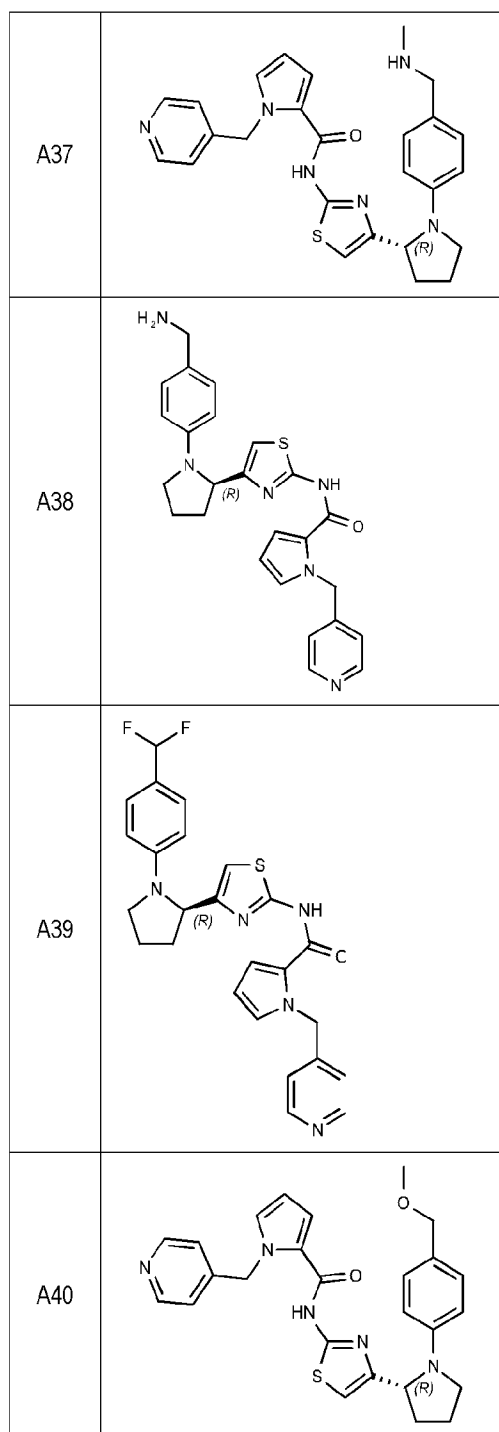
30. В различных случаях n равняется 0. В некоторых случаях n равняется 1. В некоторых случаях n равняется 2. В некоторых случаях, когда n равняется 1 или 2, по меньшей мере один R^D представляет собой галоген и более конкретно представляет собой фтор. В некоторых случаях, когда n равняется 1 или 2, по меньшей мере один R^D представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых случаях, когда n равняется 1 или 2, по меньшей мере один R^D представляет собой C_{1-6} алкил.

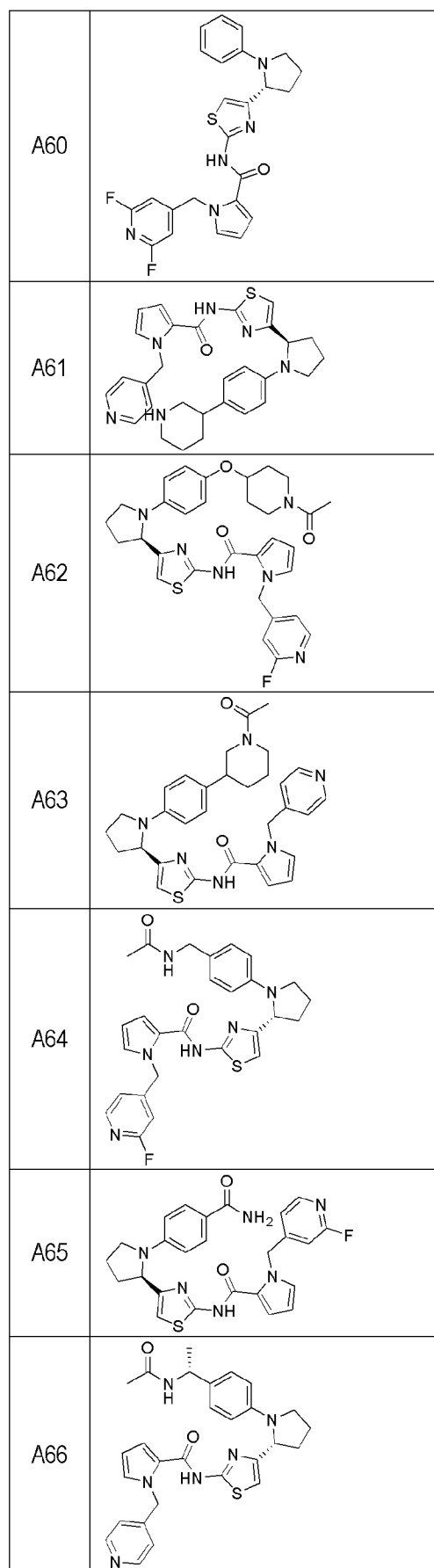
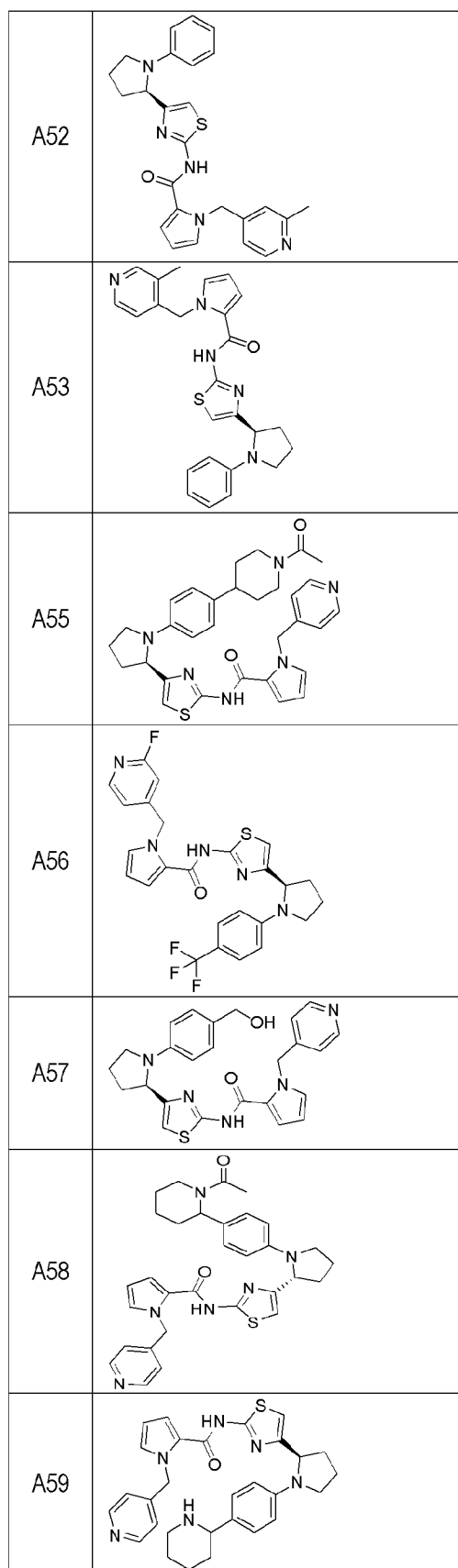
31. В различных случаях соединение формулы (I) или (I') представляет собой структуры, представленные в таблице A, или их фармацевтически приемлемые соли:

A1	
A2	
A3	
A4	
A5	

A26	
A27	
A28	
A29	
A30	
A31	

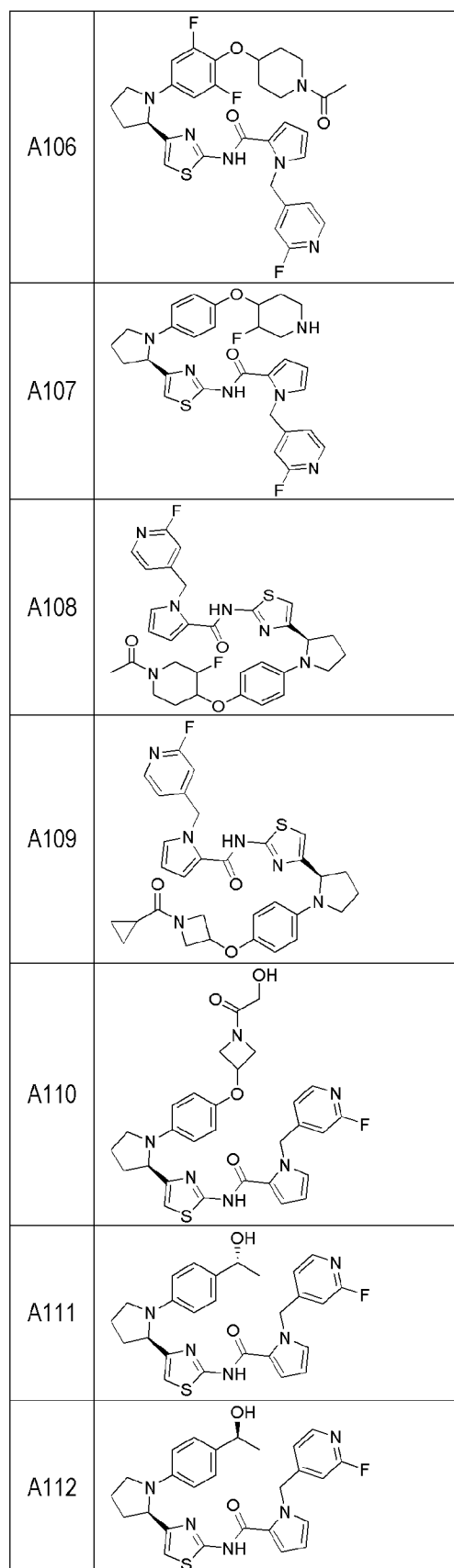
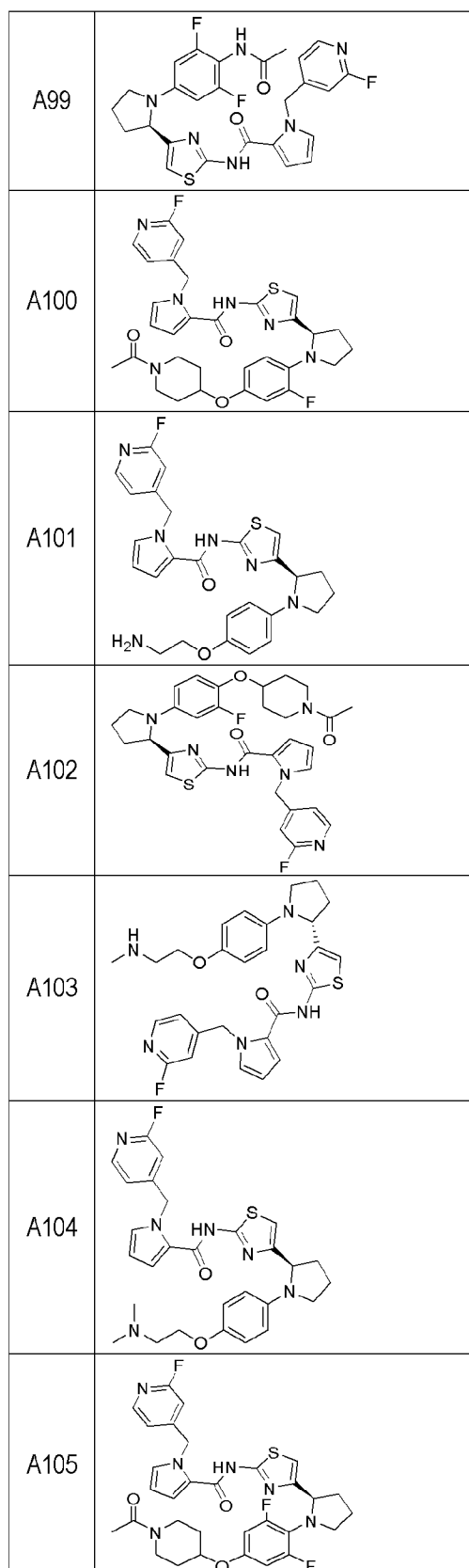
A32	
A33	
A34	
A35	
A36	





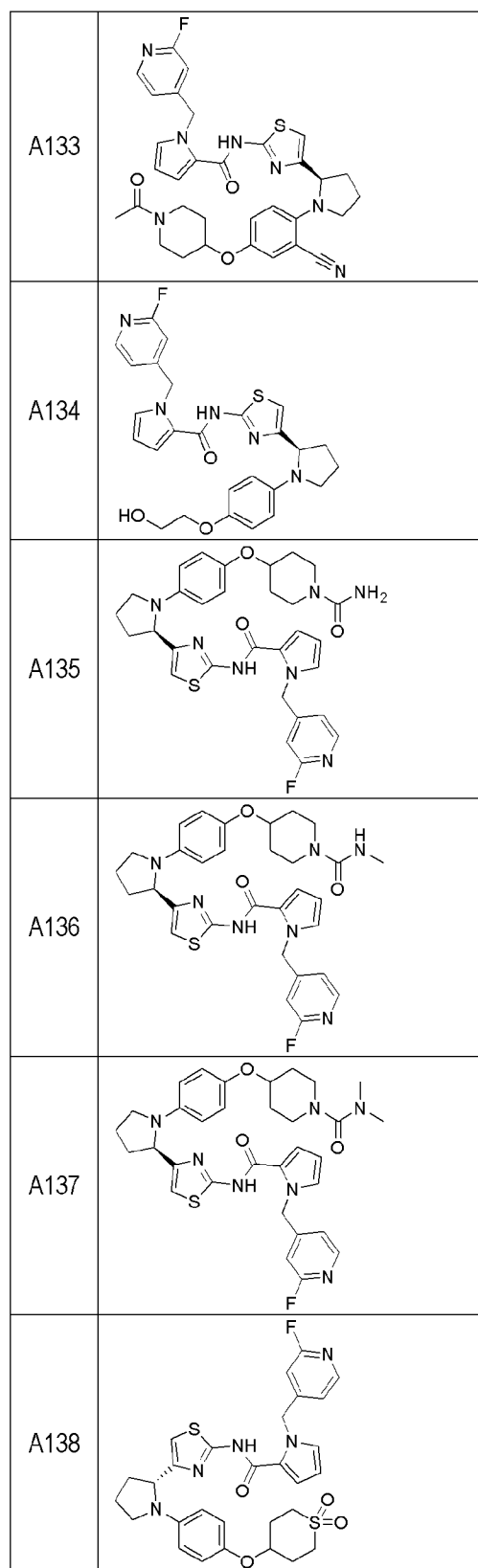
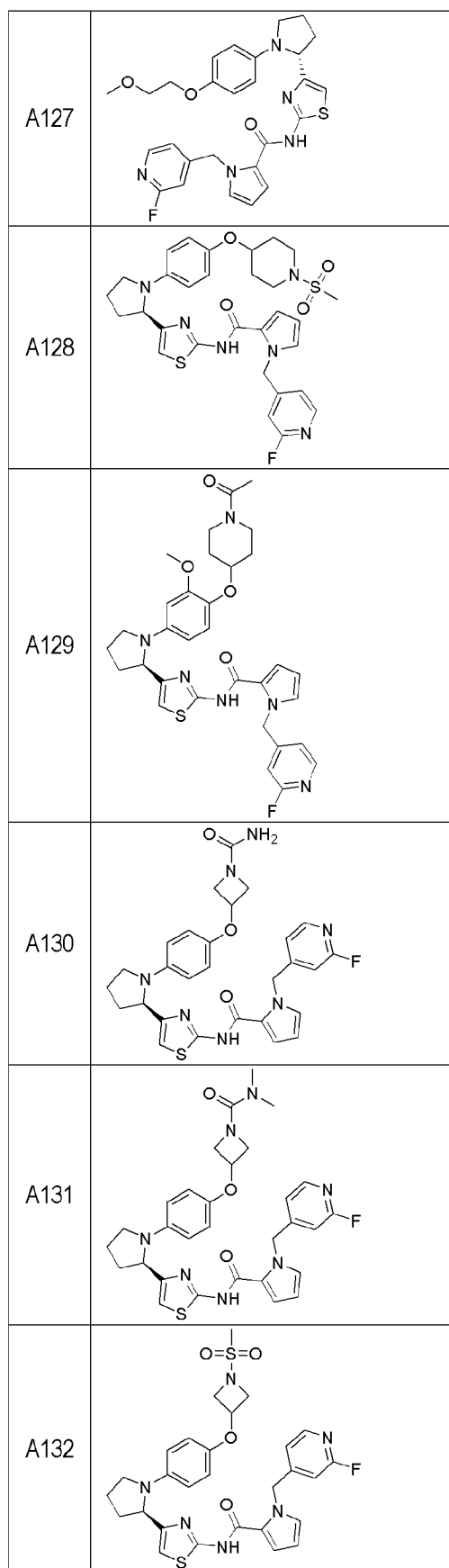
A67	
A68	
A69	
A70	
A71	
A72	
A73	
A74	

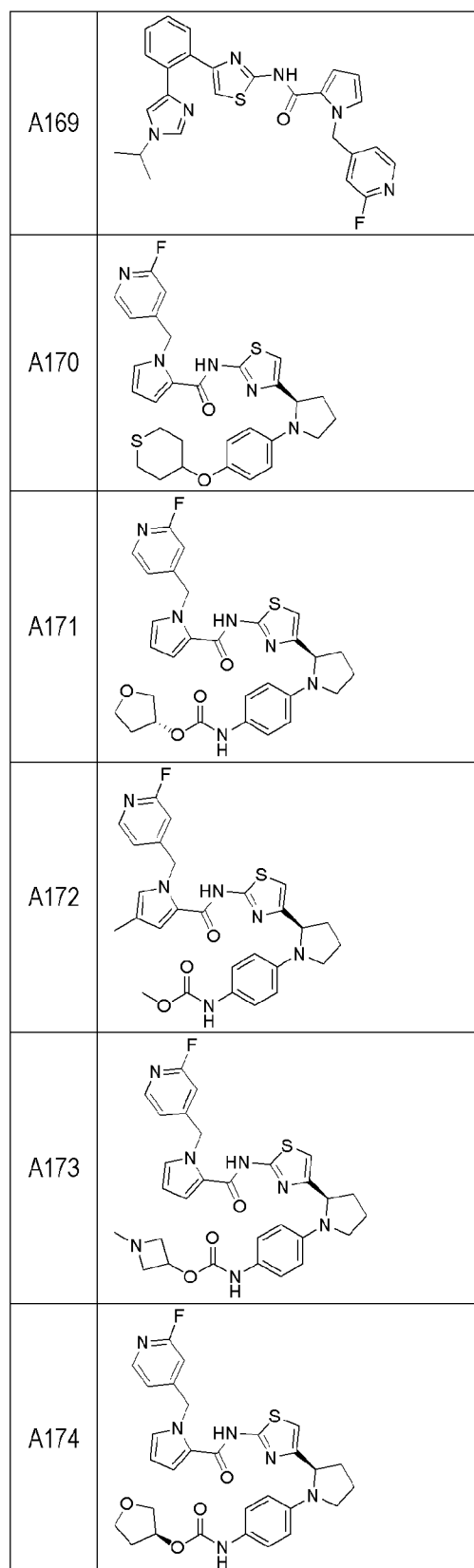
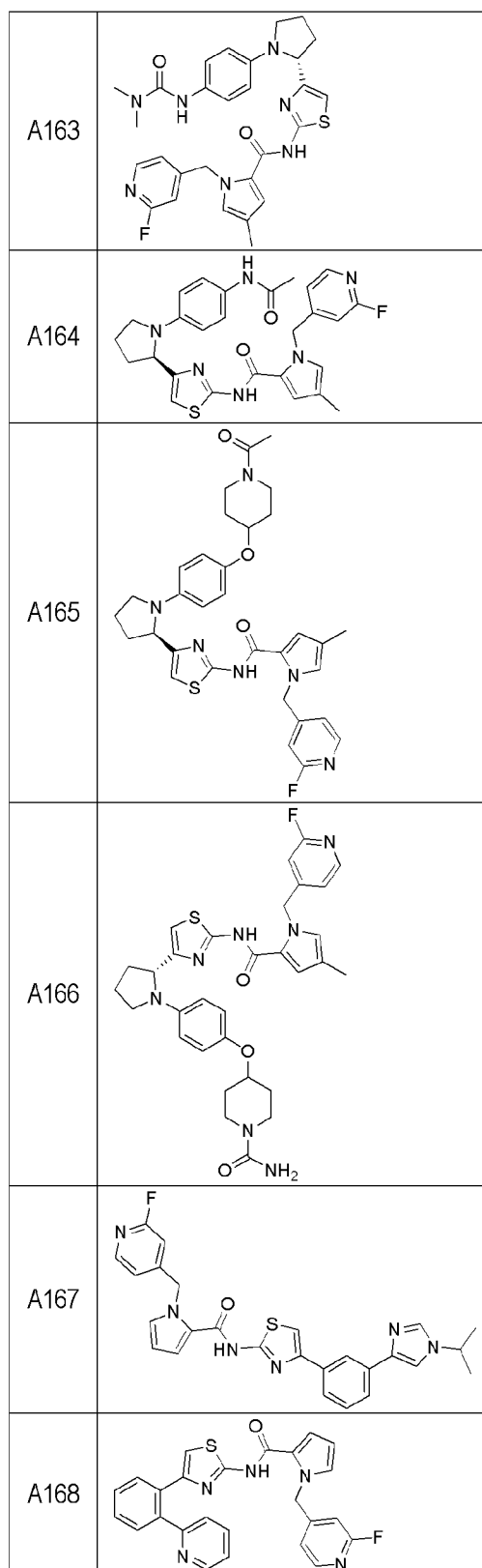
A75	
A76	
A77	
A78	
A79	
A80	
A81	
A82	



A113	
A114	
A115	
A116	
A117	
A118	
A119	
A120	

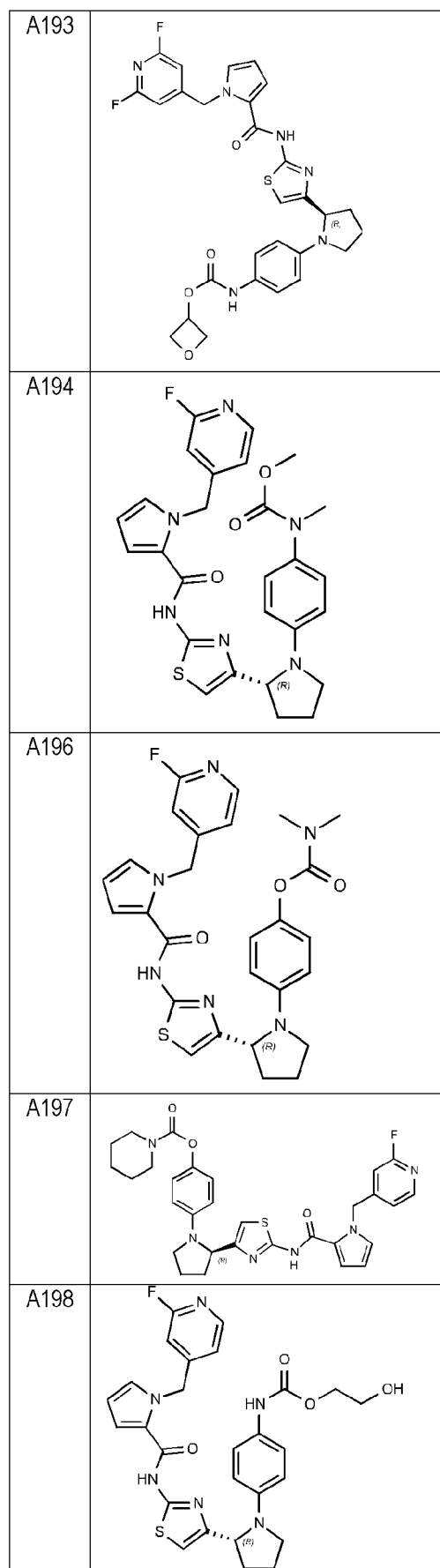
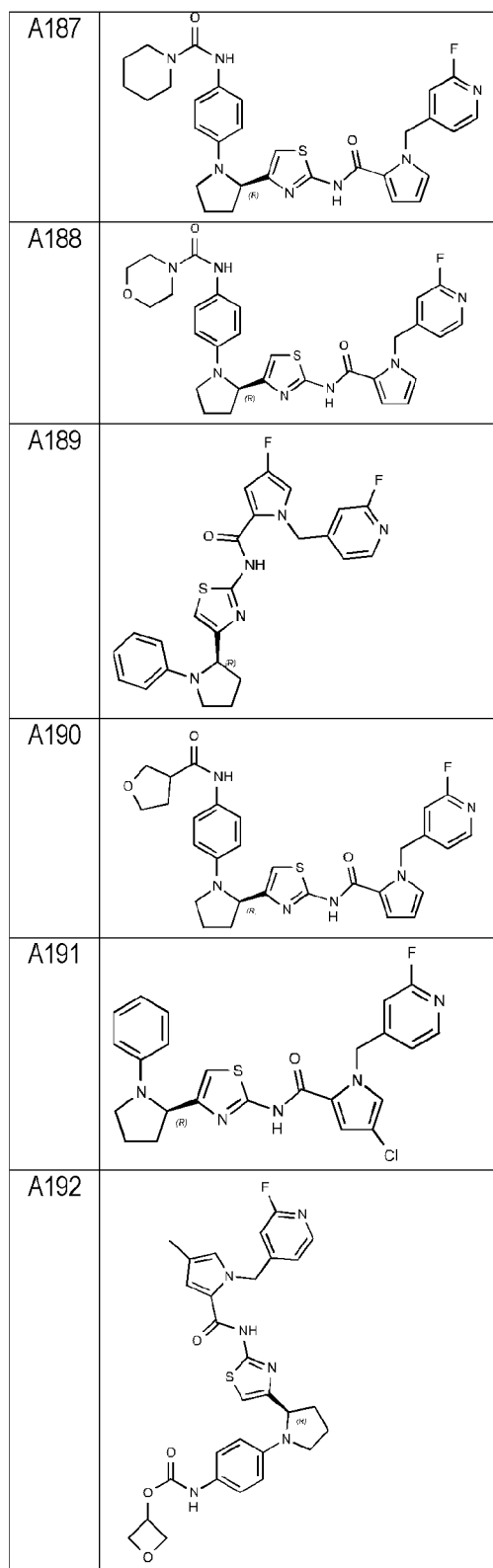
A121	
A122	
A123	
A124	
A125	
A126	

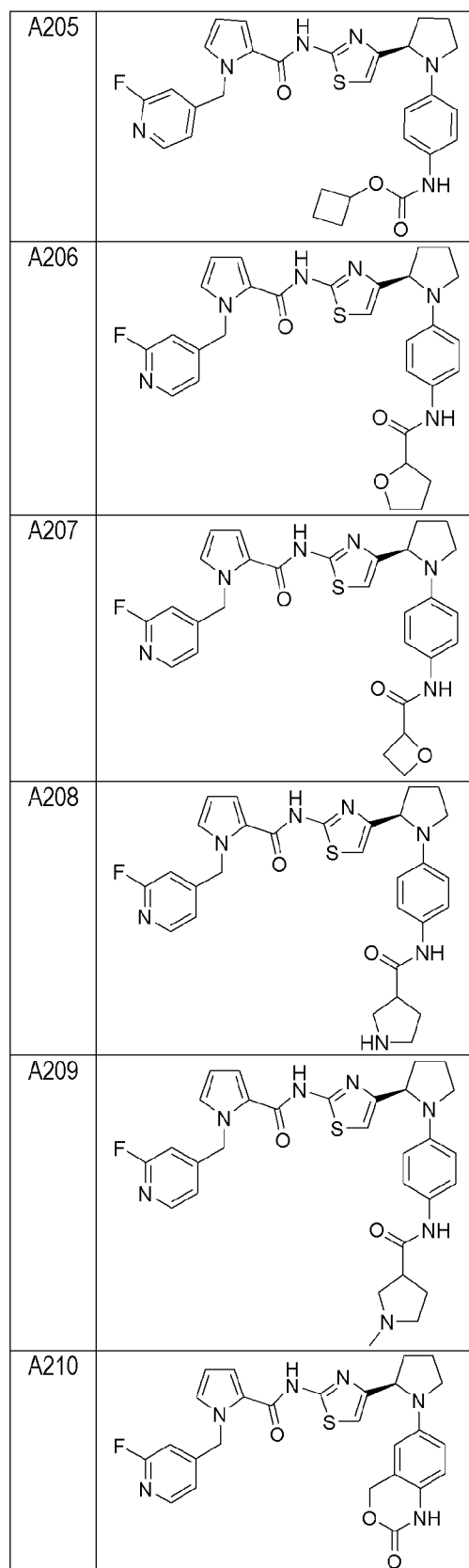
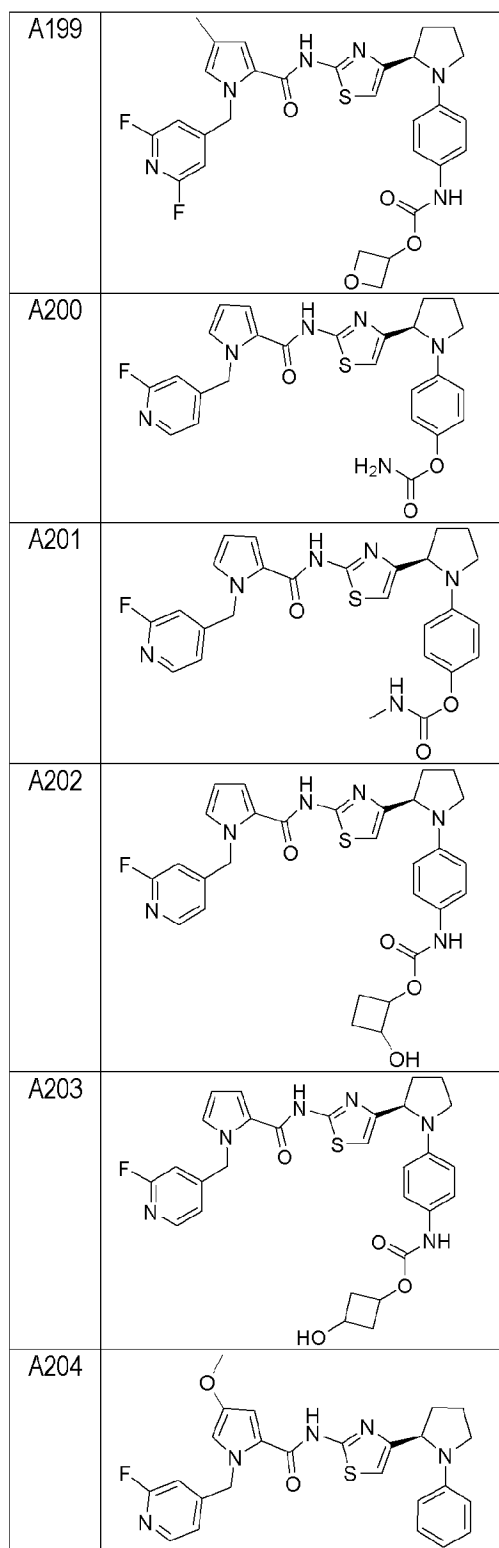


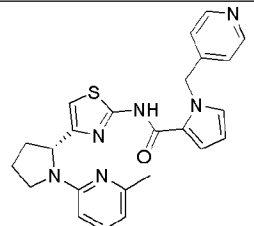
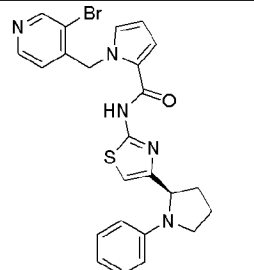
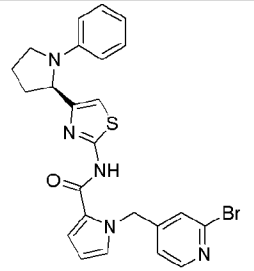
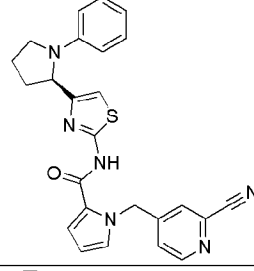
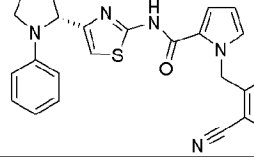
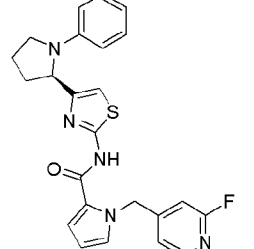


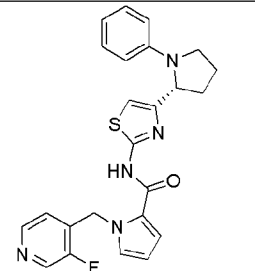
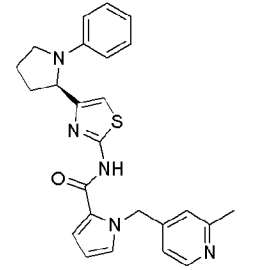
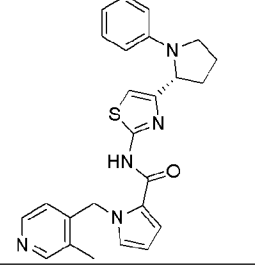
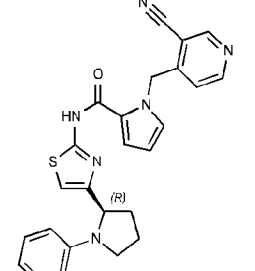
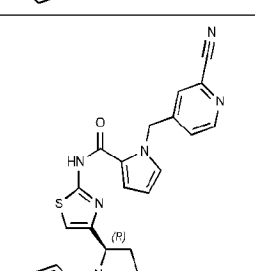
A175	
A176	
A177	
A178	
A179	
A180	

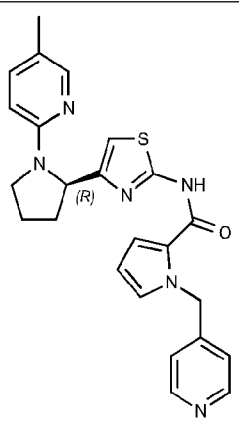
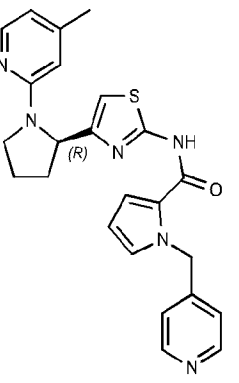
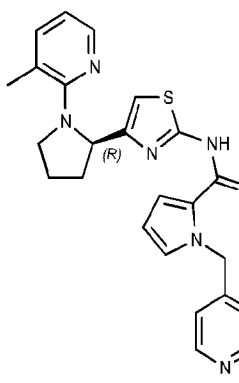
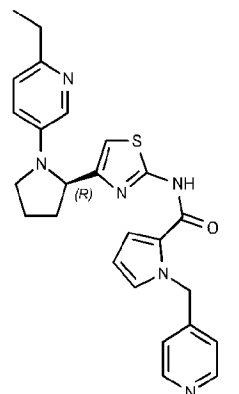
A181	
A182	
A183	
A184	
A185	
A186	





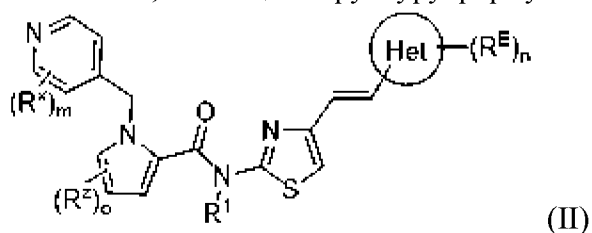
E19	
E22	
E23	
E24	
E25	
E26	

E27	
E28	
E29	
E59	
E60	

E62	 Chemical structure of compound E62: A thiazole ring substituted with a 4-methylpyridin-2-yl group, a 4-pyridylmethyl group, and a 4-pyridylmethyl group. The thiazole ring is also substituted with a 4-methylpyridin-2-yl group. The stereochemistry is (R).
E63	 Chemical structure of compound E63: A thiazole ring substituted with a 4-methylpyridin-2-yl group, a 4-pyridylmethyl group, and a 4-pyridylmethyl group. The thiazole ring is also substituted with a 4-methylpyridin-2-yl group. The stereochemistry is (R).
E64	 Chemical structure of compound E64: A thiazole ring substituted with a 4-methylpyridin-2-yl group, a 4-pyridylmethyl group, and a 4-pyridylmethyl group. The thiazole ring is also substituted with a 4-methylpyridin-2-yl group. The stereochemistry is (R).
E65	 Chemical structure of compound E65: A thiazole ring substituted with a 4-methylpyridin-2-yl group, a 4-pyridylmethyl group, and a 4-pyridylmethyl group. The thiazole ring is also substituted with a 4-methylpyridin-2-yl group. The stereochemistry is (R).

Соединения формулы (II)

32. Также в настоящем описании предложены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие структуру формулы (II):



где R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

Het представляет собой оксазол, имидазол, пиразол, изоксазол, морфолин, тетрагидрохинолин, оксазолидинон, пиперидинон, дигидрооксазол, пиразин, пиримидин, имидазо[1,2-*a*]пиридин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-*a*]пиридин, пиридин-2(1*H*)-он, 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол или хинолин, или

когда по меньшей мере один из n и m равняется 1 или 2, Het может представлять собой пиридин, и когда n равняется 1 или 2, Het может представлять собой диазинил;

n равняется 0, 1 или 2;

каждый R^E , если присутствует, независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{0-6} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{0-6} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-6} алкилен-CN, C_{0-6} алкилен- OR^N , C_{0-6} алкилен- $N(R^N)_2$, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{0-6} алкилен- CO_2R^N или C_{0-6} алкилен- $[C(O)]_{0-1}$ -3-6-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

при этом, когда R^E содержит 3-6-членное кольцо, оно необязательно замещено 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, CN, C_{1-6} галогеналкила, CO_2R^N , $C(O)R^N$, $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N ;

m равняется 0, 1 или 2;

каждый R^x , если присутствует, независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

o равняется 0 или 1;

R^z , если присутствует, представляет собой CN, галоген, $C(O)N(R^N)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил; и

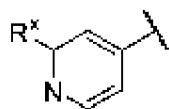
каждый R^N независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил.

33. В различных случаях R^1 представляет собой H. В некоторых случаях Het представляет собой имидазол или оксазол. В различных случаях Het представляет собой оксазол. В различных случаях Het представляет собой имидазол. В различных случаях, когда n равняется 1 или 2, Het представляет собой диазинил. В различных случаях Het представляет собой изоксазол, морфолин, тетрагидрохинолин, оксазолидинон, пиперидинон или дигидрооксазол. В различных случаях Het представляет собой пиразин, пиримидин, имидазо[1,2-*a*]пиридин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-*a*]пиридин, пиридин-

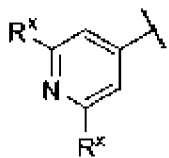
2(1H)-он, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол или хинолон. В некоторых случаях, когда по меньшей мере один из n и m равняется 1 или 2, Het представляет собой пиридин.

34. В различных случаях n равняется 0. В различных случаях n равняется 1 или 2. В некоторых случаях n равняется 1. В некоторых случаях n равняется 2. В случаях, когда n равняется 1 или 2, в некоторых случаях по меньшей мере один R^E представляет собой галоген (например, фтор). В случаях, когда n равняется 1 или 2, в некоторых случаях по меньшей мере один R^E представляет собой C_{1-6} алкил или $C(O)N(R^N)_2$. В случаях, когда n равняется 1 или 2, в некоторых случаях по меньшей мере один R^E представляет собой C_{1-6} алкил или C_{0-6} алкилен-CN. В случаях, когда n равняется 1 или 2, в некоторых случаях по меньшей мере один R^E представляет собой фенил, и в некоторых случаях фенил является незамещенным. В некоторых случаях фенил замещен 1 заместителем, выбранным из галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N . В некоторых случаях по меньшей мере один R^E представляет собой C_{1-6} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{1-6} алкилен-CN, C_{1-6} гидроксиалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_{1-6} алкилен- CO_2R^N . В некоторых случаях 3-6-членный гетероциклоалкил является незамещенным. В некоторых случаях 3-6-членный гетероциклоалкил является замещенным, и в некоторых конкретных случаях заместитель представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, CN, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, CO_2R^N , $C(O)R^N$, $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ или OR^N .

35. В различных случаях m равняется 0. В некоторых случаях m равняется 1 или 2. В некоторых случаях, когда m равняется 1, R^x находится в положении 2 пиридина, т.е.

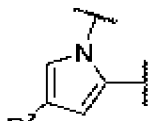


. В некоторых случаях m равняется 2, и в некоторых конкретных случаях один R^x находится в положении 2, а другой R^x находится в положении 6 пиридина, т.е.



. В различных случаях R^x представляет собой галоген или метил. В некоторых случаях по меньшей мере один R^x представляет собой фтор. В некоторых случаях, когда m равняется 2, каждый R^x представляет собой фтор.

36. В различных случаях o равняется 0. В некоторых случаях o равняется 1, и в некоторых конкретных случаях R^z находится в *мета*-положении по отношению к

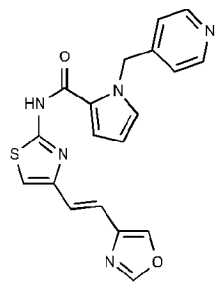
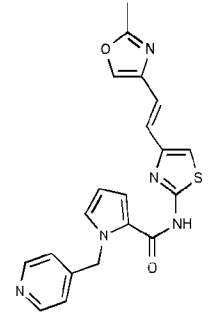
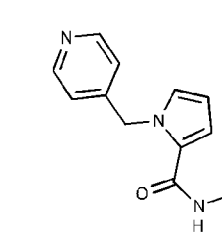
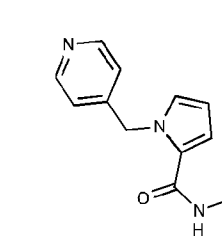
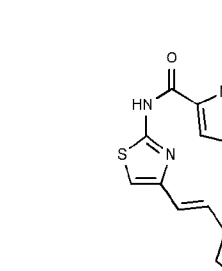


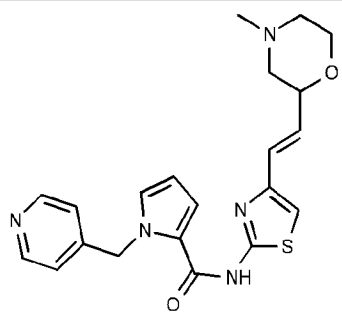
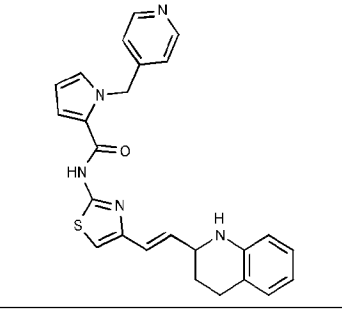
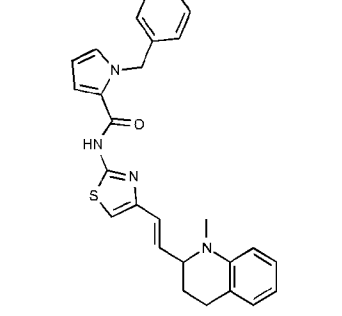
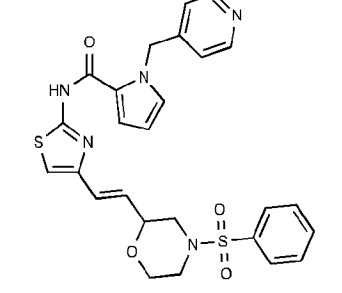
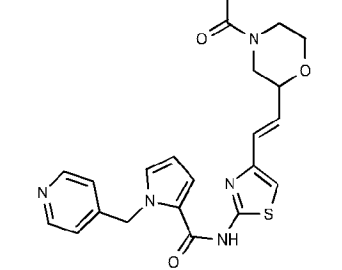
кольцевому атому азота, т.е. . В некоторых случаях R^z представляет собой метил или фтор.

37. В различных случаях каждый R^N независимо представляет собой H или метил. В некоторых случаях по меньшей мере один R^N представляет собой C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил.

38. В различных случаях соединение формулы (II) представляет собой структуры, представленные в таблице В, или их фармацевтически приемлемые соли:

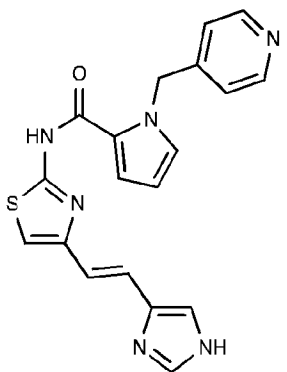
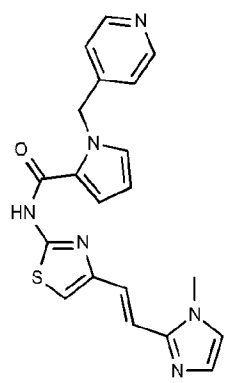
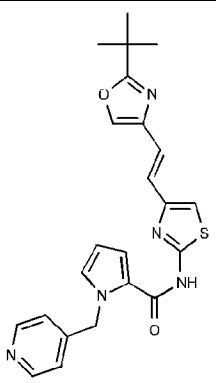
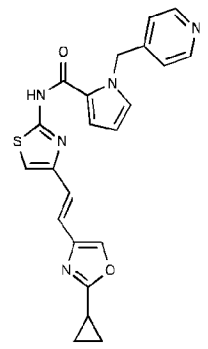
Таблица В

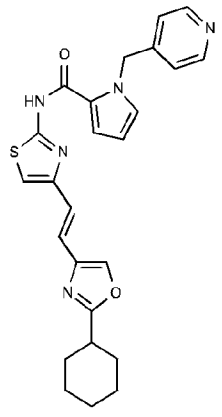
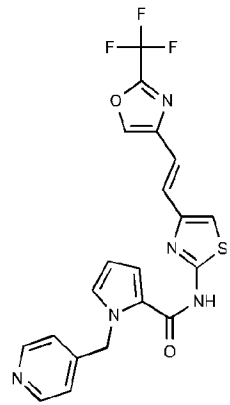
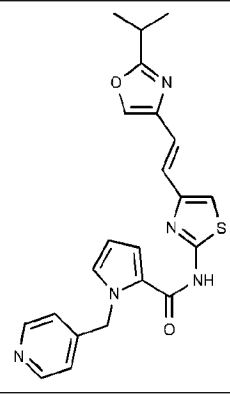
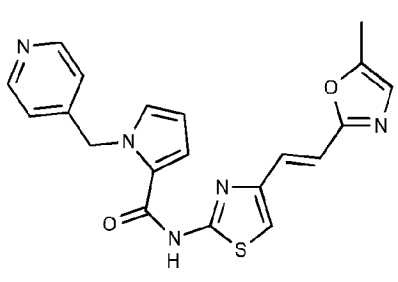
ID	
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	

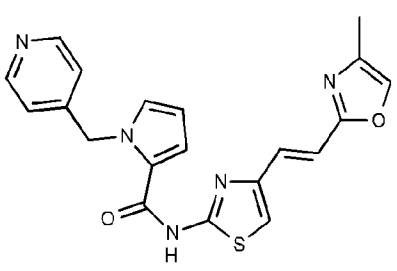
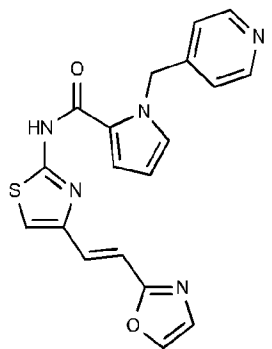
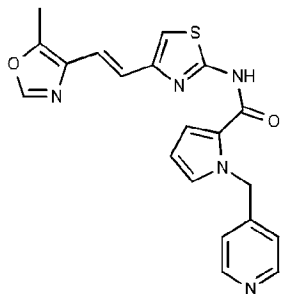
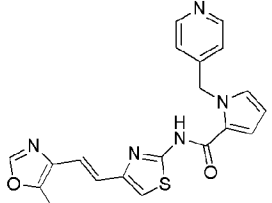
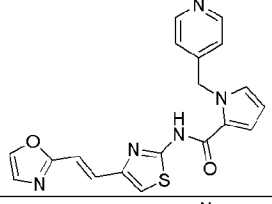
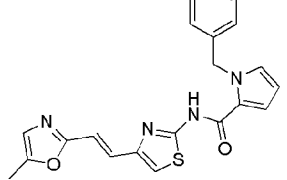
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	

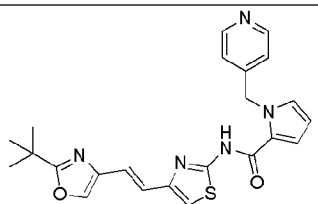
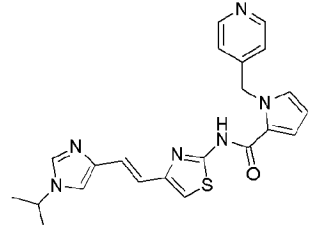
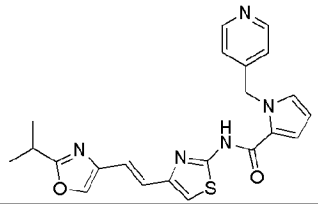
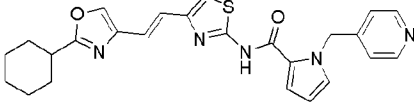
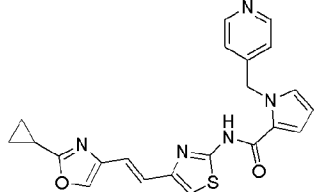
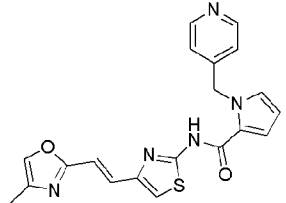
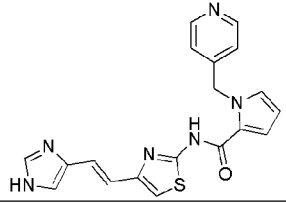
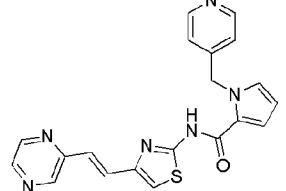
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	
B16	

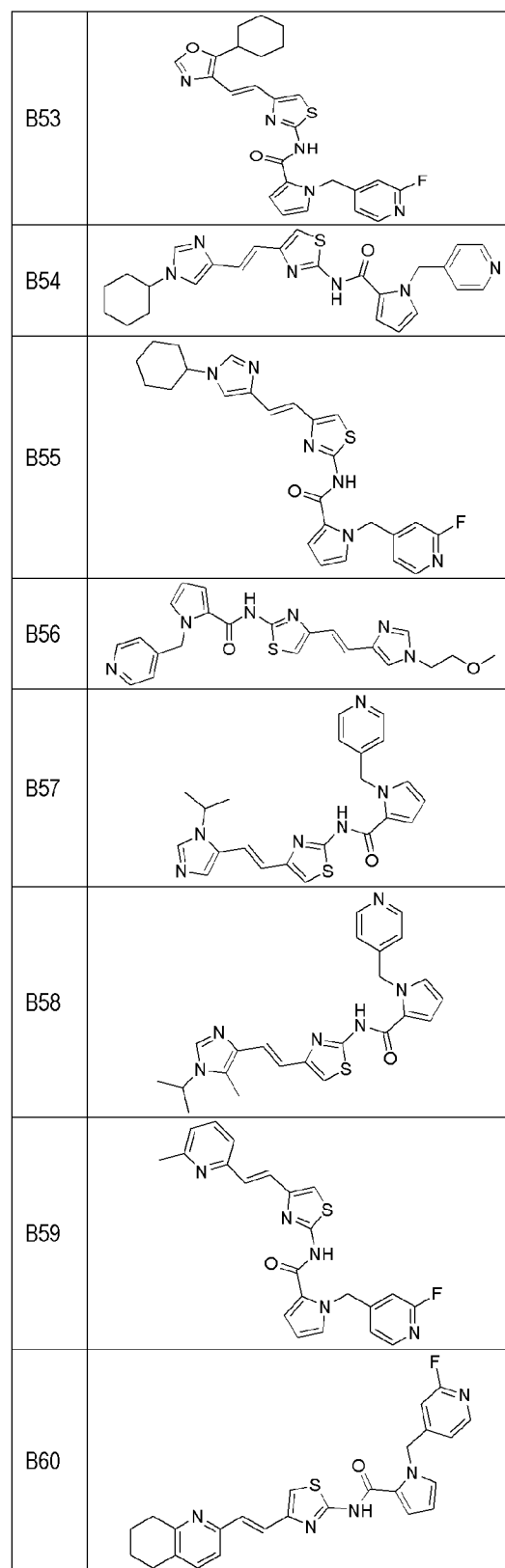
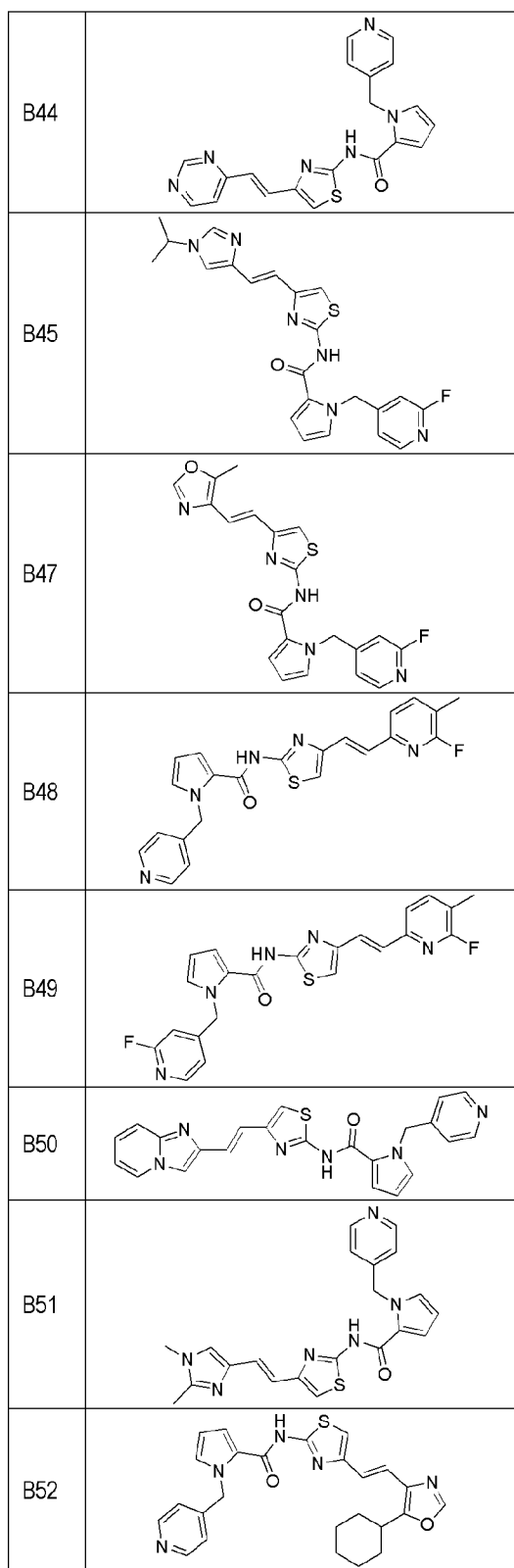
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	

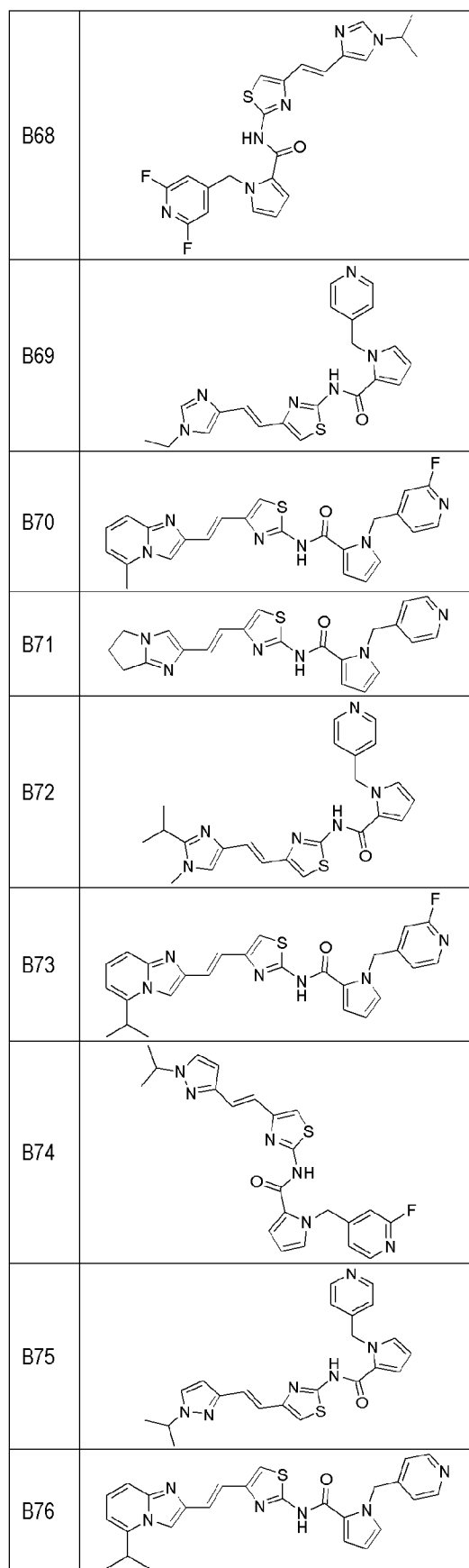
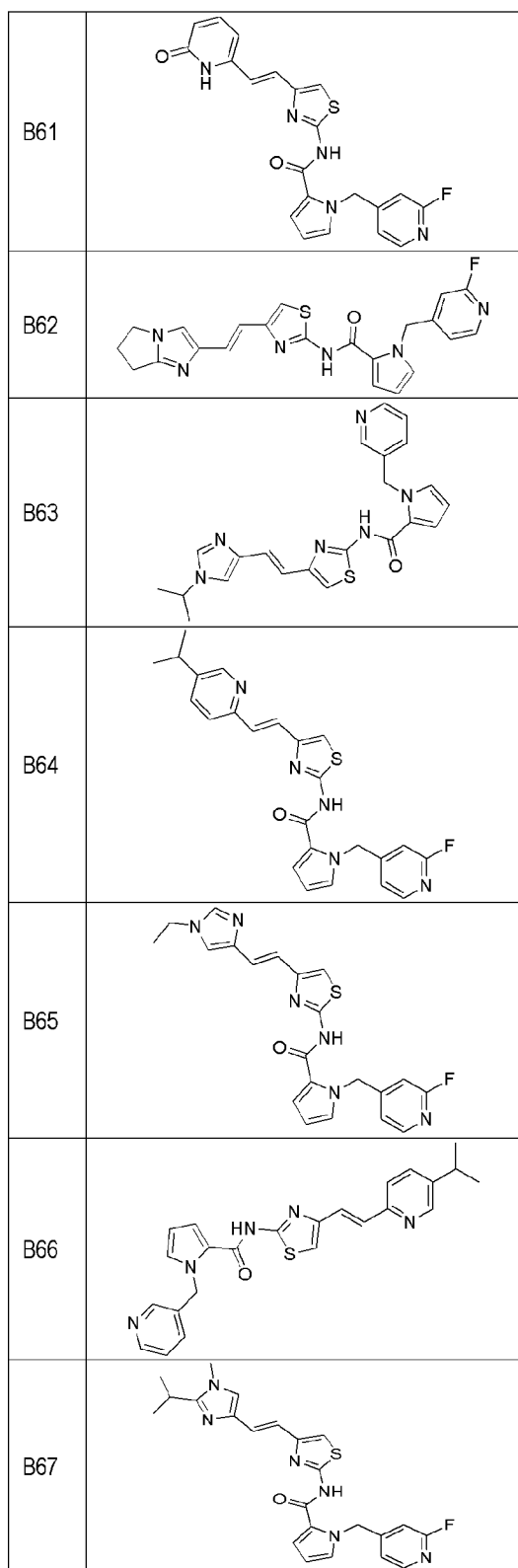
B22	
B23	
B24	
B25	

B26	
B27	
B28	
B29	

B30	
B31	
B32	
B33	
B34	
B35	

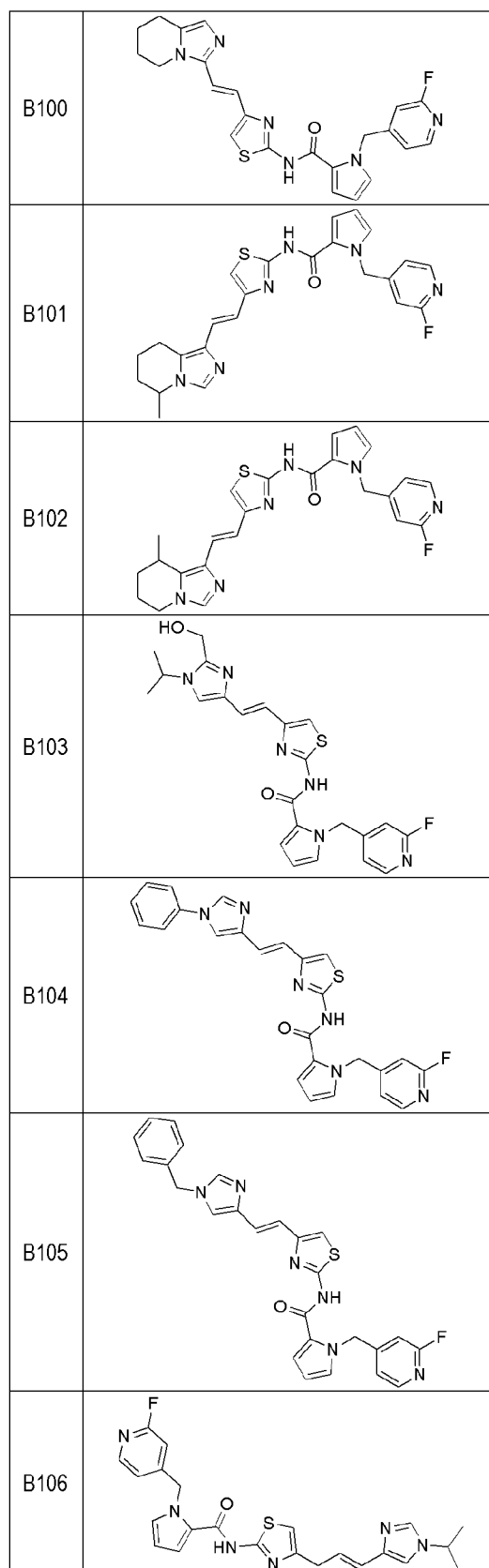
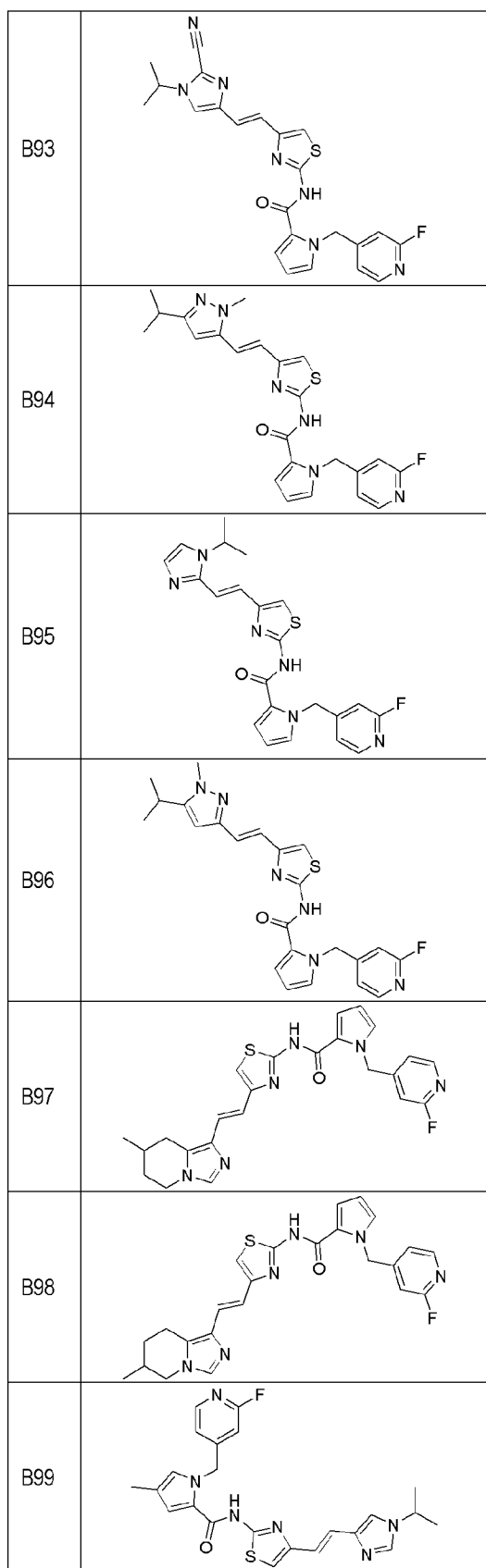
B36	
B37	
B38	
B39	
B40	
B41	
B42	
B43	

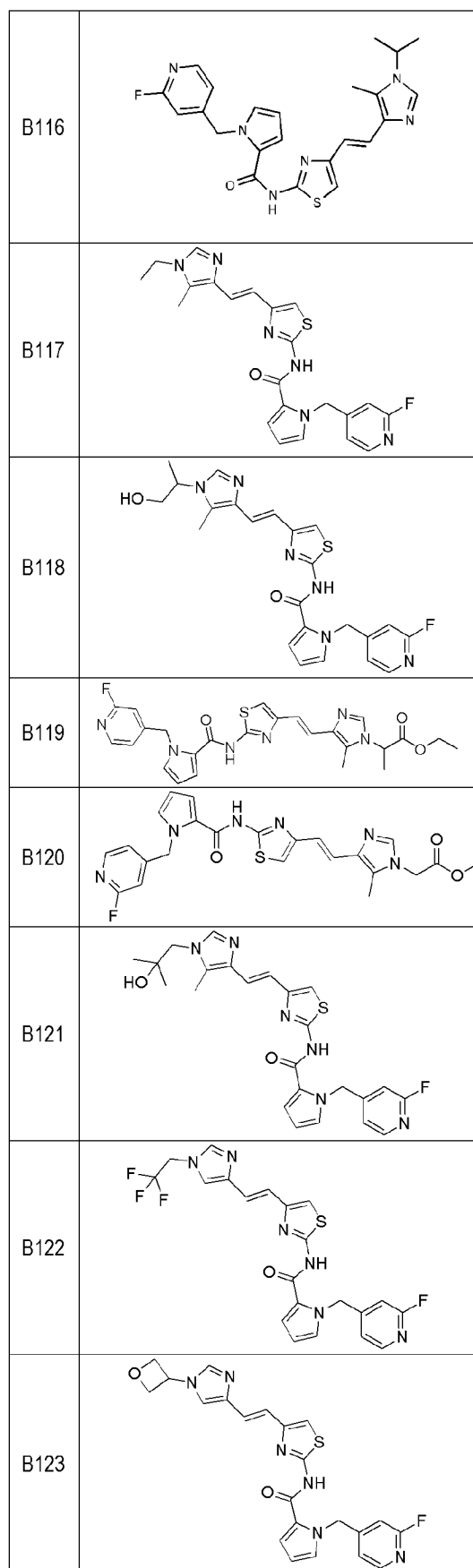
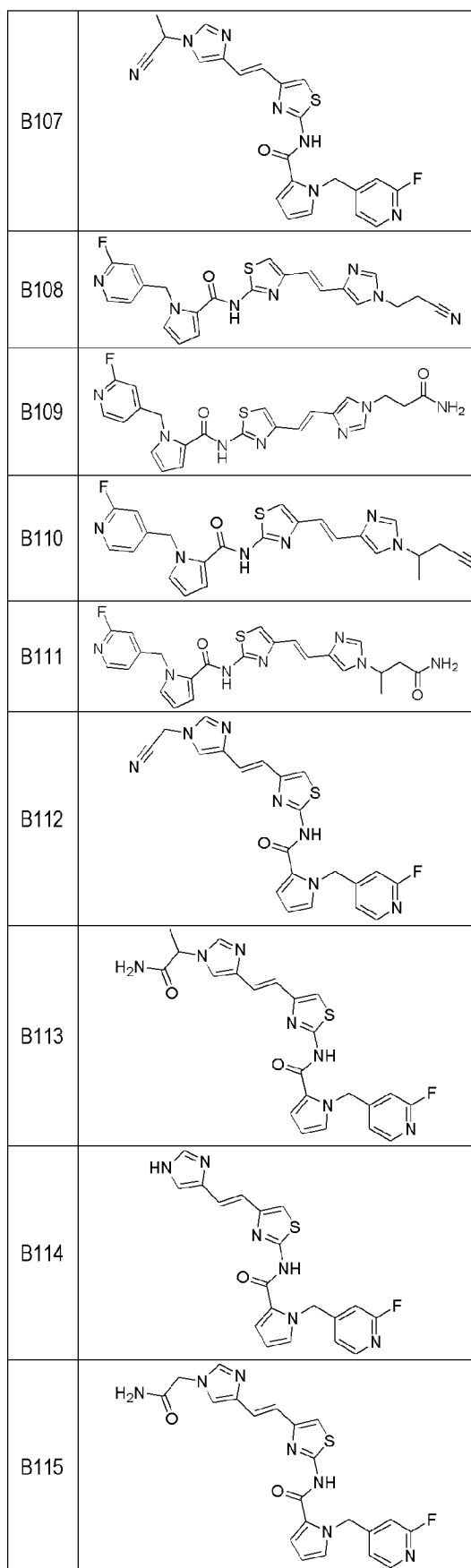


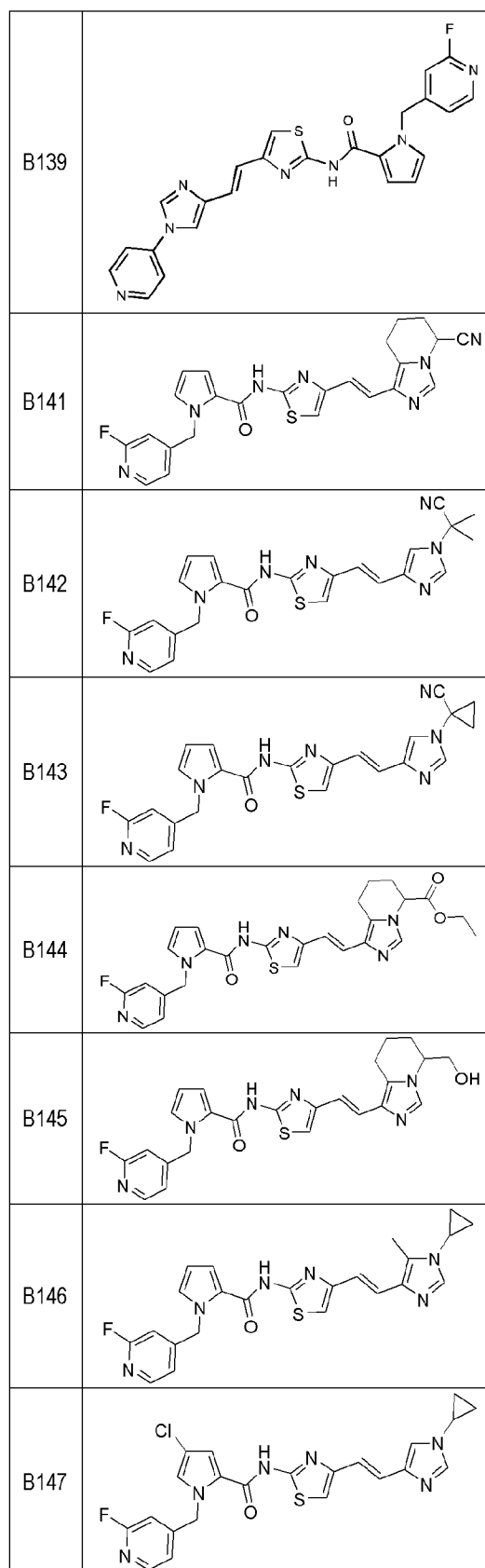
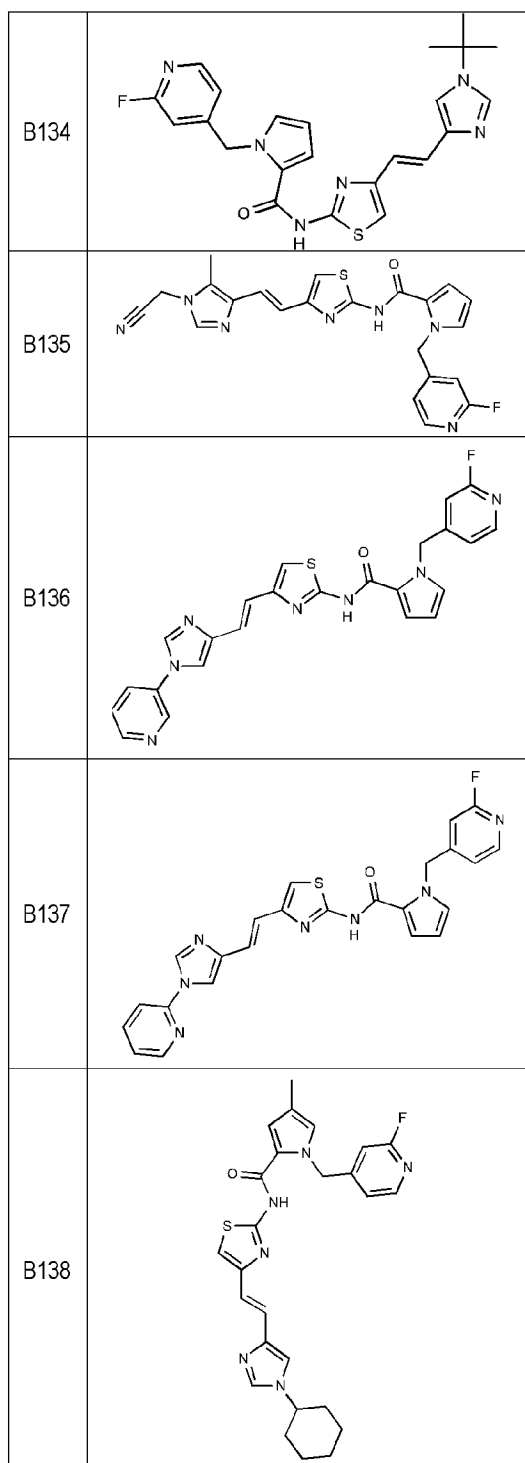


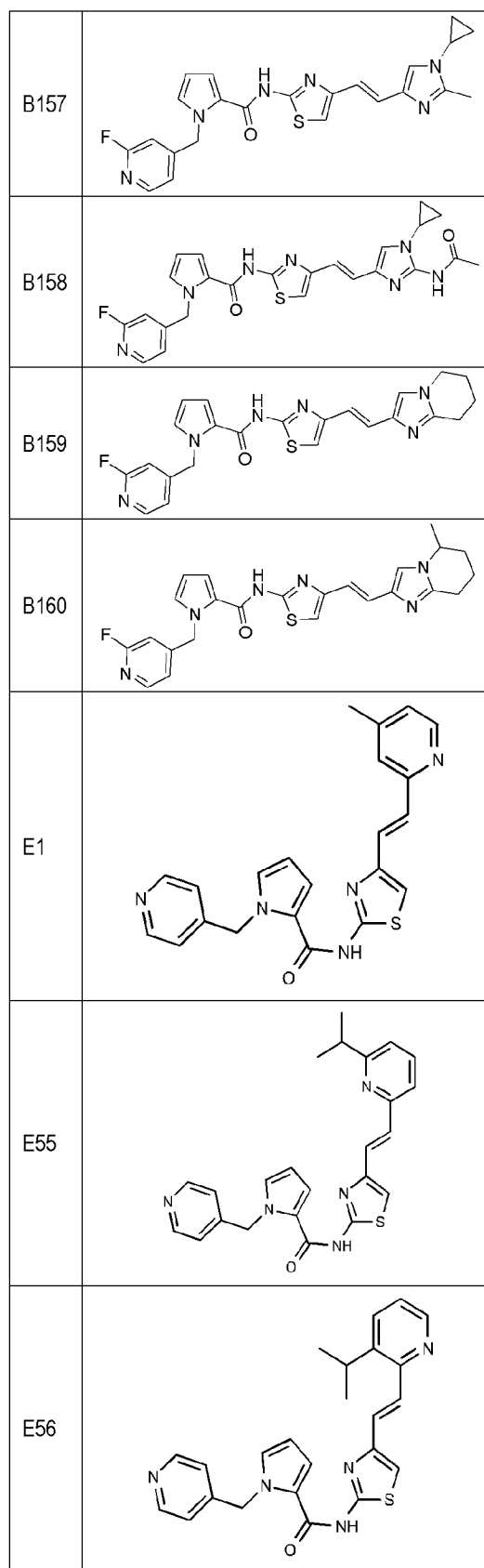
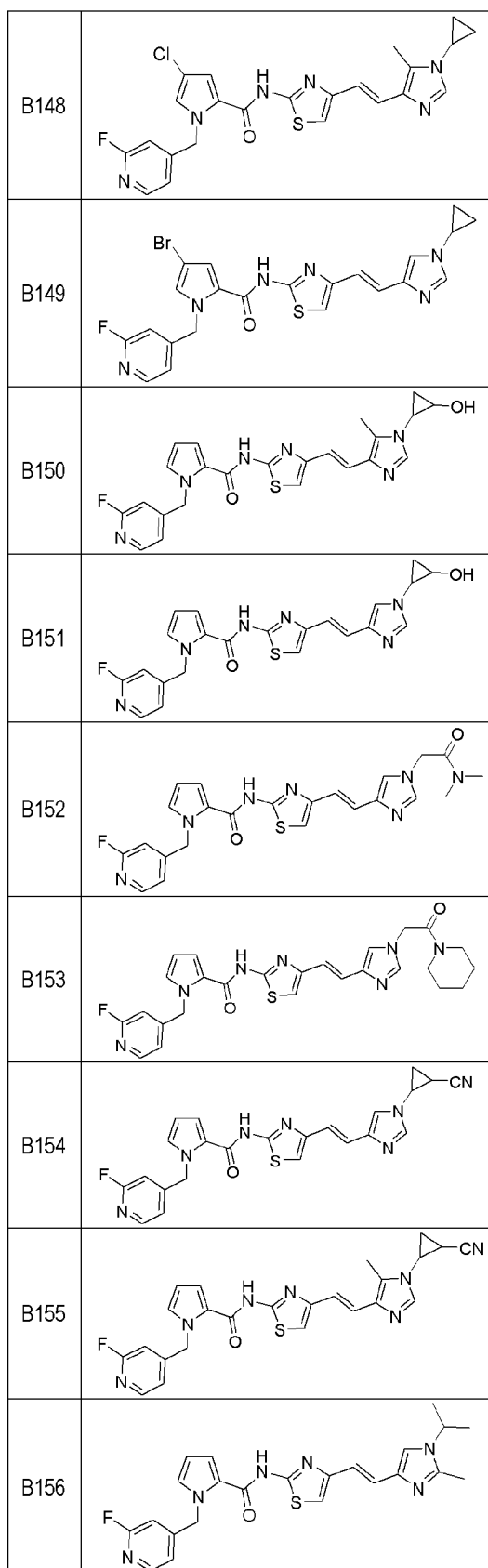
B77	
B78	
B79	
B80	
B81	
B83	
B84	
B85	

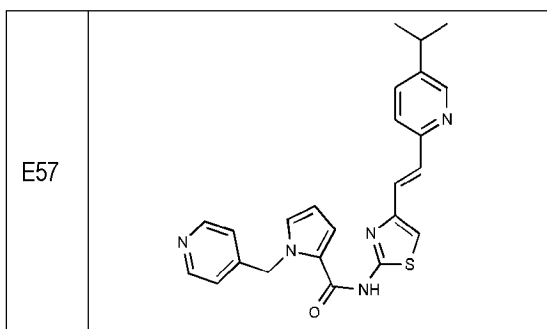
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	
B91	
B92	





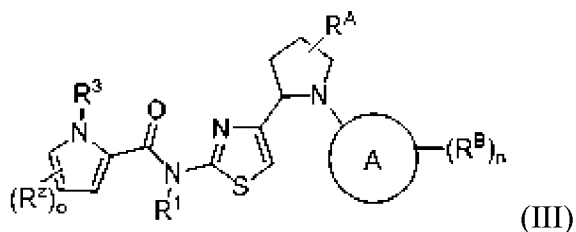






Соединения формулы (III)

39. Также в настоящем описании предложены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие структуру формулы (III):



где R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

R^A представляет собой H, C_{1-6} алкил, OR^N , $N(R^N)_2$, OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N ;

n равняется 0, 1 или 2;

кольцо A представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых атома азота;

каждый R^B , если присутствует, независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкилен- C_{1-3} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, галоген, C_{0-3} алкилен- CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)_2$, NO_2 , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)OR^N$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)SO_2R^N$, C_{0-3} алкилен- $OC(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- Het , C_{0-3} алкилен- $OHet$, C_{0-3} алкилен- $NHCO_2Het$, C_{0-3} алкилен- $OC(O)Het$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)Het$ или C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)Het$;

Het представляет собой ароматическое или неароматическое 4-7-членное кольцо, содержащее 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S;

Het необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, OR^N , галогена, оксо, $C(O)R^N$, $C(O)N(R^N)_2$, SOR^N , $SO_2N(R^N)_2$ и SO_2R^N ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен-X, C_{2-6} алкенилен-X, C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен-X или Ag, и алкилен необязательно замещен OR^N ;

X представляет собой H, OC_{1-3} алкил, $C\equiv CR^N$, CN, CO_2R^N , $CON(R^N)_2$ или Ag,

Ag представляет собой 3-10-членное ароматическое или неароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома,

выбранных из N, O и S, при условии, что, когда Ag представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, оно содержит 0 или 2-4 кольцевых гетероатома,

Ag необязательно замещен C_{1-3} -алкилом, C_{0-2} -алкилен-CN, $CON(R^N)_2$, тетразолом, оксазолом или 1-2 галогенами;

о равняется 0 или 1;

R^Z , если присутствует, представляет собой CN, галоген, $C(O)N(R^N)_2$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -гидроксиалкил или C_{1-6} -галогеналкил; и

каждый R^N независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гидроксиалкил или C_{1-6} -галогеналкил.

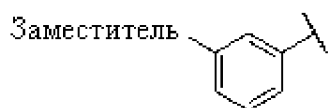
40. В различных случаях R^1 представляет собой H. В различных случаях R^A представляет собой H. В некоторых случаях R^A представляет собой OC_{1-6} -алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} -алкилен- OR^N . В некоторых случаях R^A представляет собой OR^N или $N(R^N)_2$. В различных случаях каждый R^N представляет собой H или метил. В некоторых случаях по меньшей мере один R^N представляет собой C_{1-6} -гидроксиалкил или C_{1-6} -галогеналкил.

41. В различных случаях кольцо A представляет собой фенил. В различных случаях кольцо A представляет собой пиридил. В различных случаях кольцо A представляет собой диазинил: пиримидинил, пиразинил или пирадазинил. В различных случаях кольцо A является незамещенным (т.е. n равняется 0). В различных случаях кольцо A является замещенным (т.е. n равняется 1 или 2). В некоторых случаях n равняется 1. Заместитель(и) - R^B - может представлять собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{1-3} -алкилен- C_{1-3} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -гидроксиалкил, галоген, C_{3-6} -циклоалкил, CO_2R^N , C_{0-3} -алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, $N(R^N)_2$, NO_2 , C_{0-3} -алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} -алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, Het или OHet. В некоторых случаях R^B представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых случаях R^B представляет собой C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -гидроксиалкил или галоген. В некоторых случаях R^B представляет собой CO_2R^N , $N(R^N)_2$, C_{0-3} -алкилен- $C(O)N(R^N)_2$ или C_{0-3} -алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$. В некоторых случаях R^B представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, Het или OHet. В некоторых случаях Het представляет собой ароматический 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома. В некоторых случаях Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома. В некоторых случаях Het является незамещенным. В некоторых случаях Het является замещенным. Het может быть замещен C_{1-6} -алкилом. Het может быть замещен C_{1-6} -алкокси. Het может быть замещен $C(O)R^N$ или SO_2R^N . В некоторых случаях Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл и замещен оксо.

42. В различных случаях R^3 представляет собой C_{1-6} -алкилен-X. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{2-6} -алкенилен-X или C_{0-2} -алкилен- C_{3-6} -карбоцикл- C_{0-2} -алкилен-X. В некоторых случаях алкилен R^3 замещен OR^N (например, OH или OMe).

43. В различных случаях X представляет собой H, OC_{1-3} -алкил, CN, CO_2R^N или $CON(R^N)_2$. В некоторых случаях X представляет собой $C\equiv CR^N$. В некоторых случаях X представляет собой Ag. В некоторых случаях R^3 представляет собой Ag. В некоторых случаях Ag представляет собой 3-10-членное неароматическое моноциклическое или

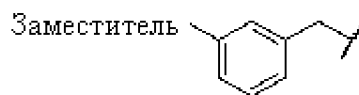
полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых случаях Ag представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых случаях Ag представляет собой фенил. В некоторых случаях Ag представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых случаях Ag представляет собой 6-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 2-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых случаях Ag представляет собой фенил, тетрагидропиран, дигидропиран, тетрагидрофуран, C₃₋₆циклоалкил, тетразол, триазол, оксазол, тетрагидрохинолин, N-метил-тетрагидроизохинолин, тетрагидротииопиранил-диоксид, пиридинос, пиперидинон или оксетанил. Ag может являться замещенным или незамещенным. В некоторых случаях Ag является замещенным, необязательно по меньшей мере одним заместителем в *мета*-положении по отношению к месту присоединения, например, когда Ag представляет собой



фенил:

(где фенил может быть дополнительно замещен вторым

заместителем). В некоторых случаях Ag замещен C₁₋₃алкилом, C₀₋₂алкилен-CN или CON(R^N)₂. В некоторых случаях Ag замещен 1 или 2 галогенами (например, фтором). В

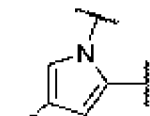


некоторых случаях R³ представляет собой

, и в некоторых

конкретных случаях заместитель представляет собой галоген (например, фтор).

44. В различных случаях o равняется 0. В некоторых случаях o равняется 1, и в некоторых конкретных случаях R^z находится в *мета*-положении по отношению к



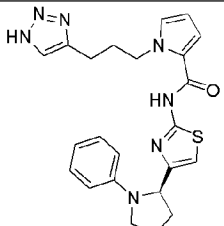
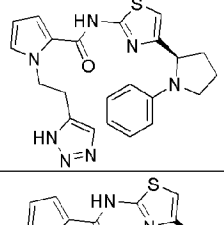
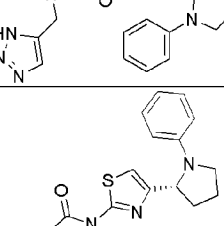
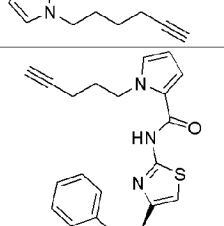
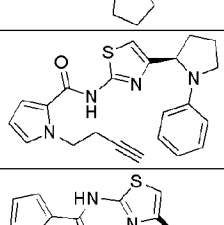
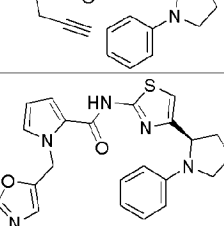
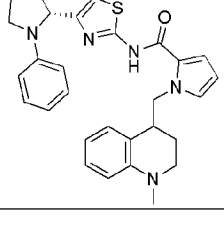
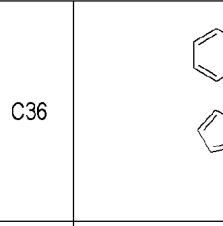
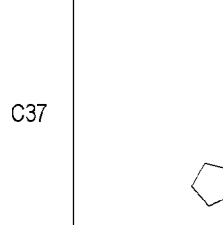
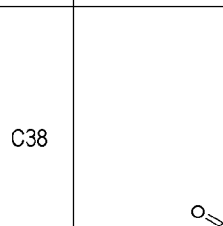
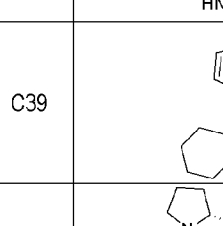
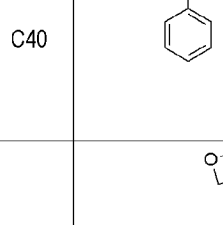
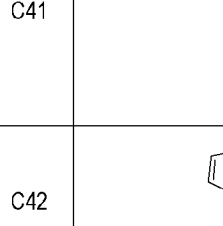
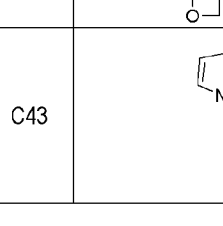
кольцевому атому азота, т.е.

45. В различных случаях соединение формулы (III) представляет собой структуры, представленные в таблице C, или их фармацевтически приемлемые соли:

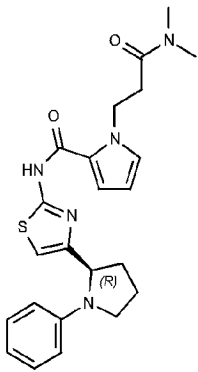
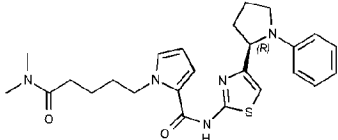
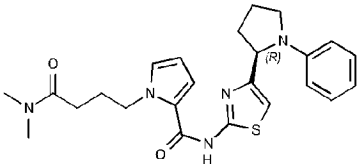
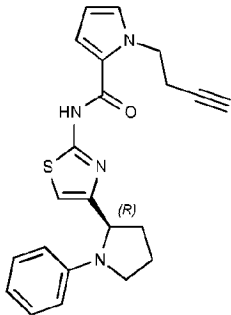
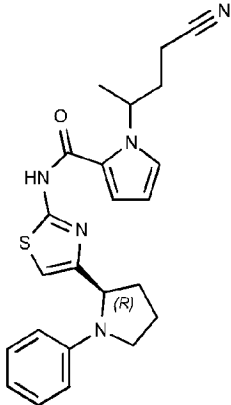
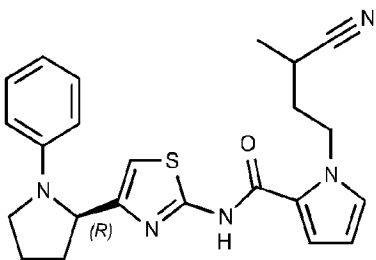
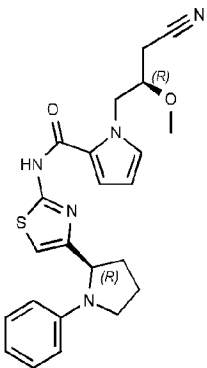
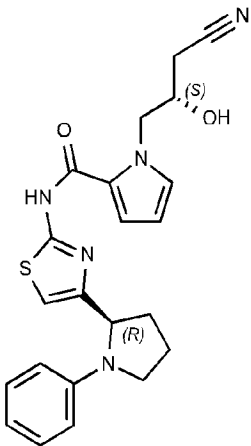
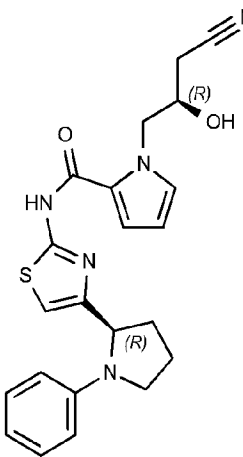
Таблица С

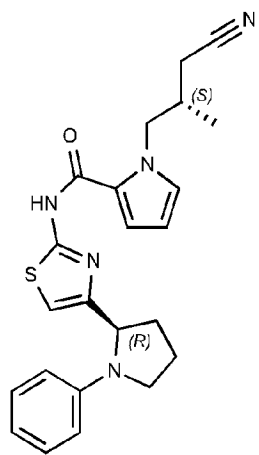
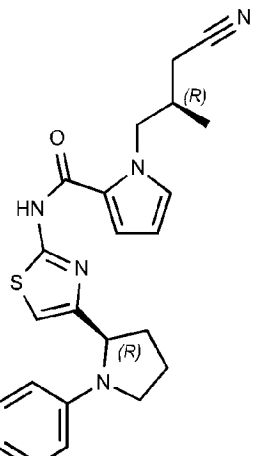
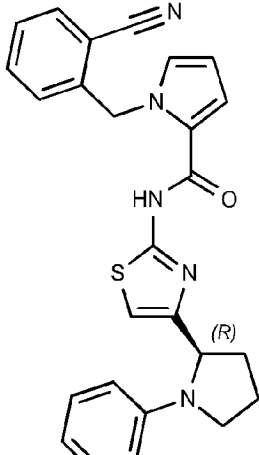
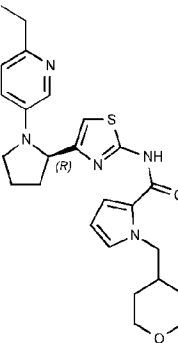
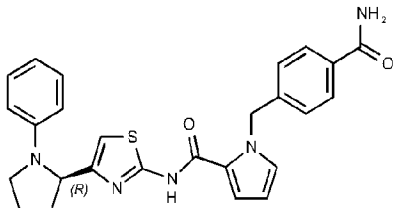
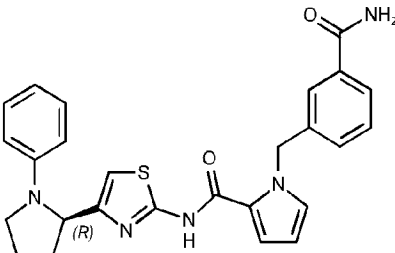
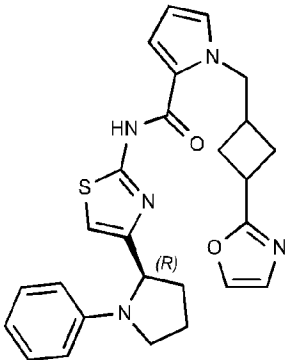
ID	
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	
C9	
C10	
C11	
C12	
C13	
C14	

C15	
C16	
C17	
C18	
C19	
C20	
C21	
C22	
C23	
C24	
C25	
C26	

C27	
C28	
C29	
C30	
C31	
C32	
C33	
C34	
C35	
C36	
C37	
C38	
C39	
C40	
C41	
C42	
C43	

C44	
C45	
C46	
C47	
C48	
C49	
C50	
C51	
C52	
C53	
C54	
C55	
C56	
C57	
C58	

C59	
C60	
C61	
C62	
C63	
C64	
C65	
C66	
C67	

C68	
C69	
C70	
C71	
C72	
C73	
C74	

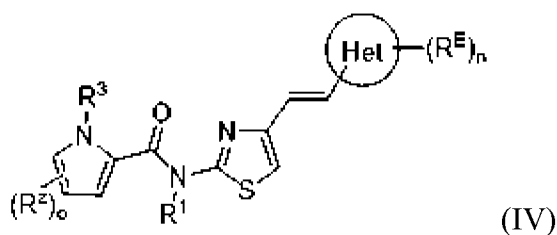
C75	
C76	
C77	
C78	
C79	
C80	
C81	
C82	
C83	

C84	
C85	
C86	
C87	
C88	
C89	
C90	
C91	
C92	
C93	
C94	
C95	
C96	
C97	
C99	
C100	

C102	
C103	
C104	
C105	
C106	
C107	
C108	
C110	

C111	
C112	
C113	
C114	
C115	
C116	
C117	

C118	
C119	
C120	
C121	
C122	
C123	
C124	
C125	
C126	
C127	



где

R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

Het представляет собой 3-10-членный ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S;

n равняется 0, 1 или 2; и

каждый R^E , если присутствует, независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, фенил, $C(O)N(R^N)_2$, CN, C_{0-6} алкилен- OR^N , C_{0-6} алкилен- $N(R^N)_2$, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил или CO_2R^N ;

при этом, когда R^E представляет собой фенил, он необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, CO_2R^N , $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен-X, C_{2-6} алкенилен-X, Ag или C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен-X;

X представляет собой H, OC_{1-3} алкил, $C\equiv CR^N$, CN, CO_2R^N , $CON(R^N)_2$ или Ag,

Ag представляет собой 3-10-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, при условии, что когда Ag представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, оно содержит 0 или 2-4 кольцевых гетероатома;

Ag необязательно замещен C_{1-3} алкилом, C_{0-2} алкилен-CN, $CON(R^N)_2$, тетразолом, оксазолом или 1-2 галогенами;

o равняется 0 или 1;

R^z , если присутствует, представляет собой CN, галоген, $C(O)N(R^N)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил; и

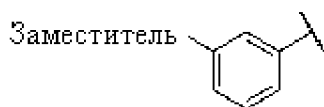
каждый R^N независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил.

47. В различных случаях R^1 представляет собой H.

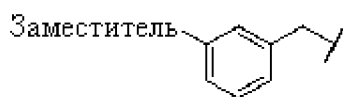
48. В различных случаях Het представляет собой 3-10-членный неароматический гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых случаях Het представляет собой тетрагидропирин. В некоторых случаях Het представляет собой 5-10-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых случаях Het представляет собой оксазол. В некоторых случаях Het представляет собой имидазол. В некоторых случаях Het представляет собой диазинил: пиримидинил, пиазинил или пирадазинил. В некоторых случаях Het представляет собой изоксазол, морфолин, тетрагидрохиолин, оксазолидинон, пиперидинон или дигидрооксазол.

49. Het может являться незамещенным (т.е. n равняется 0). Het может быть замещен R^E (т.е. n равняется 1 или 2). В некоторых случаях по меньшей мере один R^E представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых случаях по меньшей мере один R^E представляет собой C_{1-6} алкил или $C(O)N(R^N)_2$. В некоторых случаях по меньшей мере один R^E представляет собой C_{0-6} алкилен- OR^N или C_{0-6} алкилен- $N(R^N)_2$. В некоторых случаях по меньшей мере один R^E представляет собой фенил. Фенил может являться замещенным или незамещенным. В некоторых случаях фенил замещен 1 заместителем, выбранным из галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N .

50. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен- X . В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{2-6} алкенилен- X или C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен- X . В некоторых случаях X представляет собой H , OC_{1-3} алкил, CN , CO_2R^N или $CON(R^N)_2$. В некоторых случаях X представляет собой $C\equiv CR^N$. В некоторых случаях X представляет собой Ag . В некоторых случаях Ag представляет собой 3-10-членное неароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и S . В некоторых случаях Ag представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и S . В некоторых случаях Ag представляет собой фенил. В некоторых случаях Ag представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и S . В некоторых случаях Ag представляет собой 5- или 7-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и S . В некоторых случаях Ag представляет собой 6-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 2-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и S . В некоторых случаях Ag представляет собой фенил, тетрагидропиран, дигидропиран, тетрагидрофуран, C_{3-6} циклоалкил, тетразол, триазол, оксазол, тетрагидрохинолин, N -метил-тетрагидроизохинолин, тетрагидротиопиранил-диоксид, пиридинон, пиперидион или оксетанил. Ag может являться замещенным или незамещенным. В некоторых случаях Ag замещен, необязательно в *мета*-положении по отношению к месту присоединения, например, когда Ag представляет собой фенил:

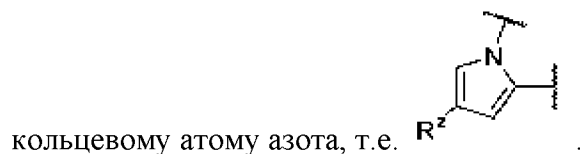


(где фенил может быть дополнительно замещен вторым заместителем). В некоторых случаях Ag замещен C_{1-3} алкилом, C_{0-2} алкилен- CN или $CON(R^N)_2$. В некоторых случаях Ag замещен 1 или 2 галогенами (например, фтором). В



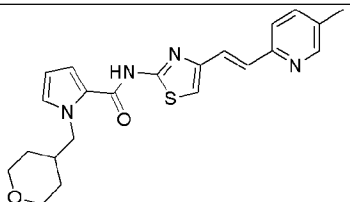
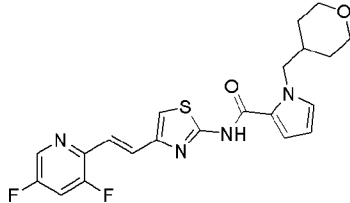
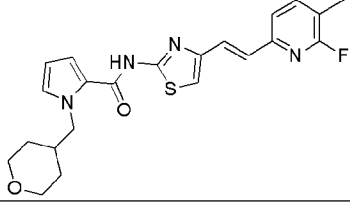
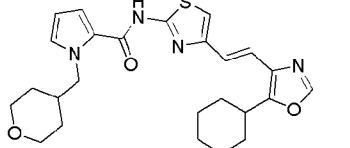
некоторых случаях R^3 представляет собой , и в некоторых конкретных случаях заместитель представляет собой галоген (например, фтор).

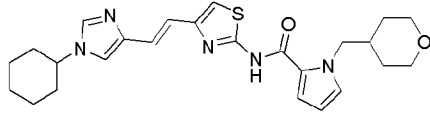
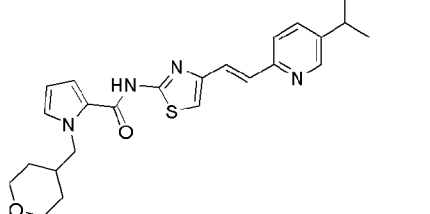
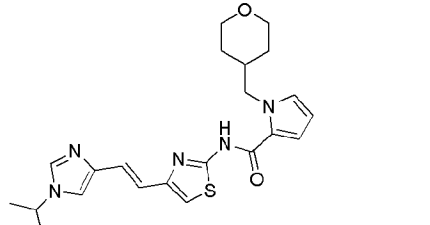
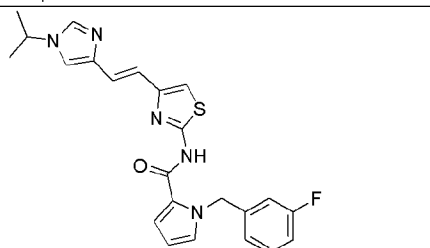
51. В различных случаях o равняется 0. В некоторых случаях o равняется 1, и в некоторых конкретных случаях R^z находится в *мета*-положении по отношению к



52. В различных случаях соединение формулы (IV) представляет собой структуры, представленные в таблице D, или их фармацевтически приемлемые соли:

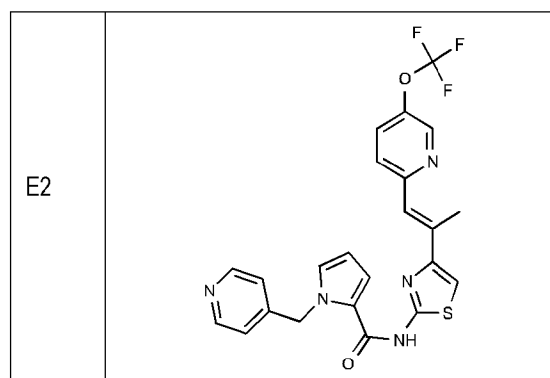
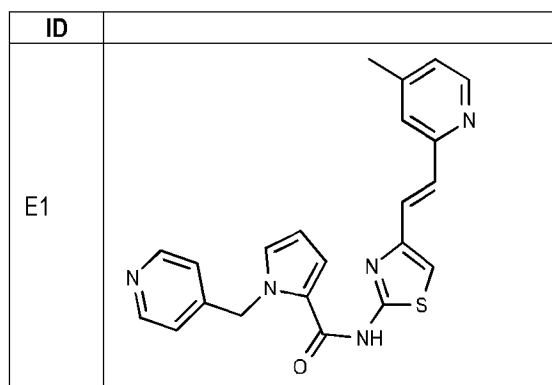
Таблица D

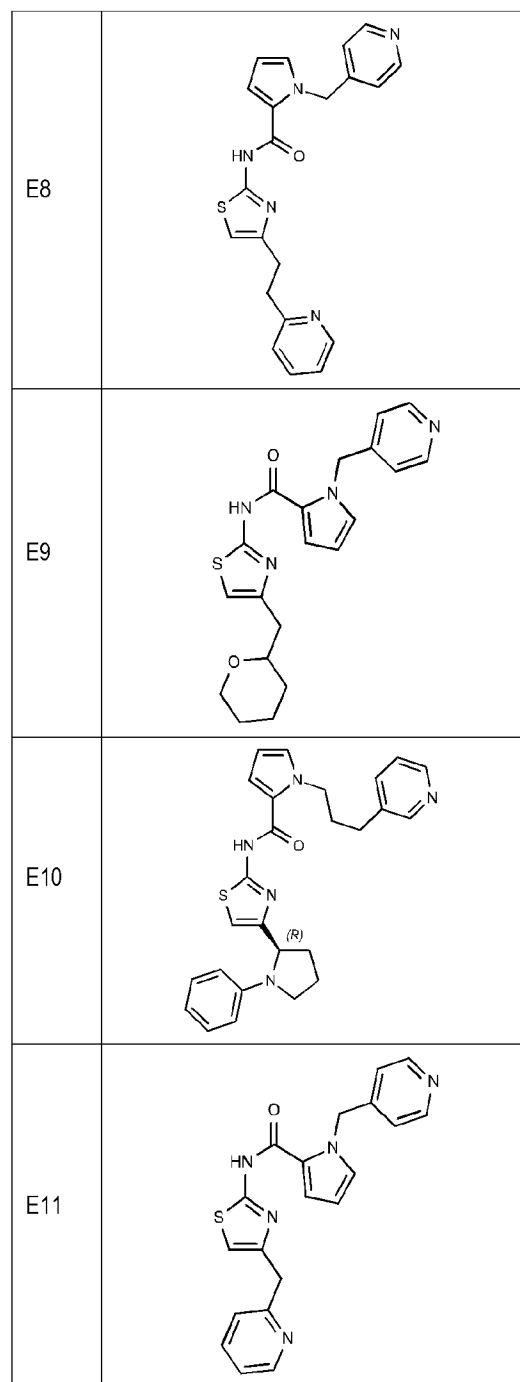
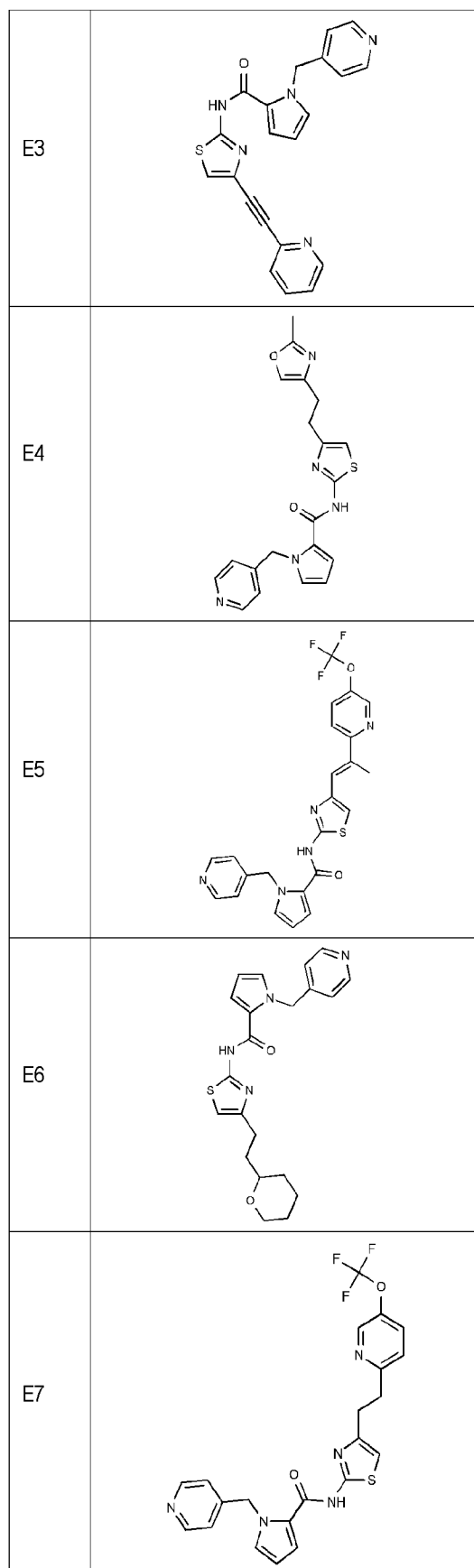
ID	
D1	
D2	
D3	
D4	

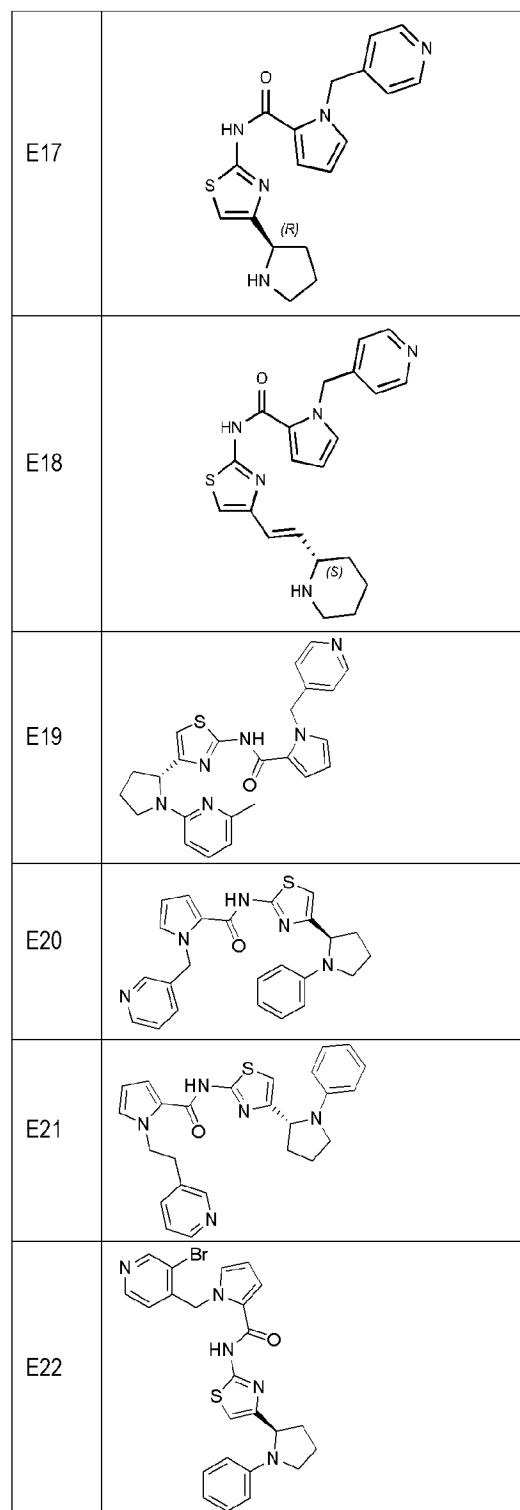
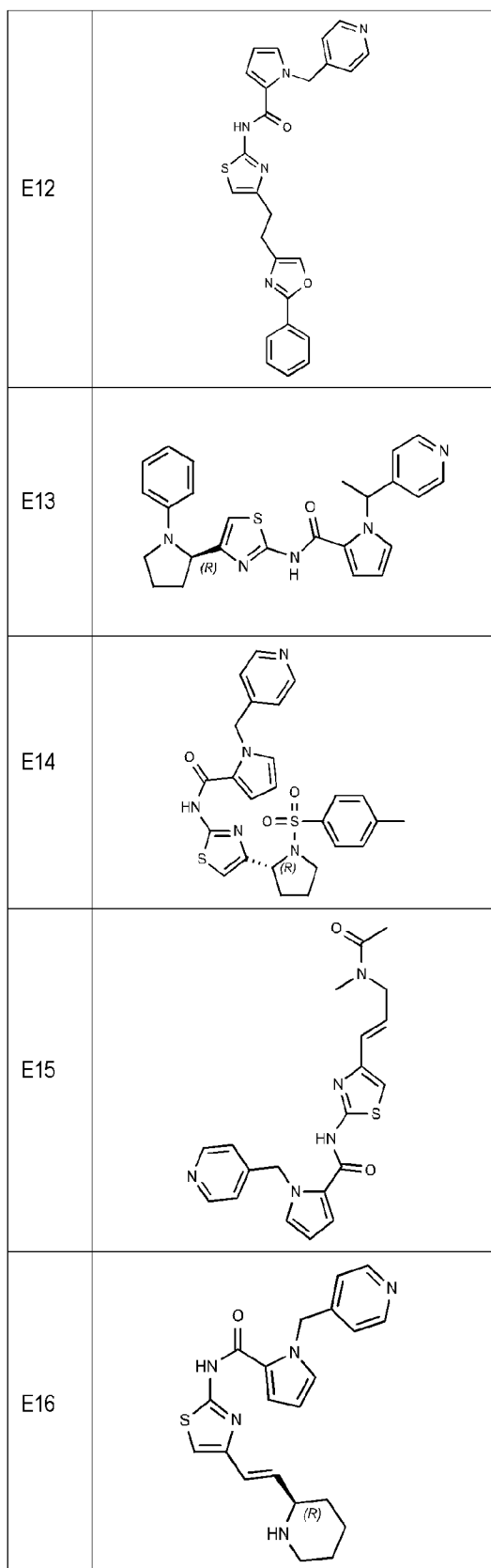
D5	
D6	
D7	
D8	

53. Также в настоящем описании предложены соединения, представленные в таблице E, или их фармацевтически приемлемые соли:

Таблица Е

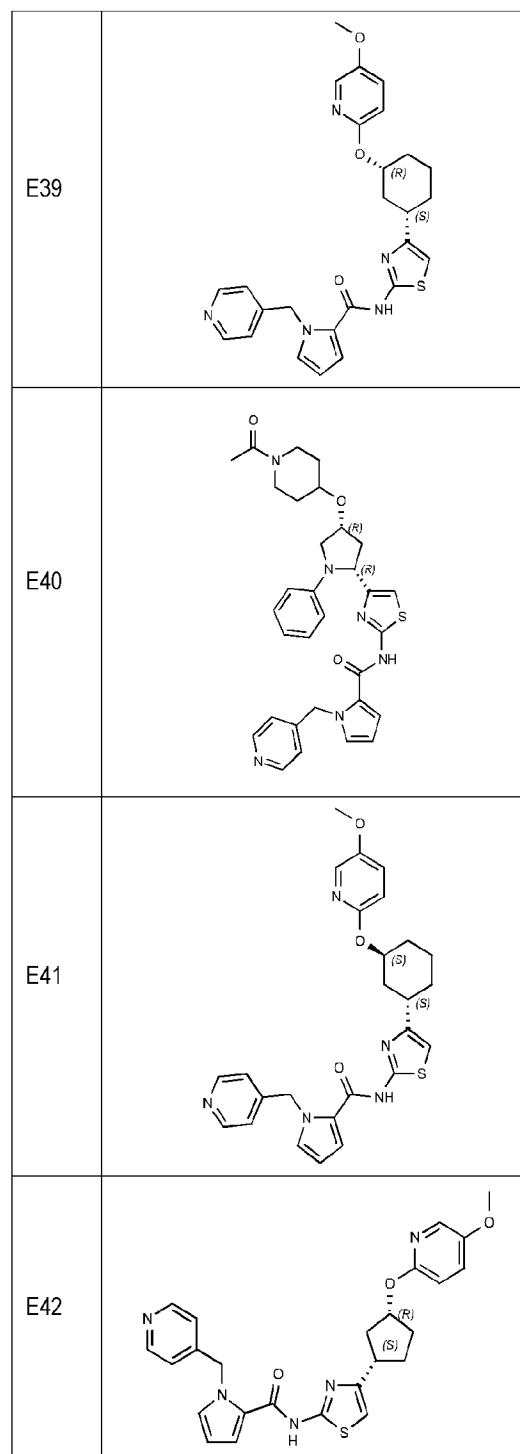
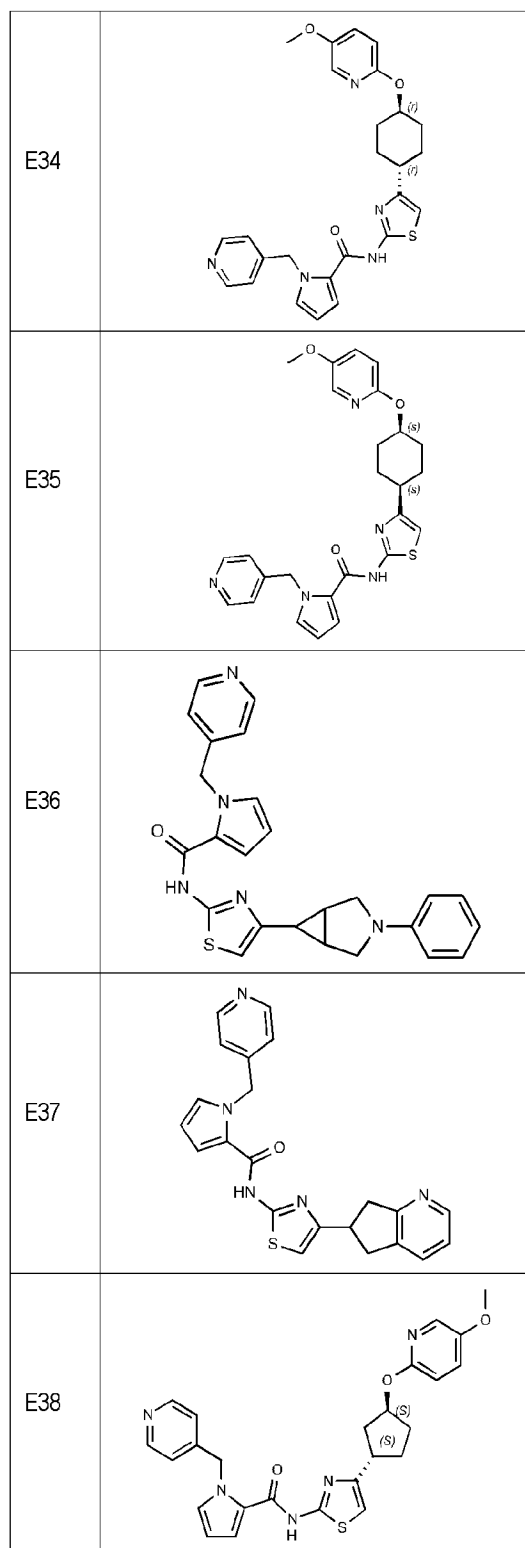


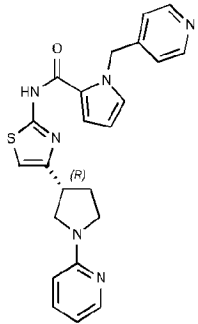
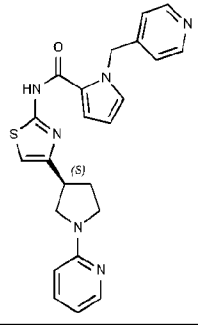
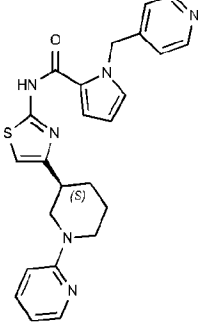
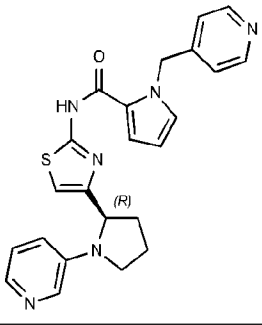
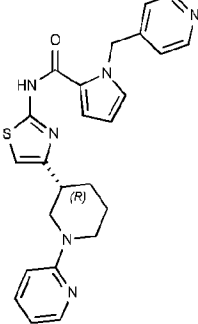


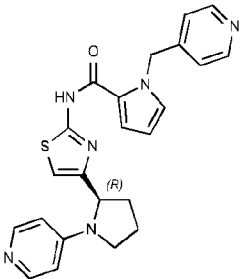
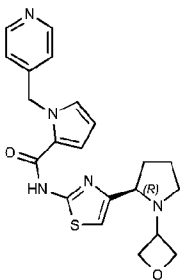
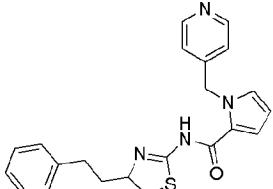
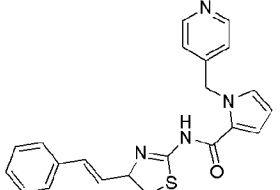
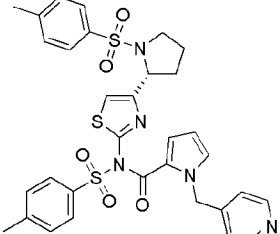
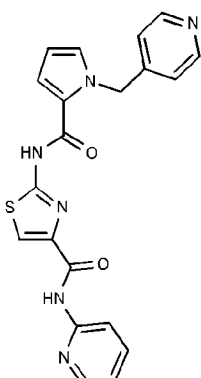


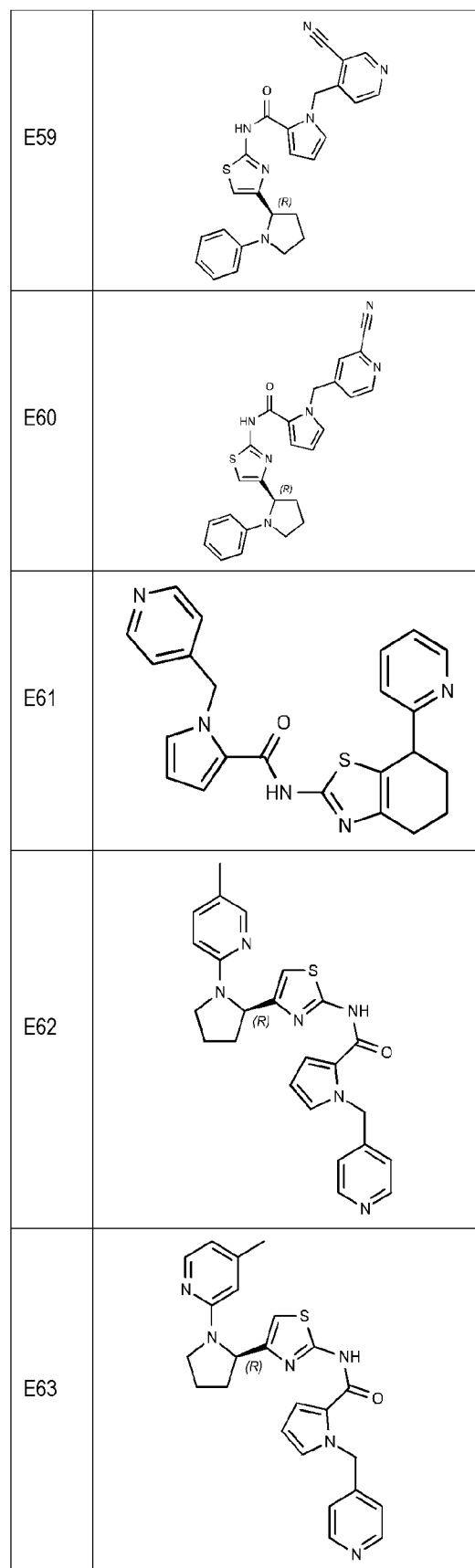
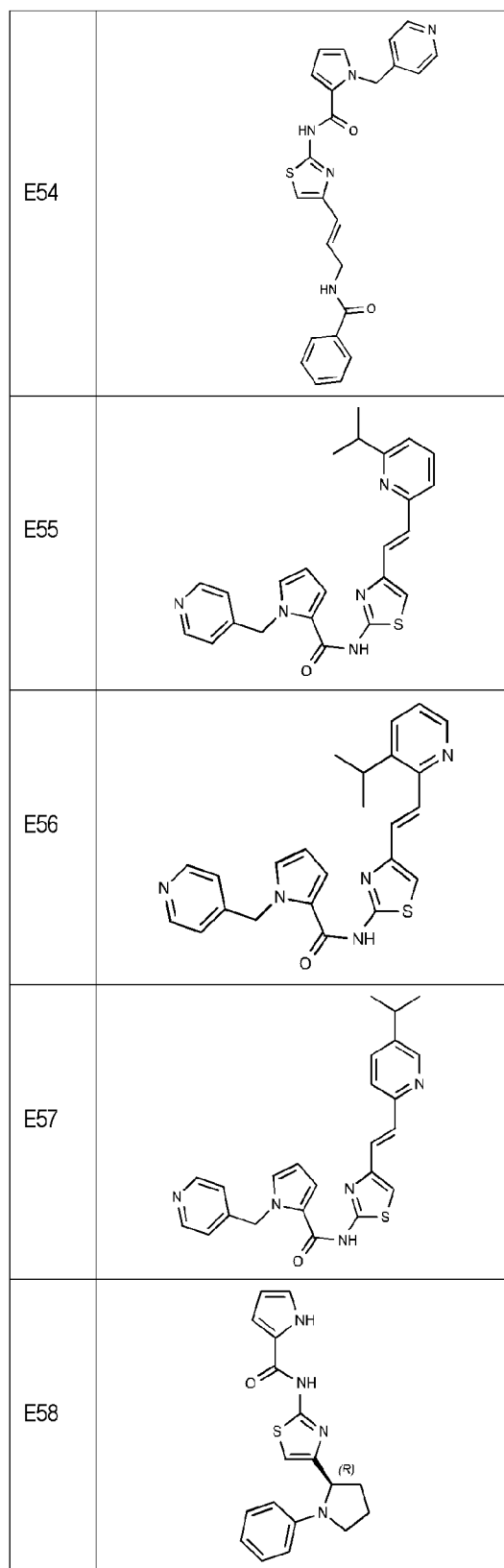
E23	
E24	
E25	
E26	
E27	
E28	

E29	
E30	
E31	
E32	
E33	



E43	
E44	
E45	
E46	
E47	

E48	
E49	
E50	
E51	
E52	
E53	



E64	
E65	
E66	
E67	
E68	
E69	
E70	
E71	

иное. В качестве примера, термин «водород» или «H» в химической структуре, применяемый в настоящем документе, понимают как включающий, например, не только ^1H , но также дейтерий (^2H), тритий (^3H) и их смеси, если не указано иное с применением конкретного изотопа. Другие конкретные неограничивающие примеры элементов, для которых охватываются изотопы, включают углерод, фосфор, йод и фтор.

55. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют секрецию белка путем связывания и отключения компонентов транслокона, включая, но не ограничиваясь им, Sec61, и в некоторых случаях путем нарушения специфичного для последовательности взаимодействия между растущей

сигнальной последовательностью транслируемых белков и компонентами транслоксона, включая, но не ограничиваясь им, Sec61.

56. Соединения, описанные в настоящем документе, могут преимущественно ингибировать секрецию интересующего белка с IC50 вплоть до 5 мкМ, или вплоть до 3 мкМ, или вплоть до 1 мкМ. В различных случаях соединения, описанные в настоящем документе, могут ингибировать секрецию ФНО- α с IC50 вплоть до 5 мкМ, или вплоть до 3 мкМ, или вплоть до 1 мкМ. В различных случаях соединения, описанные в настоящем документе, могут ингибировать секрецию Her3 с IC50 вплоть до 5 мкМ, или вплоть до 3 мкМ, или вплоть до 1 мкМ. В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем документе, могут ингибировать секрецию IL2 с IC50 вплоть до 5 мкМ, или вплоть до 3 мкМ, или вплоть до 1 мкМ. В различных случаях соединения, описанные в настоящем документе, могут ингибировать секрецию PD-1 с IC50 вплоть до 5 мкМ, или вплоть до 3 мкМ, или вплоть до 1 мкМ.

Химические определения

57. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения, в которых один или более атомов соединений, описанных в настоящем документе, заменены на атомы, имеющие тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе, примеры которых включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H . В некоторых случаях один или более атомов водорода соединений, описанных в настоящем документе, представляют собой, в частности, дейтерий (^2H).

58. Применяемый в настоящем документе термин «алкил» относится к линейным и разветвленным насыщенным углеводородным группам, содержащим от одного до тридцати атомов углерода, например, от одного до двадцати атомов углерода или от одного до десяти атомов углерода. Термин C_n означает, что алкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например, C_4 алкил относится к алкильной группе, которая содержит 4 атома углерода. C_{1-6} алкил относится к алкильной группе, содержащей количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон (т.е. от 1 до 6 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 1-5, 2-5, 1-4, 2-5, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода). Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил (2-метилпропил) и *трет*-бутил (1,1-диметилэтил). Если не указано иное, алкильная группа может представлять собой незамещенную алкильную группу или замещенную алкильную группу.

59. Применяемый в настоящем документе термин «алкилен» относится к двухвалентному насыщенному алифатическому радикалу. Термин C_n означает, что алкиленовая группа содержит «n» атомов углерода. Например, C_{1-6} алкилен относится к алкиленовой группе, содержащей количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон, а также все подгруппы, как описано ранее для «алкильных» групп.

60. Применяемый в настоящем документе термин «алкен» или «алкенил» определяется так же, как «алкил», за исключением присутствия по меньшей мере одной

двойной углерод-углеродной связи и содержания от двух до тридцати атомов углерода, например, от двух до двадцати атомов углерода, или от двух до десяти атомов углерода. Термин C_n означает, что алкенильная группа содержит «n» атомов углерода. Например, C_4 алкенил относится к алкенильной группе, которая содержит 4 атома углерода. C_{2-7} алкенил относится к алкенильной группе, содержащей количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон (т.е. от 2 до 7 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 2-6, 2-5, 3-6, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 атомов углерода). Конкретно предполагаемые алкенильные группы включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил и бутенил. Если не указано иное, алкенильная группа может представлять собой незамещенную алкенильную группу или замещенную алкенильную группу. Если не указано иное, алкенильная группа может представлять собой *цис*-алкенил или *транс*-алкенил.

61. Применяемый в настоящем документе термин «алкин» или «алкинил» определяется так же, как «алкил», за исключением присутствия по меньшей мере одной тройной углерод-углеродной связи и содержания от двух до тридцати атомов углерода, например, от двух до двадцати атомов углерода, или от двух до десяти атомов углерода. Термин C_n означает, что алкинильная группа содержит «n» атомов углерода. Например, C_4 алкинил относится к алкинильной группе, которая содержит 4 атома углерода. C_{2-7} алкинил относится к алкинильной группе, содержащей количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон (т.е. от 2 до 7 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 2-6, 2-5, 3-6, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 атомов углерода). Конкретно предполагаемые алкинильные группы включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил и бутинил. Если не указано иное, алкинильная группа может представлять собой незамещенную алкинильную группу или замещенную алкинильную группу.

62. Применяемый в настоящем документе термин «карбоцикл» относится к ароматическому или неароматическому (т.е. полностью или частично насыщенному) кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Карбоцикл может содержать, например, от трех до десяти атомов углерода, от четырех до восьми атомов углерода или от пяти до шести атомов углерода. Применяемый в настоящем документе термин «карбоцикл» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является карбоциклическим и другие циклические кольца могут являться, например, циклоалкилами, циклоалкенилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклами.

63. Применяемый в настоящем документе термин «циклоалкил» конкретно относится к неароматическому карбоциклу. Термин C_n означает, что циклоалкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например, C_5 циклоалкил относится к циклоалкильной группе, которая содержит 5 атомов углерода в кольце. C_{5-8} циклоалкил относится к циклоалкильным группам, содержащим количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон (т.е. от 5 до 10 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 5-10, 5-9, 5-8, 5-6, 6-8, 7-8, 5-7, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода).

Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если не указано иное, циклоалкильная группа может представлять собой незамещенную циклоалкильную группу или замещенную циклоалкильную группу.

64. Применяемый в настоящем документе термин «арил» относится к ароматическому карбоциклу и может представлять собой моноциклические или полициклические (например, конденсированные бициклические и конденсированные трициклические) карбоциклические ароматические кольцевые системы. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, фенантренил, бифениленил, инданил, инденил, антраценил, флуоренил, тетралинил. Если не указано иное, арильная группа может представлять собой незамещенную арильную группу или замещенную арильную группу.

65. Применяемый в настоящем документе термин «гетероцикл» определяется аналогично карбоциклу, за исключением того, что кольцо содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. Например, гетероцикл может представлять собой 3-10-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S. В качестве другого примера гетероцикл может представлять собой 5-6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. Неограничивающие примеры гетероциклических групп включают пиперидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, дигидрофуран, морфолин, оксазепанил, тиазол, пиррол и пиридин.

66. Карбоциклические и гетероциклические группы могут представлять собой насыщенные или частично ненасыщенные кольцевые системы, необязательно замещенные, например, одной-тремя группами, независимо выбранными из алкила, алкокси, алкиленОН, C(O)NH₂, NH₂, оксо (=O), арила, галогеналкила, галогеналкокси, C(O)-алкила, SO₂алкила, галогена, ОН, NHC₁₋₃алкилен-арила, ОС₁₋₃алкилен-арила, C₁₋₃алкилен-арила и C₃₋₆гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S. Гетероциклические группы необязательно могут быть дополнительно N-замещены, как описано в настоящем документе. Другие заместители, предполагаемые для описанных колец, представлены в другом месте настоящего описания.

67. Применяемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к ароматическому гетероциклу и может представлять собой моноциклические или полициклические (например, конденсированные бициклические и конденсированные трициклические) ароматические кольцевые системы, в которых от одного до четырех кольцевых атомов выбраны из кислорода, азота или серы, а оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод, при этом указанная кольцевая система соединена с остальной частью молекулы по любому из кольцевых атомов. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, тетразолил, оксазолил, изооксазолил, тиадиазолил, оксadiaзолил, фуранил, тиенил, хинолинил,

изохинолинил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиазолил, триазинил, триазолил, пуринил, пиразинил, пуринил, индолинил, фталазинил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, нафтиридирил, пиридопиридинил, индолил, 3Н-индолил, птеридинил и хинооксалинил. Если не указано иное, гетероарильная группа может представлять собой незамещенную гетероарильную группу или замещенную гетероарильную группу.

68. Применяемый в настоящем документе термин «гидрокси» или «гидроксил», используемый в настоящем документе, относится к группе «-ОН». Соответственно, «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной одной или более группами -ОН.

69. Применяемый в настоящем документе термин «алкокси» или «алкоксил» относится к группе «-О-алкил».

70. Применяемый в настоящем документе термин «галоген» определяется как фтор, хлор, бром и йод. Соответственно, «галогеналкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена. «Галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, которая замещена одним или более атомами галогена.

71. «Замещенная» функциональная группа (например, замещенный алкил, циклоалкил, арил или гетероарил) представляет собой функциональную группу, в которой по меньшей мере один водородный радикал заменен на не водородный радикал (т.е. заместитель). Примеры не водородных радикалов (или заместителей) включают, но не ограничиваются ими, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, простой эфир, арил, О-алкиленарил, N-алкиленарил, алкиленарил, гетероарил, гетероциклоалкил, гидрокси, гидроксиалкил, галогеналкокси, амидо, окси (или оксо), алкокси, сложный эфир, сложный тиоэфир, ацил, карбоксил, циано, нитро, аминокс, сульфгидрил и галоген. Когда замещенная алкильная группа содержит более одного не водородного радикала, заместители могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода или с двумя или более разными атомами углерода.

72. Химические структуры, содержащие один или более стереоцентров, обозначенных пунктирными и полужирными клиновидными связями (т.е. $\cdots$ и —), предназначены для обозначения абсолютной стереохимии стереоцентра(ов), присутствующего(их) в химической структуре. Связи, обозначенные простой линией, не указывают на стерео-предпочтение. Связи, обозначенные пунктирными или жирными прямыми связями (т.е. $\cdots$ и —), предназначены для обозначения относительной стереохимии стереоцентра(ов), присутствующего(их) в химической структуре. Если не указано иное, химические структуры, которые содержат один или более стереоцентров, которые проиллюстрированы в настоящем документе без указания абсолютной или относительной стереохимии, охватывают все возможные стереоизомерные формы соединения (например, диастереомеры, энантиомеры) и их смеси. Структуры с одной жирной или пунктирной клиновидной линией и по меньшей мере одной дополнительной

простой линией охватывают единый энантиомерный ряд всех возможных диастереомеров. Аналогично, химические структуры, содержащие алкенильные группы, охватывают как *цис*-, так и *транс*-ориентацию или, при замещении, охватывают E- и Z-изомеры химической структуры.

Синтез ингибиторов секреции белка

73. Предложенные в настоящем документе соединения можно синтезировать при помощи обычных способов с применением легко доступных исходных материалов, известных специалистам в данной области техники. В целом, соединения, предложенные в настоящем документе, удобно получать при помощи стандартных способов синтеза органической химии.

74. Хотя они не ограничиваются каким-либо одним или более источниками, классические тексты, такие как Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, являются полезными и признанными справочными учебниками по органическому синтезу, известными специалистам в данной области техники. Следующие описания способов синтеза предназначены для иллюстрации, но не для ограничения, общих процедур получения соединений согласно настоящему изобретению.

75. Способы синтеза, описанные в настоящем документе, могут допускать большое разнообразие функциональных групп; следовательно, можно использовать различные замещенные исходные материалы. Способы обычно обеспечивают получение желаемого конечного соединения в конце или ближе к концу всего процесса, хотя в некоторых случаях может быть желательным дальнейшее превращение соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

76. В целом, соединения согласно настоящему изобретению можно синтезировать в соответствии с примерами, представленными ниже. Например, соединения можно получать путем алкилирования соответствующего амина, содержащего карбоксильную группу, при необходимости с соответствующими защитными группами. Промежуточное соединение можно омылять, например, для обеспечения доступности реакционноспособного карбоксилата. Затем может происходить амидное сочетание между соответствующим амином и свободным карбоксилатом.

77. Упомянутый выше амин для амидного сочетания можно получать при помощи известных способов синтеза с применением подходящих исходных материалов и защитных групп, если это необходимо.

78. Можно проводить дополнительные модификации, например, для введения дополнительных заместителей, таких как галогеновые группы или алкильные группы.

Способы применения

79. Соединения, описанные в настоящем документе, могут ингибировать секрецию интересующего белка. Соединения, описанные в настоящем документе, могут влиять на

механизм секреции белка Sec61 в клетке. В некоторых случаях соединение, описанное в настоящем документе, ингибирует секрецию одного или более из ФНО- α , IL2, Her3 и PD-1 или каждого из ФНО- α , IL2, Her3 и PD-1. Активность секреции белка можно оценивать при помощи способа, описанного ниже в разделе «Примеры».

80. Применяемый в настоящем документе термин «ингибитор» предназначен для описания соединения, которое блокирует или снижает активность фармакологической мишени (например, соединение, которое ингибирует функцию Sec61 в пути секреции белка). Ингибитор может действовать по механизму конкурентного, бесконкурентного или неконкурентного ингибирования. Ингибитор может связываться обратимо или необратимо, и, следовательно, указанный термин включает соединения, которые являются суицидными субстратами белка или фермента. Ингибитор может модифицировать один или более участков на активном участке белка или рядом с ним, или он может вызывать конформационные изменения в другом месте фермента. Термин «ингибитор» применяют в настоящем документе в более широком смысле, чем в научной литературе, чтобы также охватить другие классы фармакологически или терапевтически полезных агентов, таких как агонисты, антагонисты, стимуляторы, кофакторы и т.п.

81. Таким образом, в настоящем документе предложены способы ингибирования секреции белка в клетке. В указанных способах клетку приводят в контакт с соединением, описанным в настоящем документе, или его фармацевтической композицией в количестве, эффективном для ингибирования секреции интересующего белка. В некоторых вариантах реализации клетку приводят в контакт *in vitro*. В различных вариантах реализации клетку приводят в контакт *in vivo*. В различных вариантах реализации приведение в контакт включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту.

82. Биологические последствия ингибирования Sec61 многочисленны. Например, ингибирование Sec61 было предложено для лечения или предотвращения воспаления и/или рака у субъекта. Следовательно, фармацевтические композиции для соединений, специфичных для Sec61, обеспечивают средство введения лекарственного средства субъекту и лечения указанных состояний. Применяемые в настоящем документе термины «лечить», «лечение», «проведение лечения» и т.п. относятся к устранению, ослаблению или облегчению заболевания или состояния и/или симптомов, связанных с ним. Хотя это и не исключается, лечение заболевания или состояния не требует полного устранения заболевания, состояния или симптомов, связанных с ним. Применяемые в настоящем документе термины «лечить», «лечение», «проведение лечения» и т.п. могут включать «профилактическое лечение», которое относится к снижению вероятности повторного развития заболевания или состояния или рецидива ранее контролируемого заболевания или состояния у субъекта, который не болен, но находится в зоне риска или предрасположен к повторному развитию заболевания или состояния или к рецидиву заболевания или состояния. Термин «лечить» и его синонимы предполагают введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению индивидууму, нуждающемуся в таком лечении. В значении согласно настоящему описанию «лечение»

также включает профилактику рецидивов или фазовую профилактику, а также лечение острых или хронических признаков, симптомов и/или нарушений. Лечение можно осуществлять симптоматически, например, для подавления симптомов. Оно может проводиться в течение короткого периода времени, быть нацелено на среднесрочную перспективу или может представлять собой долгосрочное лечение, например, в рамках поддерживающей терапии. Применяемые в настоящем документе термины «предотвращать», «предотвращение», «профилактика» признаны в данной области техники, и, при применении в отношении состояния, такого как локальный рецидив (например, боль), заболевания, такого как раковое заболевание, комплексный синдром, такой как сердечная недостаточность, или любое другое заболевание, хорошо изучены в данной области техники и включают введение композиции, которая снижает частоту или отсрочивает появление симптомов патологического состояния у субъекта по сравнению с субъектом, который не получает композицию. Таким образом, профилактика ракового заболевания включает, например, уменьшение числа обнаруживаемых раковых новообразований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение, по сравнению с не получавшей лечение контрольной популяцией и/или задержку появления обнаруживаемых раковых новообразований в получавшей лечение популяции по сравнению с не получавшей лечение контрольной популяцией, например, на статистически и/или клинически значимую величину. Применяемые в настоящем документе термины «пациент» и «субъект» можно применять взаимозаменяемо, и они обозначают животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади и овцы (т.е. животных, отличных от человека) и людей. Конкретные пациенты представляют собой млекопитающих (например, людей). Термин «пациент» включает мужчин и женщин.

83. Ингибирование опосредованной Sec61 секреции воспалительных белков (например, ФНО- α) может нарушать передачу сигналов воспаления. Таким образом, в настоящем документе предложен способ лечения воспаления у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

84. Кроме того, жизнеспособность раковых клеток зависит от повышенной секреции белка в ЭПР для выживания. Следовательно, неселективное или частично селективное ингибирование опосредованной Sec61 секреции белка может ингибировать рост опухоли. Альтернативно, в условиях иммуноонкологии селективные ингибиторы секреции известных секретлируемых белков иммунных контрольных точек (например, PD-1, TIM-3, LAG3 и т.д.) могут приводить к активации иммунной системы против различных видов раковых заболеваний.

85. Соответственно, в настоящем документе также предложены способы лечения ракового заболевания у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Конкретно предполагаемые виды раковых заболеваний, которые можно лечить с применением соединений и композиций, описанных в настоящем документе,

включают, но не ограничиваются ими, меланому, множественную миелому, рак предстательной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), плоскоклеточную карциному, лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лимфому, NPM/ALK-трансформированную анапластическую крупноклеточную лимфому, почечно-клеточную карциному, рабдомиосаркому, рак яичника, рак эндометрия, мелкоклеточную карциному, аденокарциному, карциному желудка, гепатоцеллюлярную карциному, рак поджелудочной железы, карциному щитовидной железы, анапластическую крупноклеточную лимфому, гемангиому, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря и рак толстой кишки.

86. Также предполагают применять соединения, описанные в настоящем документе, для предотвращения и/или лечения множества заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, пролиферативные заболевания, нейротоксические/дегенеративные заболевания, ишемические состояния, аутоиммунные и аутовоспалительные расстройства, воспаление, иммунозависимые заболевания, ВИЧ, раковые заболевания, отторжение трансплантата органов, септический шок, вирусные и паразитарные инфекции, состояния, связанные с ацидозом, дегенерацию желтого пятна, легочные состояния, заболевания, связанные с истощением мышц, фиброзные заболевания, заболевания костей и нарушения роста волос.

87. Примеры пролиферативных заболеваний или состояний включают диабетическую ретинопатию, дегенерацию желтого пятна, диабетическую нефропатию, гломерулосклероз, IgA-нефропатию, цирроз, билиарную атрезию, застойную сердечную недостаточность, склеродермию, радиационно-индуцированный фиброз и фиброз легких (идиопатический легочный фиброз, коллагеноз сосудов, саркоидоз, интерстициальные заболевания легких и экзогенные заболевания легких).

88. Воспалительные заболевания включают острые (например, бронхит, конъюнктивит, миокардит, панкреатит) и хронические состояния (например, хронический холецистит, бронхоэктаз, стеноз аортального клапана, рестеноз, псориаз и артрит), а также состояния, связанные с воспалением, такие как фиброз, инфекция и ишемия.

89. Иммунодефицитные расстройства возникают, когда часть иммунной системы не работает должным образом или отсутствует. Они могут поражать В-лимфоциты, Т-лимфоциты или фагоциты и могут являться наследственными (например, дефицит IgA, тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), дисплазия тимуса и хронический гранулематоз) или приобретенными (например, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и лекарственные иммунодефициты). Состояния, связанные с иммунитетом, включают аллергические расстройства, такие как аллергии, астма и атопический дерматит, например, экзема. Другие примеры таких состояний, связанных с иммунитетом, включают волчанку, ревматоидный артрит, склеродермию, анкилозирующий спондилит, дерматомиозит, псориаз, рассеянный склероз и воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона).

90. Отторжение трансплантата ткани/органа происходит, когда иммунная система ошибочно атакует клетки, вводимые в тело хозяина. Реакция “трансплантат против

хозяина” (РТПХ), проявляющаяся в результате аллогенной трансплантации, возникает, когда Т-клетки из донорской ткани переходят в наступление и атакуют ткани хозяина. Во всех трех случаях - аутоиммунное заболевание, отторжение трансплантата и РТПХ - модулирование иммунной системы путем лечения субъекта соединением или композицией согласно настоящему изобретению может являться полезным.

91. В настоящем документе также предложены способы лечения аутоиммунного заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе. Применяемый в настоящем документе термин «аутоиммунное заболевание» представляет собой заболевание или расстройство, возникающее в собственных тканях индивидуума и направленное против них. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, воспалительные реакции, такие как воспалительные заболевания кожи, включая псориаз и дерматит (например, атопический дерматит); системную склеродермию и склероз; реакции, связанные с воспалительным заболеванием кишечника (такие как болезнь Крона и язвенный колит); респираторный дистресс-синдром (включая респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS)); дерматит; менингит; энцефалит; увеит; колит; гломерулонефрит; аллергические состояния, такие как экзема и астма, и другие состояния, включающие инфильтрацию Т-клеток и хронические воспалительные реакции; атеросклероз; дефицит адгезии лейкоцитов; ревматоидный артрит; системную красную волчанку (СКВ); сахарный диабет (например, сахарный диабет I типа или инсулинозависимый сахарный диабет); рассеянный склероз; синдром Рейно; аутоиммунный тиреоидит; аллергический энцефаломиелит; синдром Шегрена; юношеский диабет; и иммунные реакции, связанные с острой и замедленной гиперчувствительностью, опосредованной цитокинами и Т-лимфоцитами, обычно обнаруживаемой при туберкулезе, саркоидозе, полимиозите, гранулематозе и васкулите; пернициозную анемию (болезнь Аддисона); заболевания, сопровождающиеся диapedезом лейкоцитов; воспалительное расстройство центральной нервной системы (ЦНС); синдром полиорганной недостаточности; гемолитическую анемию (включая, но не ограничиваясь ими, криоглобинемию или анемию с положительной пробой Кумбса); миастению гравис; заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело; заболевание с образованием антител к базальной мембране клубочков; антифосфолипидный синдром; аллергический неврит; болезнь Грейвса; миастенический синдром Ламберта-Итона; буллезный пемфигOID; пузырьчатку; аутоиммунные полиэндокринопатии; болезнь Рейтера; синдром мышечной скованности; болезнь Бехчета; гигантоклеточный артериит; иммунокомплексный нефрит; IgA-нефропатию; полинейропатии, ассоциированные с IgM; иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) или аутоиммунную тромбоцитопению. Предложенные в настоящем документе соединения могут являться полезными для лечения состояний, связанных с воспалением, включая, но не ограничиваясь ими, ХОБЛ, псориаз, астму, бронхит, эмфизему и кистозный фиброз.

92. Также в настоящем документе предложено применение соединения, как описано

в настоящем документе, для лечения нейродегенеративных заболеваний. Нейродегенеративные заболевания и состояния включают, но не ограничиваются ими, инсульт, ишемическое поражение нервной системы, травму нервной системы (например, перкуссионное повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга и травматическое повреждение нервной системы), рассеянный склероз и другие иммуноопосредованные нейропатии (например, синдром Гийена-Барре и его варианты, острую моторную аксональную нейропатию, острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию и синдром Фишера), комплекс ВИЧ/СПИД-деменция, аксономию, диабетическую нейропатию, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, бактериальный, паразитарный, грибковый и вирусный менингит, энцефалит, сосудистую деменцию, мультиинфарктную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию лобных долей, такую как болезнь Пика, подкорковые деменции (такие как синдром Хантингтона или прогрессирующий надъядерный паралич), синдромы фокальной кортикальной атрофии (такие как первичная афазия), метаболически-токсические деменции (такие как хронический гипотиреоз или дефицит В12) и деменции, вызванные инфекциями (например, сифилисом или хронический менингит).

93. Дополнительные рекомендации по применению соединений и композиций для ингибирования секреции белка можно найти в разделе «Примеры» ниже.

Фармацевтические композиции и введение

94. В настоящем документе предложено описание производства и применения фармацевтических композиций, которые содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе. Также предложены сами фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель. Таким образом, в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, которые содержат соединение, описанное в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

95. Применяемая в настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемый» относится к тем лигандам, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соответствующего разумному соотношению польза/риск.

96. Применяемая в настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель» обозначает фармацевтически приемлемый материал, композицию или вещество-носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Применяемая в настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель» включает буфер, стерильную воду для инъекций, растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., совместимые с фармацевтическим введением. Каждый носитель должен являться

«приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами композиции и не вреден для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и замещенный или незамещенный β -циклодекстрин; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, являются непирогенными, т.е. не вызывают значительного повышения температуры при введении пациенту.

97. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганических и органических кислот соединения, предложенного в настоящем документе. Указанные соли можно получать *in situ* во время конечного выделения и очистки соединения, предложенного в настоящем документе, или путем отдельного взаимодействия соединения в форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения полученной таким образом соли. Типичные соли включают гидробромидную, гидрохлоридную, сульфатную, бисульфатную, фосфатную, нитратную, ацетатную, валератную, олеатную, пальмитатную, стеаратную, лауратную, бензоатную, лактатную, фосфатную, тозилатную, цитратную, малеатную, fumarатную, сукцинатную, тартратную, нафтиллатную, мезилатную, глюкогептонатную, лактобионатную, лаурилсульфонатную соли, соли аминокислот и т.п. (см., например, Berge *et al.* (1977) “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19.).

98. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, может содержать одну или более кислотных функциональных групп и, таким образом, способно образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин «фармацевтически приемлемые соли» в указанных случаях относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганических и органических оснований соединения, предложенного в настоящем документе. Указанные соли также можно получать *in situ* во время конечного выделения и очистки соединения или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически

приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния, алюминия и т.п. Типичные органические амины, подходящие для получения солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин и т.п. (см., например, Berge *et al.*, выше).

99. В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, регуляторы высвобождения, покровные вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

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

101. Фармацевтическая композиция может также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечивать путем включения в состав различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение в композиции агентов, регулирующих тоничность, таких как сахара и т.п. Кроме того, пролонгированную абсорбцию фармацевтической формы для инъекций можно обеспечивать путем включения агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

102. В некоторых случаях для продления действия одного или более соединений, предложенных в настоящем документе, желательно замедлить абсорбцию соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Например, замедленную абсорбцию парентерально вводимого соединения можно обеспечивать путем растворения или суспендирования соединения в масляном веществе-носителе.

103. Композиции, полученные, как описано в настоящем документе, можно вводить в различных формах, в зависимости от подлежащего лечению расстройства и возраста, состояния и массы тела пациента, что хорошо известно в данной области техники. Например, при пероральном введении композиции можно получать в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или сиропов; или при парентеральном введении их можно получать в виде инъекций (внутривенных, внутримышечных или подкожных), капельных инфузионных препаратов или суппозиториев. Для нанесения на слизистую оболочку глаза композиции можно получать в виде глазных капель или глазных мазей. Указанные композиции можно получать обычными способами в сочетании со способами, описанными

в настоящем документе, и, при желании, активный ингредиент можно смешивать с любой обычной добавкой или вспомогательным веществом, таким как связующее вещество, разрыхлитель, смазывающее вещество, корригент, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, эмульгатор или покрывное вещество.

104. Композиции, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул (например, желатиновых капсул), облаток, пилюль, таблеток, таблеток для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), порошков, пастилок, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной матрицы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь) и/или в виде жидкостей для полоскания рта и т.п., при этом каждая из форм содержит заданное количество соединения, предложенного в настоящем документе, в качестве активного ингредиента. Композицию также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты. Пероральные композиции обычно содержат инертный разбавитель или пищевой носитель.

105. В состав композиции для перорального введения можно включать фармацевтически совместимые связующие вещества и/или адъювантные материалы. В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный ингредиент может быть смешан с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих ингредиентов: (1) наполнители или объемообразующие агенты, такие как крахмалы, циклодекстрины, лактоза, сахароза, сахарин, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный, кукурузный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, примогель, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицерина моностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, стероты, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) глйдант, такой как коллоидный диоксид кремния; (11) красители; и (12) ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

106. Таблетку можно получать путем прессования или формования, необязательно с

одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать с применением связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки можно получать путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

107. Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут иметь насечки или могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических препаратов. Их также можно составлять таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента, с применением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом, микросфер и/или наночастиц. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрования через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Указанные композиции также необязательно могут содержать замутняющие агенты и могут иметь состав, при котором активный(е) ингредиент(ы) высвобождается(ются) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микроинкапсулированной форме, при необходимости, с одним или более описанными выше вспомогательными веществами.

108. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, 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, масла (в частности, хлопковое, арахисовое и кукурузное масла, масло из проростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

109. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения также могут содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

110. В дополнение к активному(ым) соединению(ям) суспензии могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

111. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, могут содержать одно или более соединений, предложенных в настоящем документе, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые можно преобразовывать в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые придают композиции изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

112. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, включают воду для инъекций (например, стерильную воду для инъекций), бактериостатическую воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, такой как жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), стерильный буфер (такой как цитратный буфер) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат, и Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ). Во всех случаях композиция должна являться стерильной и быть текучей в такой степени, чтобы ее можно было легко набирать шприцем. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покровных материалов, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц, в случае дисперсий, и путем применения поверхностно-активных веществ.

113. Композиция должна являться стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Предупреждать действие микроорганизмов можно при помощи различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия. Пролонгированную абсорбцию композиций для инъекций можно обеспечивать путем включения в композицию агента, который замедляет абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

114. Стерильные растворы для инъекций можно получать путем введения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии готовят путем введения активного соединения в стерильное вещество-носитель, которое содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных

порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способы приготовления представляют собой сушку вымораживанием (лиофилизацию), которая обеспечивает получение порошка активного ингредиента с любым дополнительным желаемым ингредиентом из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

115. Депо-формы для инъекций можно получать путем формирования матриц микрокапсул или нанокапсул соединения, предложенного в настоящем документе, в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Композиции в форме депо для инъекций также получают путем введения лекарственного средства в липосомы, микроэмульсии или наноэмульсии, совместимые с тканями организма.

116. Для введения путем ингаляции соединения можно доставлять в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, или дозатора, который содержит подходящий газ-вытеснитель, например, газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера. Такие способы включают способы, описанные в патенте США № 6468798. Кроме того, можно осуществлять интраназальную доставку, как описано, среди прочего, в *Namajima et al., Clin. Immunol. Immunopathol.*, 88(2), 205-10 (1998). Также можно применять липосомы (например, как описано в патенте США № 6472375, который включен в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки), микроинкапсулирование и наноинкапсулирование. Также можно применять биоразлагаемые системы направленной доставки микрочастиц или биоразлагаемые системы направленной доставки наночастиц (например, как описано в патенте США № 6471996, который включен в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки).

117. Системное введение терапевтического соединения, как описано в настоящем документе, также можно осуществлять трансмукозальным или трансдермальным способом. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения, предложенного в настоящем документе, включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активный компонент можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться. При трансмукозальном или трансдермальном введении в композициях применяют пенетранты, соответствующие барьеру, который необходимо преодолеть. Такие пенетранты широко известны в данной области техники и включают, например, для трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидиевой кислоты. Трансмукзальное введение можно осуществлять при помощи назальных спреев или суппозиторий. Для трансдермального введения активные соединения готовят в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как это хорошо известно в данной области техники.

118. В дополнение к одному или более соединениям, предложенным в настоящем

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

119. В дополнение к соединению, предложенному в настоящем документе, порошки и спреи могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси указанных веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и легколетучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

120. Соединение, предложенное в настоящем документе, можно вводить в виде аэрозоля. Это достигается путем приготовления водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение или композицию, предложенные в настоящем документе. Можно применять неводную (например, фторуглеродный пропеллент) суспензию. В некоторых вариантах реализации применяют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют сдвиговое воздействие на агент, что может приводить к разрушению соединения.

121. Обычно водный аэрозоль можно получать путем приготовления водного раствора или суспензии агента вместе с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований конкретной композиции, но обычно включают неионогенные поверхностно-активные вещества (TWEEN® (полисорбаты), PLURONIC® (полосамеры), сложные эфиры сорбитана, лецитин, CREMOPHOR® (полиэтоксилаты)), фармацевтически приемлемые сорастворители, такие как полиэтиленгликоль, безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно готовят из изотонических растворов.

122. Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения, предложенного в настоящем документе, в организм. Такие лекарственные формы можно получать путем растворения или диспергирования агента в соответствующей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно применять усилители абсорбции. Скорость такого потока можно контролировать либо при помощи мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

123. Фармацевтические композиции также можно получать в виде суппозиториев или удерживающих клизм для ректального и/или вагинального введения. Композиции, представленные в виде суппозиториев, можно получать путем смешивания одного или более соединений, предложенных в настоящем документе, с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, глицериды, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или

салицилат, который является твердым при комнатной температуре и жидкостью при комнатной температуре и, следовательно, тает в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает активный агент. Композиции, подходящие для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые, как известно в данной области техники, являются подходящими.

124. Соединение, как описано в настоящем документе, можно получать с применением носителей, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, таких как композиция с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Такие композиции можно получать с применением стандартных методик или приобретать коммерчески, например, в Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей также можно применять липосомальные суспензии (включая липосомы, нацеленные на выбранные клетки с моноклональными антителами к клеточным антигенам). Их можно получать в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811, который включен в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

125. Как описано выше, лекарственные средства на основе одного или более соединений, предложенных в настоящем документе, можно вводить перорально, парентерально, местно или ректально. Конечно, их вводят в формах, подходящих для каждого пути введения. Например, их вводят в виде таблеток или капсул, путем инъекции, ингаляции, в виде глазного лосьона, мази, суппозитория, путем инфузии; местно вводят в виде лосьона или мази; и ректально вводят в виде суппозитория. В некоторых вариантах реализации введение является пероральным.

126. Фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально», применяемые в настоящем документе, обозначают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

127. Фразы «системное введение», «вводимый системно», «периферическое введение» и «вводимый периферически», применяемые в настоящем документе, обозначают введение лиганда, лекарственного средства или другого материала путем, отличным от непосредственного введения в центральную нервную систему, так, что он попадает в организм пациента и, таким образом, подвергается метаболизму, и при помощи других подобных процессов, например, подкожного введения.

128. Соединение, предложенное в настоящем документе, можно вводить людям и

другим животным для терапии любым подходящим путем введения, включая пероральный, назальный, например, в виде спрея, ректальный, интравагинальный, парентеральный, интрацистернальный и местный, например, в виде порошков, мазей или капель, включая буккальный и сублингвальный. Независимо от выбранного пути введения соединение, предложенное в настоящем документе, которое можно применять в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, готовят в виде фармацевтически приемлемой лекарственной формы при помощи обычных способов, известных специалистам в данной области техники. В другом варианте реализации фармацевтическая композиция представляет собой раствор для перорального введения или раствор для парентерального введения. Другой вариант реализации представляет собой лиофилизированное лекарственное средство, которое можно восстановить перед введением. В твердом виде указанная композиция также может включать формы таблеток, капсул или порошков.

129. Фактические уровни дозировок активных ингредиентов в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, можно варьировать для получения «терапевтически эффективного количества», которое представляет собой количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без токсического действия на пациента.

130. Концентрация соединения, предложенного в настоящем документе, в фармацевтически приемлемой смеси варьируется в зависимости от нескольких факторов, включая дозу вводимого соединения, фармакокинетические характеристики применяемого(ых) соединения(й) и способ введения. В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в настоящем документе, можно готовить в виде водного раствора для парентерального введения, содержащего примерно 0,1-10% мас./об. соединения, описанного в настоящем документе, среди других веществ. Типичные диапазоны доз могут включать от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела в день, вводимых в виде 1-4 разделенных доз. Каждая разделенная доза может содержать одни и те же или разные соединения. Доза представляет собой терапевтически эффективное количество, зависящее от нескольких факторов, включая общее состояние здоровья пациента и состав и способ введения выбранного(ых) соединения(й).

131. Можно готовить лекарственные формы или композиции, содержащие соединение, как описано в настоящем документе, в количестве от 0,005% до 100%, при этом остальную часть составляет нетоксичный носитель. Способы получения указанных композиций известны специалистам в данной области техники. Предполагаемые композиции могут содержать 0,001%-100% активного ингредиента, в одном варианте реализации они могут содержать 0,1-95%, в другом варианте реализации они могут содержать 75-85%. Хотя дозировка варьируется в зависимости от симптомов, возраста и массы тела пациента, природы и тяжести расстройства, подлежащего лечению или профилактике, пути введения и формы лекарственного средства, в целом, рекомендуемая

суточная доза для взрослого человека составляет от 0,01 до 2000 мг соединения, и ее можно вводить в виде разовой дозы или в виде разделенных доз. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, обычно является таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие.

132. Фармацевтическую композицию можно вводить всю сразу или ее можно разделить на несколько меньших доз для введения через определенные промежутки времени. Также следует отметить, что доза соединения может варьироваться с течением времени. Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения зависят от заболевания, подвергающегося лечению, и их можно определять эмпирически с применением известных протоколов испытаний или путем экстраполяции данных испытаний *in vivo* или *in vitro*. Следует отметить, что значения концентраций и дозировок также могут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного пациента конкретные режимы дозирования следует корректировать с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным мнением лица, вводящего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, указанные в настоящем документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практической реализации композиций согласно вариантам реализации.

133. Точное время введения и/или количество композиции, которые обеспечивают наиболее эффективные результаты с точки зрения эффективности лечения у данного пациента, зависят от активности, фармакокинетики и биодоступности конкретного соединения, физиологического состояния пациента (включая возраст, пол, тип и стадию заболевания, общее физическое состояние, реакцию на полученную дозу и тип лекарственного средства), способа введения и т.д. Тем не менее, приведенные выше рекомендации можно использовать в качестве основы для тонкой настройки лечения, например, определения оптимального времени введения и/или вводимого количества, что требует не более чем обычных экспериментов, состоящих из наблюдения за пациентом и корректировки дозировки и/или времени.

134. Фармацевтические композиции можно помещать в емкость, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по применению.

135. В юрисдикциях, запрещающих патентование способов, применяемых на человеческом теле, значение «введения» композиции субъекту-человеку ограничивается назначением контролируемого вещества, которое субъект-человек будет вводить самостоятельно любым способом (например, перорально, путем ингаляции, местного нанесения, инъекции, введения катетера и т.д.). Предполагается самое широкое разумное толкование, которое согласуется с законами или правилами, определяющими патентоспособный объект. В юрисдикциях, не запрещающих патентование способов, применяемых на человеческом теле, «введение» композиций включает как способы,

применяемые на человеческом теле, так и указанные выше действия.

136. Следует понимать, что, хотя настоящее изобретение сопровождается его подробным описанием, указанное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема настоящего изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

Примеры

137. Следующие примеры приведены для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения каким-либо образом.

138. Применяемые в указанных примерах общепринятые сокращения названий органических соединений определяются следующим образом:

Сокращение	Химическое соединение
Ac	Ацетил
Ac ₂ O	Уксусный ангидрид
B ₂ pin ₂	Бис(пинаcolato)дифторборон
BINAP	2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Bn	Бензил
BOC или Boc	<i>Трет</i> -бутоксикарбонил
BTFFH	Бис(тетраметилен)фторфосфатамидиния гексафторфосфат
Bu	Бутил
BrettPhos Pd G3	[(2-Дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат
Bz	Бензоил
CMBP	(Трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил
DABCO	1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан

Сокращение	Химическое соединение
DAST	(Диэтиламино)серы трифторид
DBAD	<i>Ди-трет</i> -бутилазодикарбоксилат
DXM	Метиленхлорид
DIBAL	Диизобутилалюминия гидрид
DIAD	Диизопропил азодикарбоксилат
DIEA/DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMAP	4-(Диметиламино)пиридин
DMFA	N, N'-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
dtpf (например, Pd(dtpf)Cl ₂)	1,1'-Бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EtOAc	Этилацетат

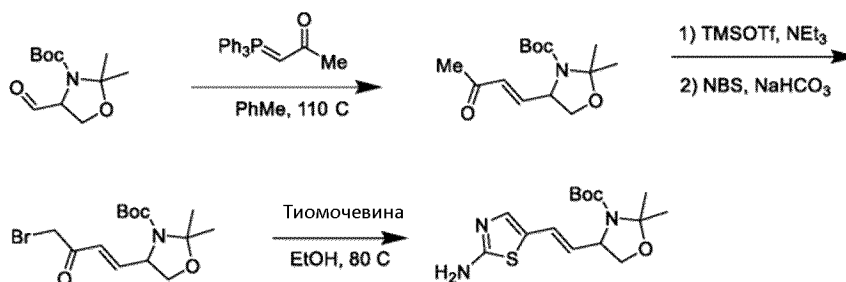
Сокращение	Химическое соединение
HATU	1-[Бис(диметиламино)метил- ен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
KOtBu	<i>Трет</i> -бутоксид калия
LDA	Диизопропиламид лития
mCBPA	<i>Мета</i> - хлорпероксибензойная кислота
MsCl	Мезилхлорид
NBS	N-Бромсукцинимид
NMI	1-Метилимидазол
NMP	Метилпирролидон
Pd/C	Палладий на активированном угле
PNB	Пирролидинона гидротрибромид
[Ph ₃ PBn] ⁺ Cl ⁻	Бензилтрифенилфосфония хлорид
PPh ₃	Трифенилфосфин
ТБАФ	Тетрабутиламмония фторид
ТСФН	N, N, N',N'- Тетраметилхлорформаид иния гексафторфосфат
ТЭА или NEt ₃	Триэтиламин
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
TMS	Триметилсилил
TMSOK	Триметилсиланолат калия

Сокращение	Химическое соединение
XantPhOS или XantPhos	4,5- Бис(дифенилфосфино)- 9,9-диметилксантен
XPhOS	2-Дициклогексилфосфино- 2',4',6'- триизопропилбифенил
XPhOS Pd G3	(2- Дициклогексилфосфино- 2',4',6'-триизопропил-1,1'- бифенил)[2-(2'-амино-1,1'- бифенил)]палладия (II) метансульфонат

Примеры синтеза

139. Синтез амина:

Способ 1:



140. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-4-формил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (1,00 г, 4,36 ммоль, 1,00 экв.), 1-(трифенил-лямбда5-фосфанилиден)пропан-2-он (3,02 мг, 9,60 ммоль, 2,20 экв.) и толуол (20,00 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 110°C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

141. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[(1E)-3-оксобут-1-ен-1-ил]-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (800,00 мг, 2,97 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (450,83 мг, 4,46 ммоль, 1,50 экв.) и толуол (10,00 мл) в атмосфере азота и добавляли TMSOTf (858,20 мг, 3,86 ммоль, 1,30 экв.) в толуоле (2 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением NaHCO₃ (водн.) (20 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл) и промывали солевым раствором (2 × 30 мл), органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

142. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[(1E)-3-[(триметилсилил)окси]бута-1,3-диен-1-ил]-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (1,00 г, 2,93 ммоль, 1,00 экв.), NaHCO₃ (368,96 мг, 4,39 ммоль, 1,50 экв.) и ТГФ (10,00 мл) в атмосфере азота и добавляли NBS (573,26 мг, 3,22 ммоль, 1,10 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем реакцию гасили добавлением NaHCO₃ (водн.) (10 мл), полученный раствор экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл) и промывали солевым раствором (2 × 40 мл), органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

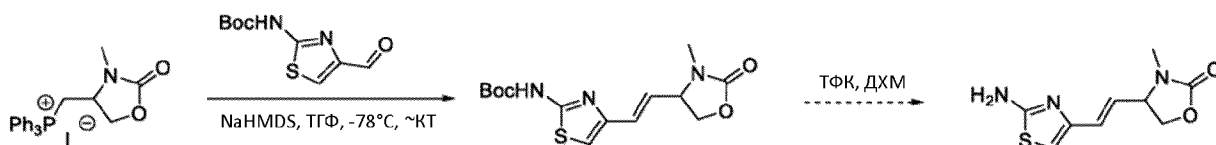
143. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-4-[(1E)-4-бром-3-оксобут-1-ен-1-ил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (1,00 г, 2,87 ммоль, 1,00 экв.), тиомочевину (437,17 мг, 5,74 ммоль, 2,00 экв.) и EtOH (20,00 мл) в атмосфере азота. Колбу

закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Затем реакцию гасили добавлением NaHCO₃ (водн.) (20 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

144. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения	
В14 и В12	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-4-(2-(2-аминотиазол-5-ил)винил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилат
В16	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)винил)-2,2,4-триметилксазолидин-3-карбоксилат
В8 и В7	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-2-(2-(2-аминотиазол-4-ил)винил)-3,4-дигидрохиолин-1(2Н)-карбоксилат
В9, В10 и В6	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-2-(2-(2-аминотиазол-4-ил)винил)морфолин-4-карбоксилат
В18	(Е)-4-(2-(4-фенилморфолин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
Е15	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-(3-(2-аминотиазол-4-ил)аллил)(метил)карбамат
Е30 и Е54	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-(3-(2-аминотиазол-4-ил)аллил)карбамат
А11, Е16 и Е18	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-2-(2-(2-аминотиазол-4-ил)винил)пиперидин-1-карбоксилат

Способ 2:



145. В 50 мл колбу с мешалкой вносили [(3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил)метил]трифенилфосфония йодид (200,00 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (10,00 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой -78°C, при -78°C добавляли NaHMDS (0,40 мл, 2,00 моль/л, 2,00 экв.), полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при -78°C. При -78°C добавляли *трет*-бутил-N-(4-формил-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (348,00 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением NH₄Cl (водн.) (50 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл) и промывали солевым раствором (1 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

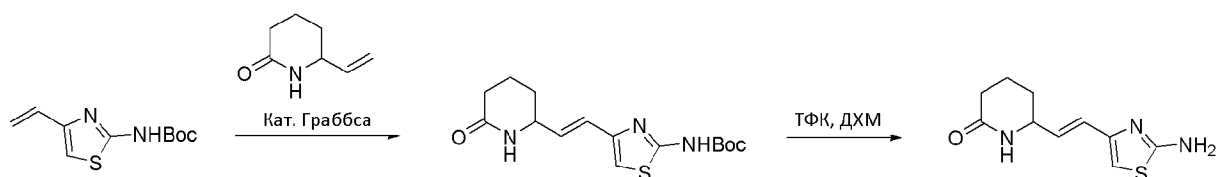
146. В 50 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-[4-[(Е)-2-(3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил)этилен]-1,3-тиазол-2-ил]карбамат (180,00 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (2,00 мл), добавляли ТФК (2,00 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Значение pH раствора доводили до 8 при помощи NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл) и промывали солевым раствором (1 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с применением колонки с ОФ с получением желаемого продукта.

147. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения	Применяемый фосфин
B15 (Е)-4-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)винил)-3-метилоксазолидин-2-он	PPh ₃ , NaHMDS
B2 и E4 (Е)-4-(2-(2-Метилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B5 (Е)-4-(2-(Изоксазол-3-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B1 (Е)-4-(2-(Оксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
E12 4-(2-(2-Фенилоксазол-4-ил)этил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B33 и (Е)-4-(2-(5-Метилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B47	
B34 (Е)-4-(2-(Оксазол-2-ил)винил)тиазол-2-амин	P(nBu) ₃ , KOtBu
B35 (Е)-4-(2-(5-Метилоксазол-2-ил)винил)тиазол-2-амин	P(nBu) ₃ , KOtBu
B36 (Е)-4-(2-(2-(<i>Трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B38 (Е)-4-(2-(2-Изопропилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B39 (Е)-4-(2-(2-Циклогексилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B40 (Е)-4-(2-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B41 (Е)-4-(2-(4-Метилоксазол-2-ил)винил)тиазол-2-амин	P(nBu) ₃ , KOtBu
B52, B53 (Е)-4-(2-(5-Циклогексилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
и D4	
B54, B55 (Е)-4-(2-(1-Циклогексил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
и D5	
B73 и (Е)-4-(2-(5-Изопропилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B76	

B78	и(E)-4-(2-(5-Этилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-PPH ₃ , NaHMDS	
B79	амин	
B88	(E)-4-(2-(5-Метилизоксазол-3-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B89	(E)-4-(2-(5-Этилизоксазол-3-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B90	(E)-4-(2-(5-Изопропилизоксазол-3-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B92	(E)-4-(2-(1-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B125	(E)-4-(2-(5-Изопропилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B126	(E)-4-(2-(5-Этилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B130	(E)-4-(2-(5-(Метоксиметил)оксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B131	(E)-4-(2-(5-(Трет-бутил)оксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B132	(E)-4-(2-(5-Циклопропилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS
B133	(E)-4-(2-(5-Циклобутилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин	PPh ₃ , NaHMDS

Способ 3:



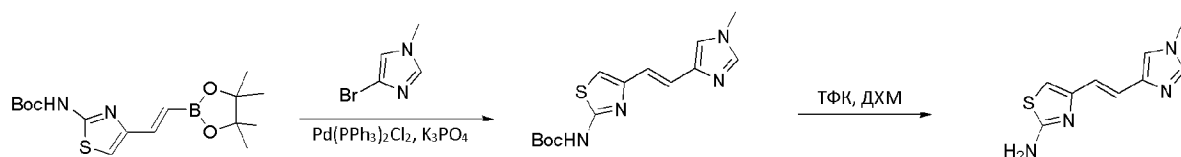
148. В 50 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-(4-этенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (100,00 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.), 6-этенилпиперидин-2-он (27,66 мг, 0,22 ммоль, 0,5 экв.), катализатор Граббса 2 поколения (27,66 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.) и ДХМ (5,00 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. На следующее утро полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

149. Вос-группу удаляли, как описано в способе 2.

Название соединения

B13 (E)-6-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)винил)пиперидин-2-он

Способ 4:



150. В 50 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-(4-этенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (100,00 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.), 6-этенилпиперидин-2-он (27,66 мг, 0,22

ммоль, 0,5 экв.), катализатор Граббса 2 поколения (27,66 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.) и ДХМ (5,00 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. На следующее утро полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

151. Вос-группу удаляли, как описано в способе 2.

152. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

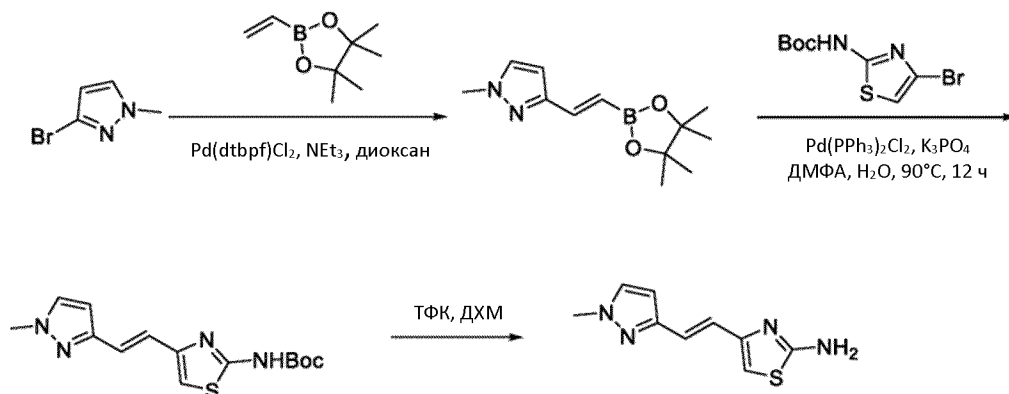
Название соединения

B3	(E)-4-(2-(1-Метил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
E57	(E)-4-(2-(5-Изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
E56	(E)-4-(2-(3-Изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
E55	(E)-4-(2-(6-Изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B20	(E)-4-(2-(1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)винил)тиазол-2-амин
D2	(E)-4-(2-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B43	(E)-4-(2-(Пиразин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B44	(E)-4-(2-(Пиримидин-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B37, B45, B63, B68, D7, B99 и D8	(E)-4-(2-(1-Изопропил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B48, B49 и D3	(E)-4-(2-(6-Фтор-5-метилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B50	(E)-4-(2-(Имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B51	(E)-4-(2-(1,2-Диметил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B56 и C114	(E)-4-(2-(1-(2-Метоксиэтил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B57	(E)-4-(2-(1-Изопропил-1Н-имидазол-5-ил)винил)тиазол-2-амин
B58 и B116	(E)-4-(2-(1-Изопропил-5-метил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B59	(E)-4-(2-(6-Метилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B60	(E)-4-(2-(5,6,7,8-Тетрагидрохинолин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B61	(E)-4-(2-(6-Метоксипиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B62 и B71	(E)-4-(2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B64, B66, B87 и D6	(E)-4-(2-(5-Изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B65 и B69	(E)-4-(2-(1-Этил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B67 и B72	(E)-4-(2-(2-Изопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B70 и B77	(E)-4-(2-(5-Метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B74 и B75	(E)-4-(2-(1-Изопропил-1Н-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-амин

B80, B83 и B84 B81 и B85	(E)-4-(2-(1-Изопропил-4-метил-1H-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-амин
B86	(E)-4-(2-(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)винил)тиазол-2-амин
B91	(E)-1-(4-(4-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)винил)-1H-имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
B93	(E)-4-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)винил)-1-изопропил-1H-имидазол-2-карбонитрил
B95	(E)-4-(2-(1-Изопропил-1H-имидазол-2-ил)винил)тиазол-2-амин
B94	(E)-4-(2-(3-Изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)винил)тиазол-2-амин
B96	(E)-4-(2-(5-Изопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-амин
B97	(E)-4-(2-(7-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)винил)тиазол-2-амин
B98	(E)-4-(2-(6-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)винил)тиазол-2-амин
B100	(E)-4-(2-(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)винил)тиазол-2-амин
B101	(E)-4-(2-(5-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)винил)тиазол-2-амин
B102	(E)-4-(2-(8-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)винил)тиазол-2-амин
B103	Этил-(E)-4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)винил)-1-изопропил-1H-имидазол-2-карбоксилат
B104	(E)-4-(2-(1-Фенил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B105	(E)-4-(2-(1-Бензил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B107 и B113	(E)-2-(4-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)винил)-1H-имидазол-1-ил)пропаннитрил
B108 и B109	(E)-3-(4-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)винил)-1H-имидазол-1-ил)пропаннитрил
B110 и B111	(E)-3-(4-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)винил)-1H-имидазол-1-ил)бутаннитрил
B112 и B115	(E)-2-(4-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)винил)-1H-имидазол-1-ил)ацетонитрил
B114	(E)-4-(2-(1-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
B117	(E)-4-(2-(1-Этил-5-метил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин

В118 и В119	Этил-(Е)-2-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)винил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)пропаноат
В120 и В121	Метил-(Е)-2-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)винил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетат
В122	(Е)-4-(2-(1-(2,2,2-Трифторэтил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
В123	(Е)-4-(2-(1-(Оксетан-3-ил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
В124	(Е)-4-(2-(1-(Тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
В127	(Е)-4-(2-(1-Циклобутил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
В128	(Е)-4-(2-(1-Циклопропил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
В129	(Е)-4-(2-(5-Хлор-1-изопропил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин
В134	(Е)-4-(2-(1-(<i>Трет</i> -бутил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-амин

Способ 5:



153. В 250 мл колбу с мешалкой вносили 3-бром-1-метилпиразол (2,00 г, 12,42 ммоль, 1,00 экв.), 2-этенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (9,69 г, 62,11 ммоль, 5,00 экв.), NEt_3 (6,35 г, 62,11 ммоль, 5,00 экв.), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (820,00 мг, 1,24 ммоль, 0,10 экв.) и диоксан (80,00 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 100°C , реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

154. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 1-метил-3-[(Е)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этенил]пиразол (670,00 мг, 2,86 ммоль, 1,50 экв.), *трет*-бутил-N-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (530,00 мг, 1,90 ммоль, 1,00 экв.), K_3PO_4 (1,21 г, 5,72 ммоль, 3,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (268,00 мг, 0,38 ммоль, 0,20 экв.), ДМФА (30 мл) и H_2O (6,00 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 90°C , реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, погружали в EtOAc (150 мл) и промывали солевым раствором (4×70 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

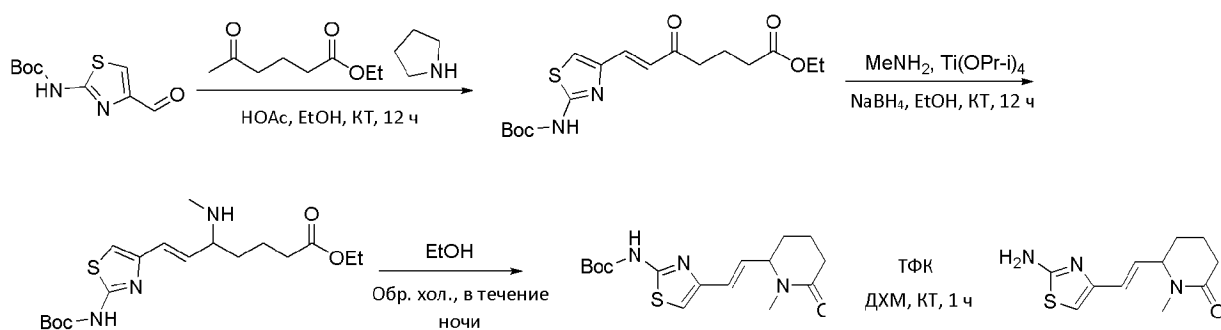
155. *Boc*-группу удаляли, как описано в способе 2.

156. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения

B4	(E)-4-(2-(1-Метил-1Н-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-амин
E1	(E)-4-(2-(4-Метилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин
E8	4-(2-(Пиридин-2-ил)этил)тиазол-2-амин
E7	4-(2-(5-(Трифторметокси)пиридин-2-ил)этил)тиазол-2-амин
D1	(E)-4-(2-(5-Метилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-амин

Способ 6:



157. В 50 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-*N*-(4-формил-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (300,00 мг, 1,31 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (23,68 мг, 0,39 ммоль, 0,30 экв.), пирролидин (28,04 мг, 0,39 ммоль, 0,30 экв.), этил-5-оксгексаноат (249,49 мг, 1,58 ммоль, 1,20 экв.) и EtOH (10,00 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл) и промывали солевым раствором (1 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

158. В 50 мл колбу с мешалкой вносили этил-(6E)-7-[2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-5-оксгепт-6-еноат (435,00 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.), Ti(OEt)₄ (671,90 мг, 2,95 ммоль, 2,49 экв.), CH₃NH₂ (3,00 мл, 6,00 ммоль, 5,08 экв., 2 М) и EtOH (3,00 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро порциями добавляли NaBH₄ (89,80 мг, 2,37 ммоль, 2,01 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали (3 × 20 мл) этилацетатом и промывали (1 × 20 мл) солевым раствором. Затем

органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

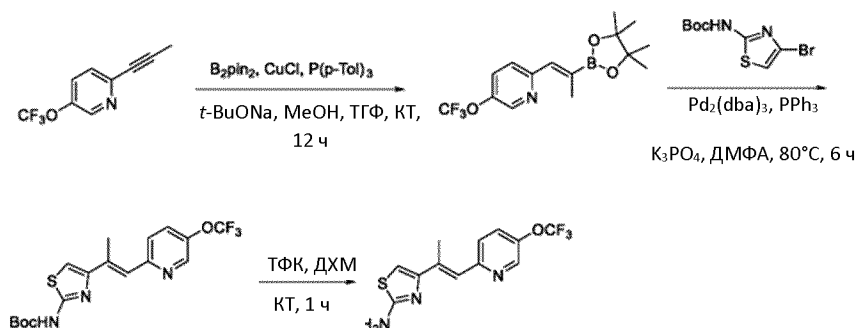
159. В 50 мл колбу с мешалкой вносили этил-(6E)-7-[2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-5-(метиламино)гепт-6-еноат (400,00 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.) и этиловый спирт (10,00 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C . Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

160. Вос-группу удаляли, как описано в способе 2.

Название соединения

В19 (E)-6-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)винил)-1-метилпиперидин-2-он

Способ 7:



161. В 100 мл колбу с мешалкой вносили раствор *t*-BuONa (57,33 мг, 0,60 ммоль, 0,40 экв.), CuCl (29,53 мг, 0,30 ммоль, 0,20 экв.), три-*n*-толилфосфин (181,58 мг, 0,60 ммоль, 0,40 экв.) в ТГФ (6,00 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали примерно 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли раствор бис(пинаколато)диборон (454,59 мг, 1,79 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали примерно 10 мин при комнатной температуре. К смеси добавляли раствор 2-(проп-1-ин-1-ил)-5-(трифторметокси)пиридина (300 мг, 1,49 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (95,58 мг, 2,98 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×40 мл) и промывали соевым раствором (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

162. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 2-[(1Z)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ен-1-ил]-5-(трифторметокси)пиридин (100,00 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-N-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (101,40 мг, 0,36 ммоль, 1,20 экв.), K_3PO_4 (193,30 мг, 0,91 ммоль, 3,00 экв.), PPh_3 (31,70 мг, 0,12 ммоль, 0,40 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55,70 мг, 0,06 ммоль, 0,20 экв.) и ДМФА (12,00 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 80°C . Реакционную смесь охлаждали

до комнатной температуры. Затем реакцию гасили добавлением воды (60 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и промывали (3×50 мл) соевым раствором. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем преп. ТСХ с получением желаемого продукта.

163. Вос-группу удаляли, как описано в способе 2.

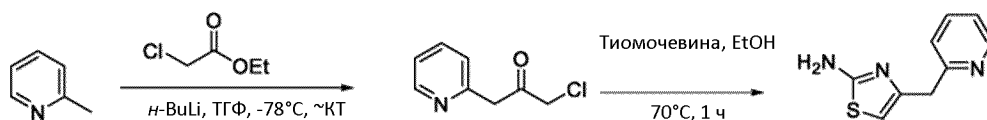
164. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения

E2 (E)-4-(1-(5-(Трифторметокси)пиридин-2-ил)проп-1-ен-2-ил)тиазол-2-амин

E5 (E)-4-(2-(5-(Трифторметокси)пиридин-2-ил)проп-1-ен-1-ил)тиазол-2-амин

Способ 8:



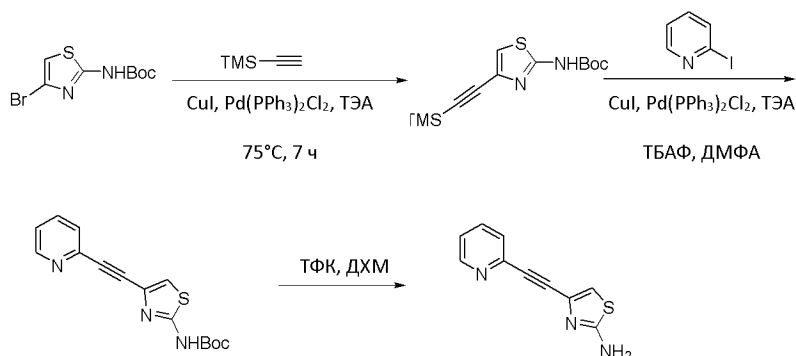
165. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 2-метилпиридин (1,00 г, 10,74 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (20,00 мл) в атмосфере азота, при -78°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (5 мл, 2,5 М, 1,20 экв.), раствор смеси перемешивали 20 мин при -78°C , а затем при -78°C добавляли этилхлорацетат (2,63 г, 21,48 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при -78°C . Затем реакцию гасили добавлением NH_4Cl (водн.) (100 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3×100 мл) и промывали (2×100 мл) соевым раствором. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

166. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

Название соединения

E11 4-(Пиридин-2-илметил)тиазол-2-амин

Способ 9:



167. Первая реакция Соногаширы (стадия 1)

168. В 25 мл герметизированную колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (500,00 мг, 1,79 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (6 мл), триметилсилилацетилен (351,85 мг, 3,58 ммоль, 2 экв.), CuI (17,06 мг, 0,09 ммоль, 0,05 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (188,58 мг, 0,27 ммоль, 0,15 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 75°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Затем реакцию гасили добавлением H₂O (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл) и промывали (2 × 30 мл) соевым раствором. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

169. Вторая реакция Соногаширы (стадия 2)

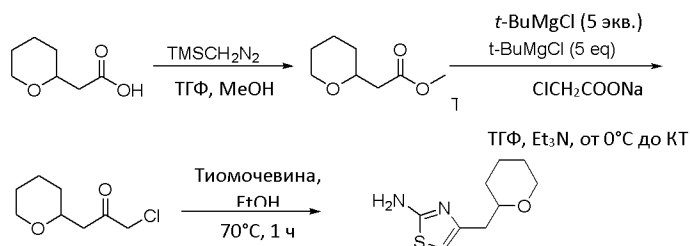
170. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-[4-[2-(триметилсилил)этинил]-1,3-тиазол-2-ил]карбамат (300,00 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), 2-йодпиридин (311,17 мг, 1,52 ммоль, 1,50 экв.), CuI (19,27 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.), ТЭА (409,59 мг, 4,05 ммоль, 4,00 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35,51 мг, 0,05 ммоль, 0,05 экв.), ТБАФ (277,81 мг, 1,06 ммоль, 1,05 экв.) и ДМФА (8 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Затем реакцию гасили добавлением H₂O (30 мл). Полученный раствор экстрагировали (3 × 30 мл) этилацетатом и промывали (1 × 30 мл) соевым раствором. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

171. Вос-группу удаляли, как описано в способе 2.

Название соединения

ЕЗ 4-(Пиридин-2-илэтинил)тиазол-2-амин

Способ 10:



172. В 50 мл колбу с мешалкой вносили оксан-2-илуксусную кислоту (300,00 мг, 2,08 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (1,00 мл) и ТГФ (3,00 мл), добавляли TMSCHN₂ (2,1 мл, 2 М, 2,02 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

173. В 50 мл колбу с мешалкой вносили метил-2-(оксан-2-ил)ацетат (283,00 мг, 1,79 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлорацетат натрия (623,30 мг, 5,35 ммоль, 2,99 экв.), Et₃N (542,70 мг, 5,36 ммоль, 3,00 экв.) и ТГФ (8,00 мл), содержимое колбы вакуумировали и продували азотом. По каплям добавляли *трет*-бутил(хлор)магний (7,0 мл, 1,7 М, 6,65 экв.) при перемешивании при 0°C. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро реакцию гасили добавлением лимонной кислоты (водн.). Значение pH раствора доводили до 8 при помощи NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл) и промывали солевым раствором (1 × 20 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

174. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

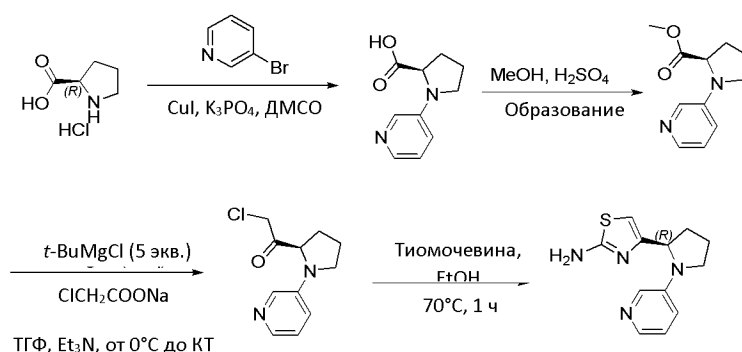
175. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения

Е9 4-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)тиазол-2-амин

Е37 4-(6,7-Дигидро-5Н-циклопента[*b*]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин

Способ 11:



176. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 3-бромпиридин (500,00 мг, 3,17 ммоль, 1,00 экв.), D-пролин (910,00 мг, 7,91 ммоль, 2,50 экв.), CuI (120,54 мг, 0,63 ммоль, 0,20 экв.), K₃PO₄ (2,69 г, 12,66 ммоль, 4,00 экв.) и ДМСО (25,00 мл). Содержимое колбы вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 100°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

177. В 100 мл колбу с мешалкой вносили (2R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (150,00 мг, 0,78 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (10,00 мл), добавляли H₂SO₄ (1,00 мл, 18,76 ммоль, 24,04 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Значение pH раствора доводили до 8 при помощи NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 ×

50 мл) и промывали H_2O (1×50 мл) и соевым раствором (1×50 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

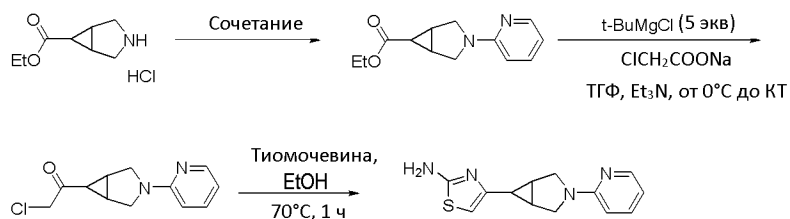
178. Стадию получения хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

179. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

Название соединения

E46 (R)-4-(1-(Пиридин-3-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин

Способ 12:

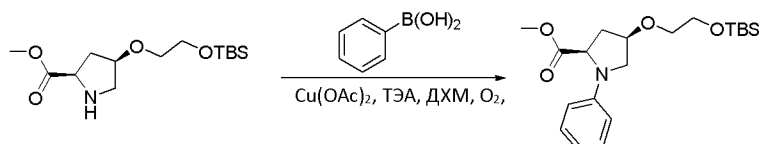


180. Сочетание А: сочетание по Бухвальду



181. В 100 мл колбу с мешалкой вносили этил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата гидрохлорид (400,00 мг, 2,09 ммоль, 1,00 экв.), 2-бромпиридин (494,62 мг, 3,13 ммоль, 1,50 экв.), RuPhOS (194,78 мг, 0,42 ммоль, 0,20 экв.), Cs_2CO_3 (2,04 г, 6,26 ммоль, 3,00 экв.), палладацикл RuPhos 3 поколения (349,11 мг, 0,42 ммоль, 0,20 экв.) и диоксан (20,00 мл). Содержимое колбы вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C . Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погружали в ДМХ (200 мл). Полученную смесь промывали H_2O (1×50 мл) и соевым раствором (3×50 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

182. Сочетание В: сочетание по Чану-Ламу



183. В 100 мл колбу с мешалкой вносили метил-(2R,4R)-4-[2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этокси]пирролидин-2-карбоксилат (100,00 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.), фенилборную кислоту (142,57 мг, 1,17 ммоль, 5,00 экв.), ТЭА (59,16 мг, 0,59 ммоль, 2,50 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (106,19 мг, 0,59 ммоль, 2,50 экв.) и ДХМ (10,00 мл) в атмосфере азота.

Затем колбу вакуумировали и продували кислородом, указанную последовательность повторяли два раза. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере кислорода с применением баллона с кислородом. На следующее утро реакционную смесь погружали в ДХМ (50 мл) и реакцию гасили добавлением $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мл), смесь промывали H_2O (1×50 мл) и соевым раствором (3×50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

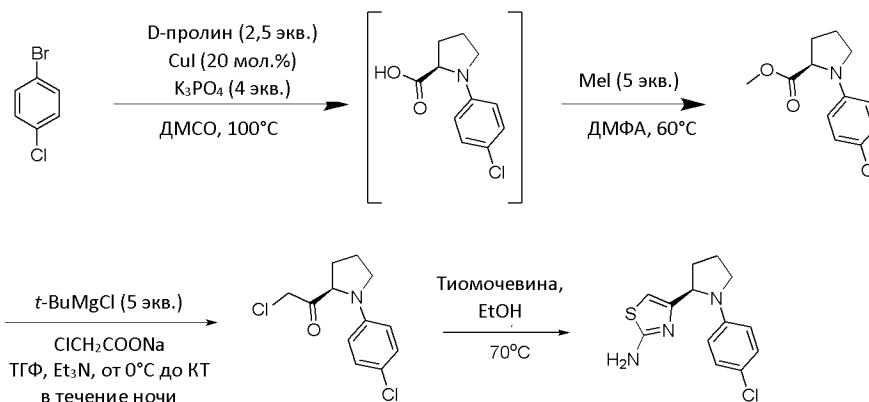
184. Стадию получения хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

185. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

186. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Протокол		Название соединения
связывания		
E33	A	4-(3-(Пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)тиазол-2-амин
E36	A	4-(3-Фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)тиазол-2-амин
E47	A	(R)-4-(1-(Пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)тиазол-2-амин
E45	A	(S)-4-(1-(Пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)тиазол-2-амин
E43	A	(R)-4-(1-(Пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)тиазол-2-амин
E44	A	(S)-4-(1-(Пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)тиазол-2-амин
E31	и B	4-((2R,4R)-4-(2-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-1-
E32		фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
E40	B	Метил-(2R,4R)-4-((1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)окси)-1-фенилпирролидин-2-карбоксилат
A5	B	(R)-4-(1-(4-Изопропоксифенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A99	A	Трет-бутил-(R)-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)карбамат

Способ 13:



187. В 40 мл колбу с мешалкой вносили D-пролин (1,50 г, 13,1 ммоль, 2,5 экв.), 1-бром-4-хлорбензол (1,00 г, 5,22 ммоль, 1,0 экв.), CuI (199 мг, 1,04 ммоль, 0,2 экв.) и K_3PO_4 (4,43 г, 20,9 ммоль, 4,0 экв.). Содержимое колбы вакуумировали и продували азотом. Добавляли дегазированный ДМСО (7 мл) и колбу закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДМФА (10 мл). Добавляли йодметан (1,63 мл, 26,1 ммоль, 5,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали солевым раствором (2×200 мл). Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (1×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

188. Стадию получения хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

189. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

190. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения

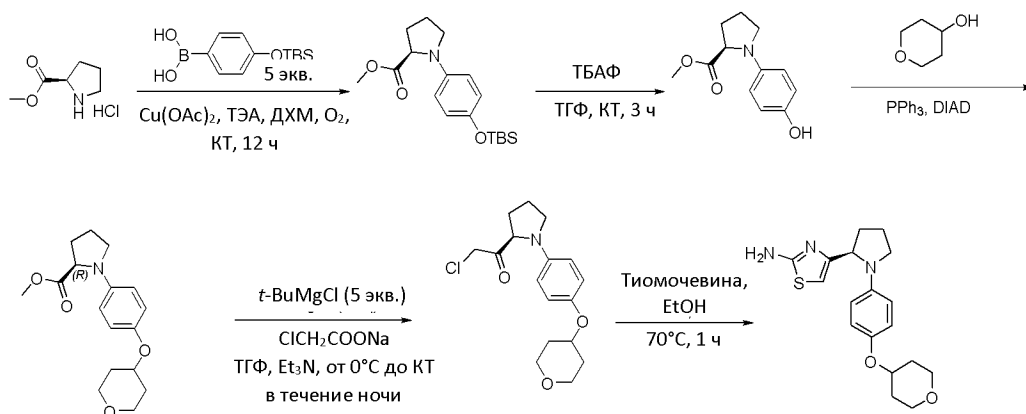
A26	(R)-4-(1-(4-Хлорфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A9	(R)-4-(1-(4-(Оксазол-2-ил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A25	(R)-4-(1-(4-Фторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A22	(R)-4-(1-(4-Этилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A23	(R)-4-(1-(4-Изопропилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A24	(R)-4-(1-(4-Циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A28	(R)-4-(1-(4-(Трифторметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A21	(R)-4-(1-(<i>n</i> -Толил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
E19	(R)-4-(1-(6-Метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A31	(R)-4-(1-(Пиримидин-5-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
Общее соед.	пром. (R)-4-(1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
E63	(R)-4-(1-(4-Метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
E62	(R)-4-(1-(5-Метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A44, A45, A64 и C104	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)бензил)карбамат
C85 и E65	(R)-4-(1-(5-Этилпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A48	(R)-4-(1-(4-(Метоксиметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A57	(R)-4-(1-(4-(((<i>Трет</i> -бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин

A49	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)бензил)(метил)карбамат
A51 и A55	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат
E64	(R)-4-(1-(3-Метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
C91 и A56	(R)-4-(1-(4-(Трифторметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
C95 и C96	(R)-4-(1-(6-Этилпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A58 и A59	<i>Трет</i> -бутил-2-(4-((R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат
A61 и A63	<i>Трет</i> -бутил-3-(4-((R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат
Общее соед.	пром. <i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A65 и C105	(R)-4-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)бензонитрил
A66, A67, A70 и A72	<i>Трет</i> -бутил-((R)-1-(4-((R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)этил)карбамат
Общее соед.	пром. <i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
A69, A71, A73 и A74	<i>Трет</i> -бутил-((S)-1-(4-((R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)этил)карбамат
A75	(R)-6-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он
A77 и C110	(R)-4-(1-(4-Этилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A78	(R)-4-(1-(4-(2-((<i>Трет</i> -бутилдифенилсилил)окси)этил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A93	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)карбамат
A95	(R)-4-(1-(Фенил-3,5-d2)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A96	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)карбамат
A97	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
A98	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-3-фторфенил)карбамат

- A100 *Трет*-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
- A101, A104 и A121 *Трет*-бутил-(R)-(2-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)этил)карбамат
- A102 *Трет*-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
- A103 и A117 *Трет*-бутил-(R)-(2-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)этил)(метил)карбамат
- A105 *Трет*-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
- A106 *Трет*-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
- A111 4-((R)-1-(4-((R)-1-((*Трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
- A112 4-((R)-1-(4-((S)-1-((*Трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
- A113 (R)-4-(1-(4-(((*Трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
- A114 (R)-4-(1-(4-(1-((*Трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
- A126 *Трет*-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-цианофенокси)пиперидин-1-карбоксилат
- A129 *Трет*-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-метоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилат
- A133 *Трет*-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-3-цианофенокси)пиперидин-1-карбоксилат
- A140 *Трет*-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
- A142 (S)-4-(1-(4-(Трифторметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
- A143 *Трет*-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-3-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
- A154 и A156 *Трет*-бутил-(R)-4-((6-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

- A155 и A159 Трет-бутил-(R)-4-((5-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат
- A160 Трет-бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат
- A161 Трет-бутил-4-(1-(4-((R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)этил)пиперидин-1-карбоксилат
- A175 и A180 Трет-бутил-(R)-(6-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)карбамат

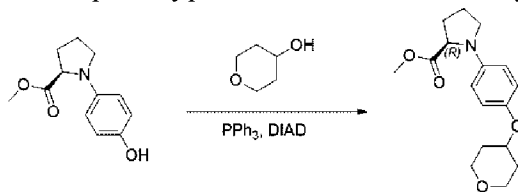
Способ 14:



191. Стадию сочетания по Чану-Ламу проводили, как описано в способе 12.

192. В 250 мл колбу с мешалкой вносили метил-(2R)-1-[4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]фенил]пирролидин-2-карбоксилат (1,37 г, 4,08 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (20,00 мл), добавляли ТБАФ (3,20 г, 12,24 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды (70 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 70 мл) и промывали солевым раствором (1 × 70 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

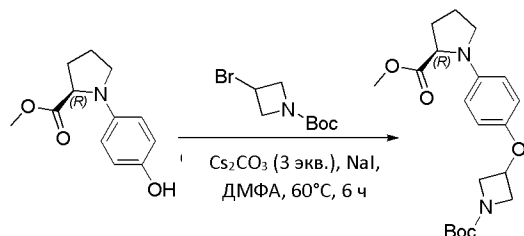
193. Процедура А: сочетание по Мицунобу



194. В 100 мл круглодонную колбу вносили метил-(2R)-1-(4-гидроксифенил)пирролидин-2-карбоксилат (260,00 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.), оксан-4-ол (140,00 мг, 1,37 ммоль, 1,20 экв.), PPh₃ (463,00 мг, 1,77 ммоль, 1,50 экв.) и толуол (15 мл) в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор DIAD (356,40 мг, 1,76 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (5 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 100°C

в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и промывали солевым раствором (1×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

195. Процедура В: SN2-сочетание



196. Стадию получения хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

197. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

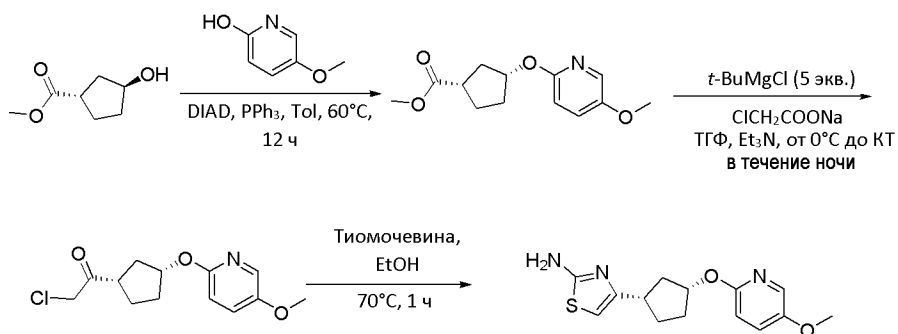
198. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Протокол	Название соединения
сочетания	

A1	A	(R)-4-(1-(4-((Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A7, A8 и A6	A	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A2	A	(R)-4-(1-(4-(Оксетан-3-илокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A4	A	4-((R)-1-(4-(((S)-Тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A3	A	4-((R)-1-(4-(((R)-Тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A79 и A80	A	<i>Трет</i> -бутил-3-(4-((R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат
A83 и A87	A	<i>Трет</i> -бутил-(R)-3-(4-((R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A84 и A88	A	<i>Трет</i> -бутил-(S)-3-(4-((R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A107 и A108	A	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-((R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат

Общее соед.	пром. В	<i>Трет</i> -бутил-(R)-3-(4-(2-(2-аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)азетидин-1-карбоксилат
A127	A	(R)-4-(1-(4-(2-Метоксиэтоксифенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A134	A	(R)-4-(1-(4-(2-((<i>Трет</i> -бутилдифенилсилил)окси)этоксифенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A138	A	(R)-4-(4-(2-(2-Аминотиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)тетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксид
A157 и A158	A	(R)-4-(1-(4-(Тетан-3-илокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин
A170	A	(R)-4-(1-(4-((Тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-амин

Способ 15:



199. В 100 мл колбу с мешалкой вносили метил-(1*S*,3*S*)-3-гидроксициклопентан-1-карбоксилат (200,00 мг, 1,39 ммоль, 1,00 экв.), 5-метоксипиридин-2-ол (208,30 мг, 1,67 ммоль, 1,20 экв.), PPh₃ (545,78 мг, 2,08 ммоль, 1,50 экв.) и толуол (15 мл) в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор DIAD (420,77 мг, 2,08 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (5 мл) при перемешивании при 0°C. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Затем реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл) и промывали (2 × 30 мл) солевым раствором. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

200. Стадию получения хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

201. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

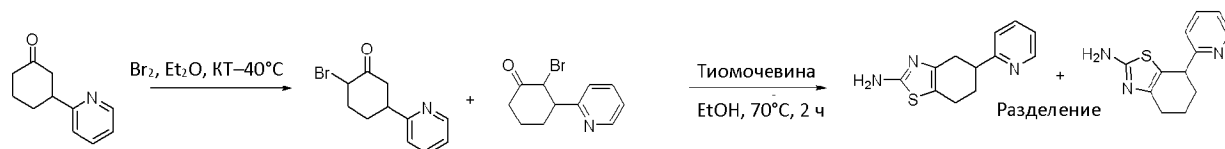
202. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения

E42 4-((1*S*,3*R*)-3-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклопентил)тиазол-2-амин

E34	4-((1r,4r)-4-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклогексил)тиазол-2-амин
E38	4-((1S,3S)-3-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклопентил)тиазол-2-амин
E41	4-((1S,3S)-3-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклогексил)тиазол-2-амин
E39	4-((1S,3R)-3-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклогексил)тиазол-2-амин
E35	4-((1s,4s)-4-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклогексил)тиазол-2-амин

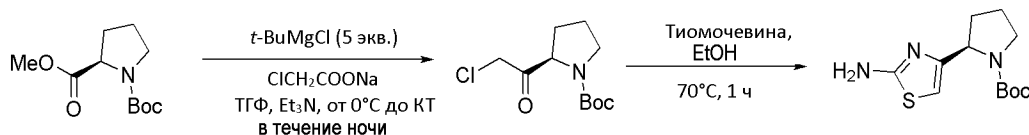
Способ 16:



203. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 3-(тенон-2-ил)циклогексан-1-он (200,00 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.) в Et₂O (5,00 мл, 0,04 М), добавляли Br₂ (181,00 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.), колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл). Значение pH раствора доводили до 8 при помощи нас. раствора NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл) и промывали солевым раствором (1 × 50 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

204. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 2-бром-5-(тенон-2-ил)циклогексан-1-он (200,00 мг, 0,79 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (10,00 мл, 0,079 М), колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме и реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл). Значение pH раствора доводили до 8 при помощи нас. раствора NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл) и промывали солевым раствором (1 × 30 мл). Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 17:

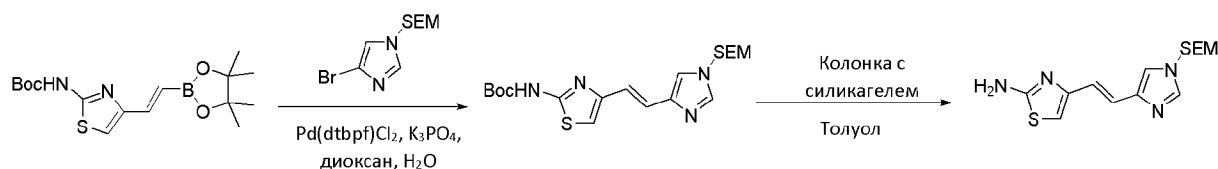


205. В 500 мл колбу с мешалкой вносили 1-*трет*-бутил-2-метил-(2R)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (6,00 г, 26,17 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлорацетат натрия (9,14 г, 78,51 ммоль, 3,00 экв.), Et₃N (7,94 г, 78,51 ммоль, 3,00 экв.) и ТГФ (200,00 мл, 0,13 М), содержимое колбы вакуумировали и продували азотом. По каплям добавляли *трет*-бутил(хлор)магний (76,97 мл, 1,7 М, 5,00 экв.) при перемешивании при 0°C. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро реакцию гасили добавлением лимонной кислоты (водн.). Значение pH раствора доводили до 8 при помощи NaHCO₃ (водн.).

Полученный раствор экстрагировали ДХМ (4 × 100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 200 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

206. В 250 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-(2R)-2-(2-хлорацетил)пирролидин-1-карбоксилат (5,00 г, 20,18 ммоль, 1,00 экв.), тиомочевину (2,30 г, 30,22 ммоль, 1,50 экв.) и EtOH (60,00 мл, 0,34 М) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Затем реакцию гасили добавлением NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

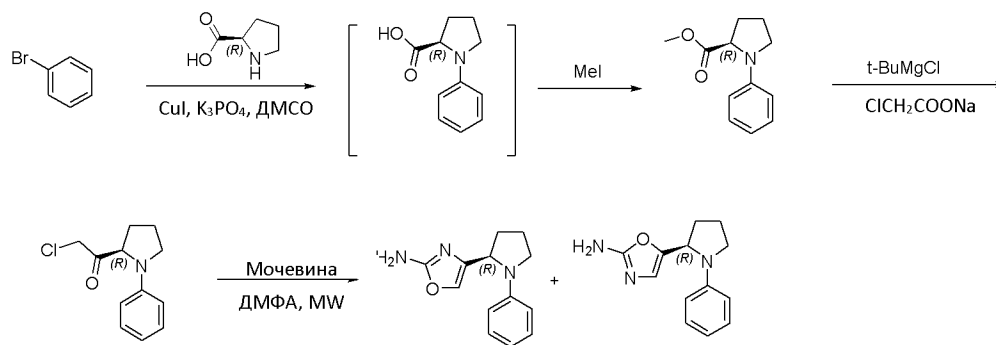
Способ 18:



207. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-{4-[€-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этенил]-1,3-тиазол-2-ил}карбамат (300,0 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.), 4-бром-1-{2-(триметилсилил)этокси}метил}имидазол (283,3 мг, 1,02 ммоль, 1,20 экв.), K₃PO₄ (560,4 мг, 2,64 ммоль, 3,10 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (111,0 мг, 0,17 ммоль, 0,20 экв.) и диоксан (15,0 мл, 0,05 М) и H₂O (3,0 мл). Содержимое колбы вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 60 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

208. В 50 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-{4-[€-2-(1-{2-(триметилсилил)этокси}метил)тенон-4-ил)этенил]-1,3-тиазол-2-ил}карбамат (300,0 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.), силикагель (3,00 г, 49,93 ммоль, 70,34 экв.) и толуол (20,00 мл, 0,02 М). Содержимое колбы вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 90°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 19:

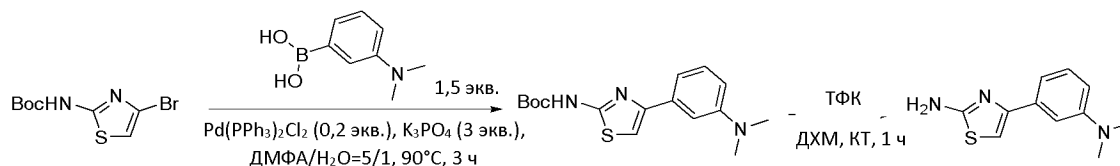


209. Сочетание по Ульману проводили, как описано в способе 13.

210. Стадию получения хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

211. В 30 мл герметизированную колбу с мешалкой вносили 2-хлор-1-[(2R)-1-фенилпирролидин-2-ил]тенон (500,00 мг, 2,24 ммоль, 1,00 экв.), мочевины (671,16 мг, 11,18 ммоль, 5,00 экв.) и ДМФА (12,00 мл, 0,19 М) в атмосфере азота. Герметизированную пробирку закрывали крышкой и помещали в микроволновый реактор с температурой 120°C. Реакционную смесь облучали при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили добавлением NaHCO_3 (водн.). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемых продуктов.

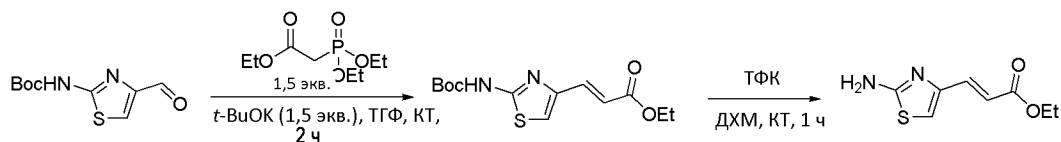
Способ 20:



212. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (300,00 мг, 1,08 ммоль, 1,00 экв.), 3-(диметиламино)фенилборную кислоту (265,99 мг, 1,61 ммоль, 1,50 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (150,87 мг, 0,22 ммоль, 0,20 экв.), K_3PO_4 (684,36 мг, 3,22 ммоль, 3,00 экв.), ДМФА (15 мл, 0,07 М) и H_2O (3 мл) в атмосфере азота, колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 90°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в ЭА (200 мл) и промывали H_2O (1×100 мл), а затем солевым раствором (3×100 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

213. Вос-группу удаляли, как описано в способе 2.

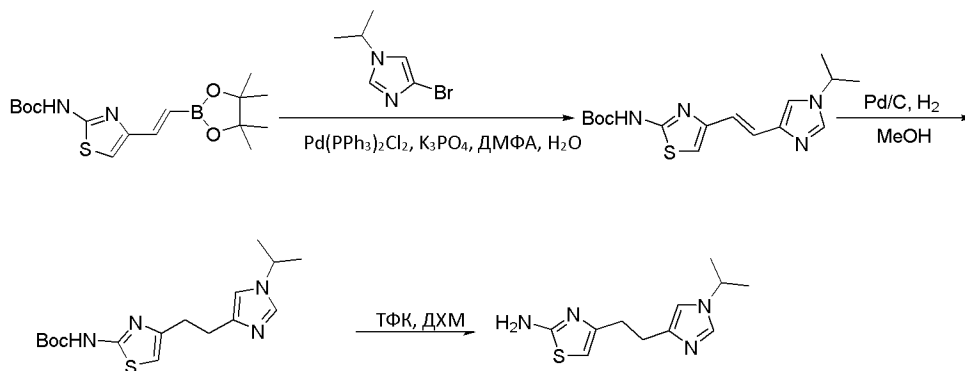
Способ 21:



214. В 250 мл колбу с мешалкой вносили *t*-BuOK (1,30 г, 11,57 ммоль, 1,50 экв.) в сухом ТГФ (25 мл) и добавляли триэтилфосфоноацетат (2,59 г, 11,57 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C в атмосфере азота, по каплям в течение 10 мин добавляли *трет*-бутил-*N*-(4-формил-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (1,76 г, 7,71 ммоль, 1,00 экв.) в сухом ТГФ (40 мл, 0,12 М), колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением нас. раствора NH₄Cl (водн.) (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл) и объединенные органические слои промывали нас. раствором NaHCO₃ (водн.) (1 × 100 мл) и соевым раствором (1 × 100 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

215. *Вос*-группу удаляли, как описано в способе 2.

Способ 22:

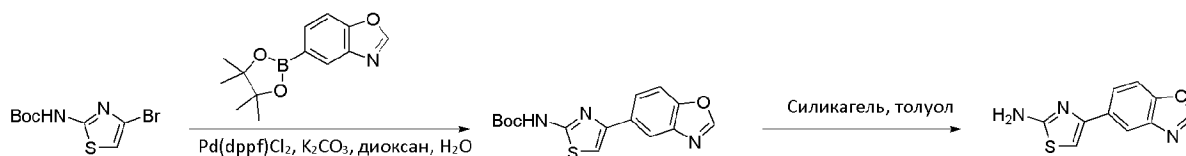


216. Сочетание по Сузуки проводили, как описано в способе 4.

217. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-*N*-{4-[ϵ -2-(1-изопропилимидазол-4-ил)этенил]-1,3-тиазол-2-ил}карбамат (200 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (10%, 200 мг, 1,88 ммоль, 3,13 экв.) в MeOH (10 мл, 0,06 М) в атмосфере азота. Затем колбу вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осажденный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

218. *Вос*-группу удаляли, как описано в способе 2.

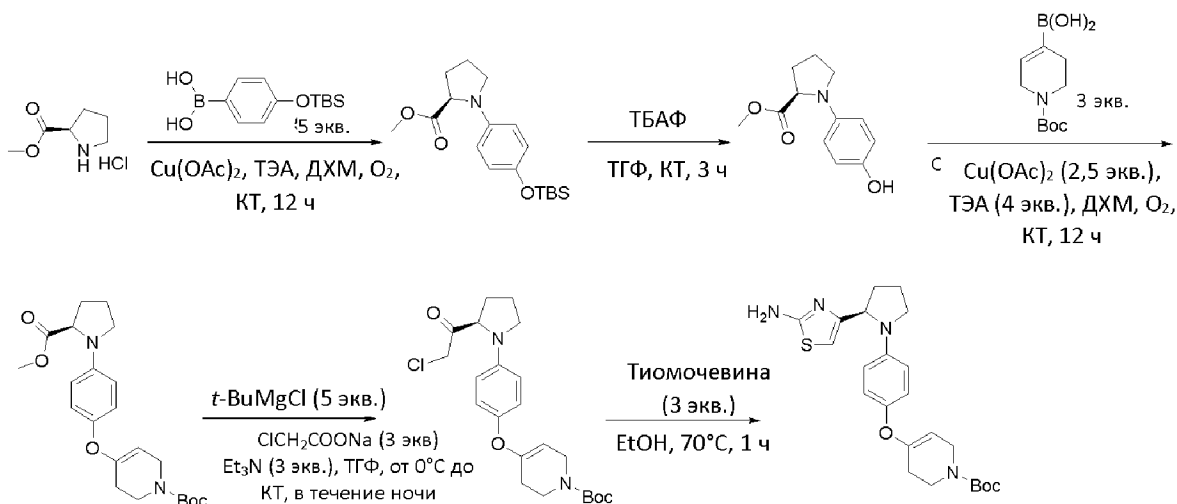
Способ 23:



219. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол (500,00 мг, 2,04 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-N-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (567,00 мг, 2,03 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (300,00 мг, 0,41 ммоль, 0,20 экв.), K₂CO₃ (844,00 мг, 6,11 ммоль, 3,00 экв.), диоксан (20 мл, 0,07 М) и H₂O (4 мл) в атмосфере азота, колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в ЭА (300 мл) и промывали H₂O (1 × 100 мл), а затем соевым раствором (2 × 100 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

220. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 4-(1,3-бензоксазол-5-ил)-1,3-тиазол-2-амин (200,00 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.), силикагель (2,00 г, 33,23 ммоль, 52,75 экв.) и толуол (15 мл, 0,04 М). Содержимое колбы вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 90°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 24:



221. Сочетание по Чану-Ламу с 4-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)фенилборной кислотой проводили, как описано в способе 12.

222. Снятие силильной защиты проводили, как описано в способе 14.

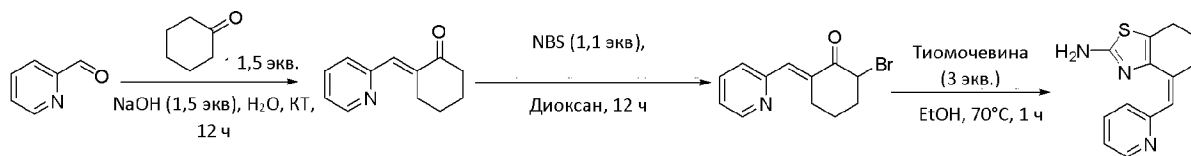
223. В 100 мл колбу с мешалкой вносили метил-(2R)-1-(4-гидроксифенил)пирролидин-2-карбоксилат (100 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.), 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-илборную кислоту (307,88 мг, 1,36 ммоль, 3,00 экв.), Cu(OAc)₂ (245,38 мг, 1,36 ммоль, 3,00 экв.), ТЭА (0,31 мл, 2,26 ммоль, 5,00 экв.) и ДХМ (15,00 мл, 0,03 М) в атмосфере азота. Затем колбу вакуумировали и продували кислородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере кислорода с применением баллона с кислородом. Реакционную смесь погружали в ДХМ (50 мл) и реакцию гасили добавлением NH₃·H₂O (5 мл), смесь промывали

H₂O (1 × 40 мл) и соевым раствором (3 × 40 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

224. Получение хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

225. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

Способ 25:

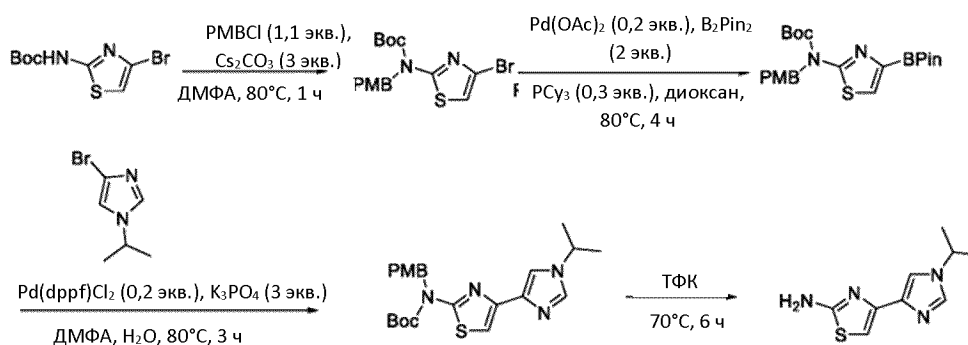


226. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 2-формилпиридин (5,00 г, 46,68 ммоль, 1,00 экв.), циклогексанон (6,87 г, 70,02 ммоль, 1,50 экв.) и H₂O (30,00 мл, 0,20 М), добавляли NaOH (2,80 г, 70,02 ммоль, 1,50 экв.) и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро значение pH реакционной смеси доводили до 7 при помощи HCl (водн.) (1 М). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

227. В 50 мл колбу с мешалкой вносили (2E)-2-(пиридин-2-илметилиден)циклогексан-1-он (200,00 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (10,00 мл, 0,11 М), добавляли NBS (209,12 мг, 1,18 ммоль, 1,10 экв.), HClO₄ (21,46 мг, 0,21 ммоль, 0,20 экв.) и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением NaHCO₃ (тв.). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

228. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

Способ 26:



229. В 500 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (6,00 г, 21,49 ммоль, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (14,01 г, 42,99 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (150 мл, 0,14 М), добавляли PMBCl (4,04 г, 25,79 ммоль, 1,20 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C, реакционную смесь оставляли перемешиваться при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в EtOAc (200 мл) и

промывали соевым раствором (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

230. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбамат (1,40 г, 3,51 ммоль, 1,00 экв.), KOAc (860 мг, 8,77 ммоль, 2,50 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,98 г, 3,88 ммоль, 1,10 экв.), PCu_3 (290 мг, 1,05 ммоль, 0,30 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (160 мг, 0,70 ммоль, 0,20 экв.) и диоксан (25 мл, 0,14 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в EtOAc (150 мл) и промывали соевым раствором (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

231. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]карбамат (700 мг, 1,57 ммоль, 1,00 экв.), 4-бром-1-изопропилимидазол (355,77 мг, 1,88 ммоль, 1,2 экв.), K_3PO_4 (998,63 мг, 4,70 ммоль, 3,00 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (220,14 мг, 0,31 ммоль, 0,20 экв.), ДМФА (15 мл, 0,09 М) и H_2O (3 мл). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в EtOAc (80 мл) и промывали соевым раствором (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

232. В 50 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-N-[4-(1-изопропилимидазол-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбамат (300 мг, 0,70 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (10 мл, 0,07 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученную смесь растворяли в MeOH (20 мл). Значение pH полученного раствора довели до 8 при помощи нас. раствора NaHCO_3 (водн.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

233. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

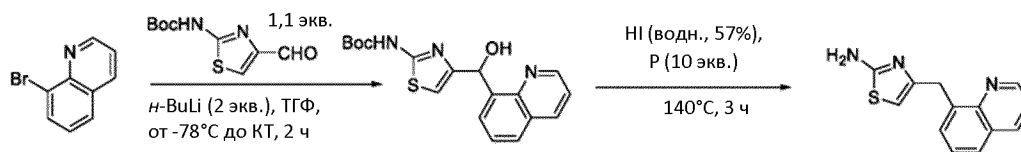
Название соединения

A162	4-(3-(Пиридин-2-ил)фенил)тиазол-2-амин
A167	4-(3-(1-Изопропил-1Н-имидазол-4-ил)фенил)тиазол-2-амин
A168	4-(2-(Пиридин-2-ил)фенил)тиазол-2-амин

A169

4-(2-(1-Изопропил-1Н-имидазол-4-ил)фенил)тиазол-2-амин

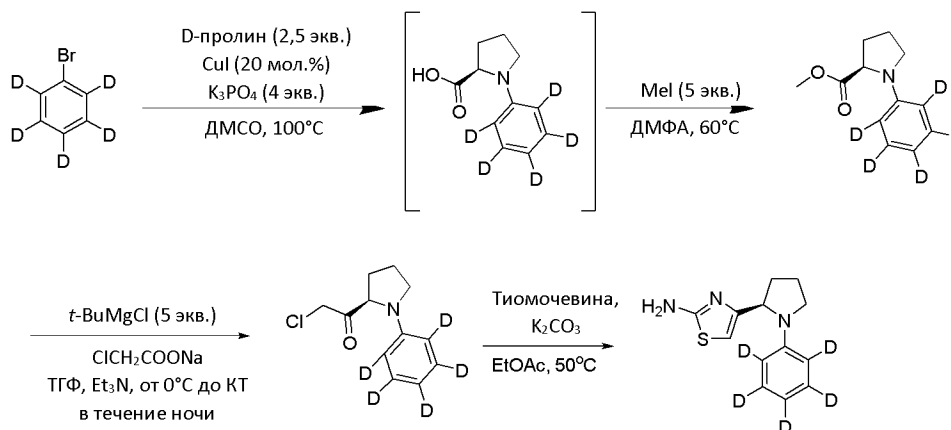
Способ 27:



234. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 8-бромхинолин (500 мг, 2,40 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл). Затем колбу вакуумировали и продували азотом. По каплям в течение 5 мин добавляли *n*-BuLi (1,44 мл, 3,60 ммоль, 1,50 экв.) при -78°C , смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C . По каплям в течение 5 мин добавляли *трет*-бутил-*N*-(4-формил-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (603,43 мг, 2,64 ммоль, 1,10 экв.) в сухом ТГФ (10 мл, 0,08 М) при -78°C . Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением нас. раствора NH_4Cl (водн.) (60 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×80 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×70 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

235. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-*N*-[4-[гидрокси(хинолин-8-ил)метил]-1,3-тиазол-2-ил]карбамат (180,00 мг, 0,50 ммоль, 1,00 экв.), Р (155 мг, 5,00 ммоль, 10 экв.) и HI (5,00 мл, 57%, 0,10 М). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 150°C . Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Значение pH полученного раствора доводили до 8 при помощи нас. раствора NaHCO_3 (водн.). Смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 28:

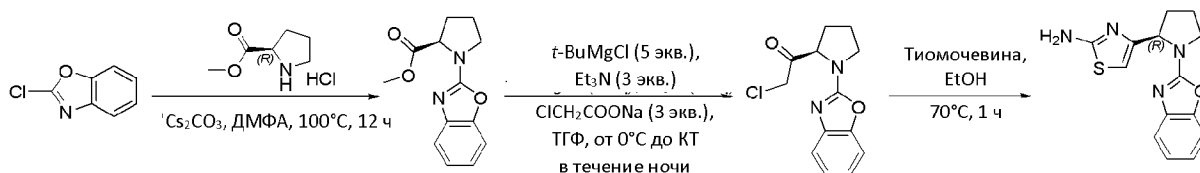


236. Сочетание по Ульману и метилирование проводили, как описано в способе 13.

237. Получение хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

238. В колбу с мешалкой вносили хлоркетон (244 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.), тиомочевину (89 мг, 1,17 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (221 мг, 1,60 ммоль, 1,5 экв.). Добавляли EtOAc (5 мл, 0,2 М) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3,5 ч до расходования исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×50 мл). Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 29:

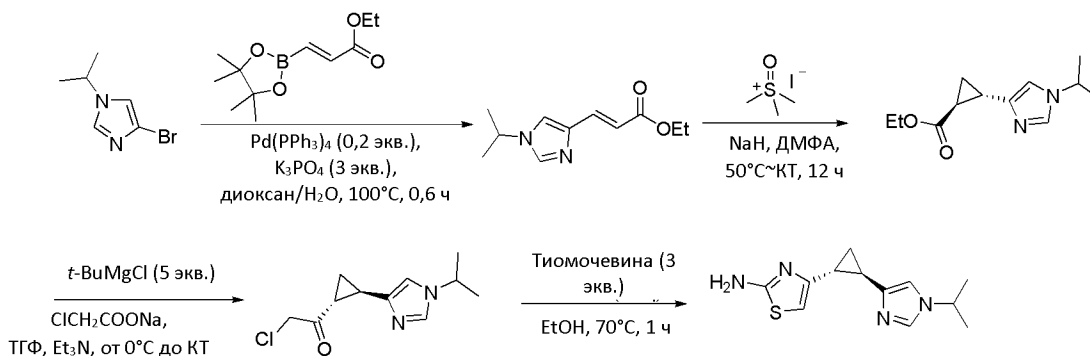


239. В 250 мл колбу с мешалкой вносили 2-хлор-бензоксазол (1,00 г, 6,54 ммоль, 1,00 экв.), D-пролин (1,88 г, 16,35 ммоль, 2,50 экв.) и дегазированный ДМСО (60 мл, 0,08 М). Добавляли CuI (250 мг, 1,31 ммоль, 0,20 экв.) и K_3PO_4 (5,53 г, 26,08 ммоль, 4,00 экв.). Колбу вакуумировали, продували азотом и закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли MeI (0,81 мл, 13,03 ммоль, 2,00 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и погружали в EtOAc (500 мл). Полученный раствор промывали солевым раствором (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

240. Получение хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

241. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

Способ 30:



242. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 4-бром-1-изопропилимидазол (1,00 г, 5,29 ммоль, 1,00 экв.), этил-(2Z)-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-еноат

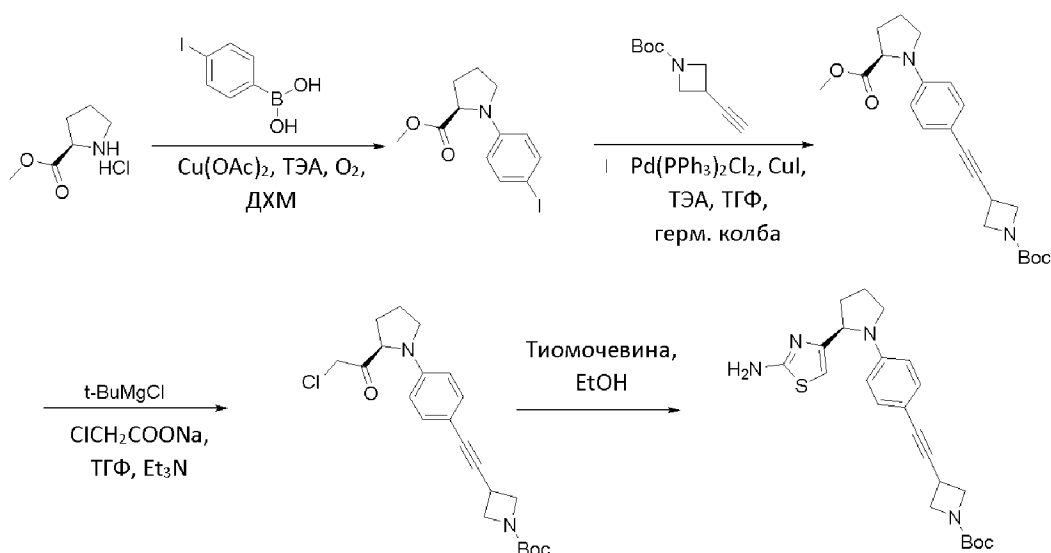
(2,39 г, 10,58 ммоль, 2,00 экв.), K_3PO_4 (3,37 г, 15,87 ммоль, 3,00 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (1,22 г, 1,06 ммоль, 0,20 экв.), диоксан (20 мл, 0,09 М) и H_2O (4 мл). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой $100^\circ C$ и реакцию смесь оставляли перемешиваться при $100^\circ C$ в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в EtOAc (120 мл) и промывали солевым раствором (2×80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

243. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили триметилсульфония йодид (475,52 мг, 2,16 ммоль, 1,50 экв.) и ДМФА (10 мл, 0,2 М). Медленно добавляли NaN (60 масс.% в минеральном масле, 41,48 мг, 1,73 ммоль, 1,20 экв.) и реакцию смесь оставляли перемешиваться при $50^\circ C$ в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. По каплям добавляли этил-(2E)-3-(1-изопропилимидазол-4-ил)проп-2-еноат (300 мг, 1,44 ммоль, 1,00 экв.) в сухом ДМФА (3 мл, 0,11 М) и реакцию смесь оставляли перемешиваться при $25^\circ C$ в течение ночи. На следующее утро реакцию гасили добавлением H_2O (70 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

244. Получение хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

245. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

Способ 31:



246. Стадию сочетания по Чану-Ламу проводили, как описано в способе 12.

247. В 50 мл герметизированную колбу с мешалкой вносили метил-(2R)-1-(4-йодфенил)пирролидин-2-карбоксилат (304,8 мг, 0,92 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-3-этинилазетидин-1-карбоксилат (1,31 г, 7,25 ммоль, 1,50 экв.), ТЭА (2,0 мл, 14,50 ммоль, 3,00 экв.), диоксан (20 мл, 0,09 М) и H_2O (4 мл). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой $100^\circ C$ и реакцию смесь оставляли перемешиваться при $100^\circ C$ в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в EtOAc (120 мл) и промывали солевым раствором (2×80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (339,13 мг, 0,48 ммоль, 0,10 экв.), CuI (184,04 мг, 0,97 ммоль, 0,20 экв.) и ТГФ (25 мл, 0,04 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C . Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в EtOAc (150 мл) и промывали H_2O (1×120 мл), а затем соевым раствором (2×120 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

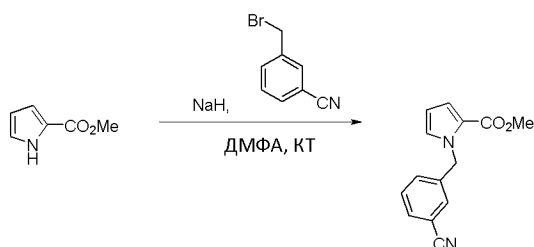
248. Получение хлоркетона проводили, как описано в способе 10.

249. Стадию конденсации проводили, как описано в способе 1.

250. Синтез кислоты

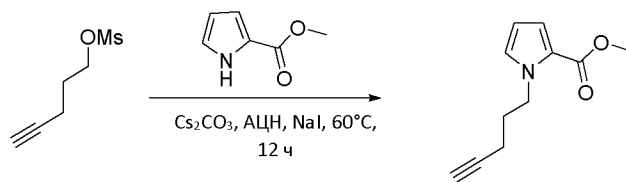
251. Алкилирование пиррола

Способ 1:



252. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили NaN (60 масс.% в минеральном масле, 245 мг, 6,12 ммоль, 1,2 экв.) и ДМФА (15 мл). К суспензии медленно добавляли метил-1H-пиррол-2-карбоксилат (702 мг, 5,61 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 3-(бромметил)бензонитрил (1,00 г, 5,10 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (200 мл) и промывали водой (2×200 мл). Объединенные органические слои экстрагировали EtOAc (1×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

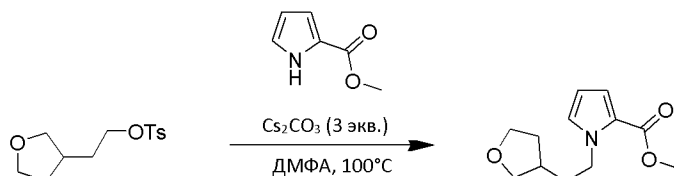
Способ 2:



253. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили пент-4-ин-1-ил метансульфонат (600,00 мг, 3,70 ммоль, 1,00 экв.), метил-пиррол-2-карбоксилат (555,43 мг, 4,44 ммоль, 1,20 экв.), Cs_2CO_3 (3,62 г, 11,10 ммоль, 3,00 экв.), NaI (110,90 мг, 0,74 ммоль,

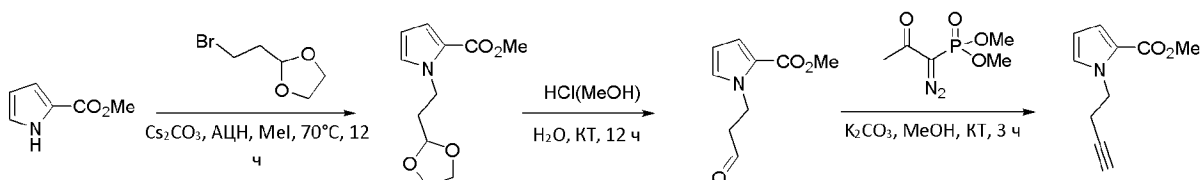
0,20 экв.) в АЦН (20 мл). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 × 100 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 3:



254. В колбу с мешалкой вносили метил-1H-пиррол-2-карбоксилат (23 мг, 0,18 ммоль, 1,1 экв.), тозилат (45 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (160 мг, 0,50 ммоль, 3,0 экв.). Добавляли ДМФА (1 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 100°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (2 × 50 мл) и объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (1 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 4:



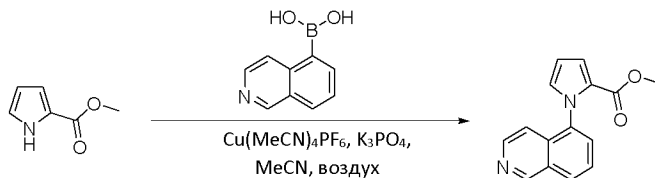
255. Алкилирование проводили, как описано в способе 2.

256. В 100 мл колбу с мешалкой вносили метил-1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]пиррол-2-карбоксилат (200,00 мг, 0,89 ммоль, 1,00 экв.), HCl (водн.) (4,00 мл, 4 М, 17,98 экв.) и ТГФ (4 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Значение pH раствора довели до 8 при помощи NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл) и промывали солевым раствором (1 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

257. В 100 мл колбу с мешалкой вносили метил-1-(3-оксопропил)пиррол-2-карбоксилат (200,00 мг, 1,10 ммоль, 1,00 экв.), реагент гомологии Сейферта-Гилберта (318,08 мг, 1,66 ммоль, 1,50 экв.), K₂CO₃ (305,10 мг, 2,21 ммоль, 2,00 экв.) и MeOH (5,00 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением

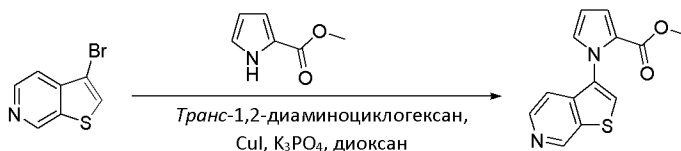
H₂O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл) и промывали солевым раствором (1 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 5:



258. В 100 мл колбу с мешалкой вносили метил-пиррол-2-карбоксилат (100,00 мг, 0,80 ммоль, 1,00 экв.), изохинолин-5-илборную кислоту (414,73 мг, 2,40 ммоль, 3,00 экв.), K₃PO₄ (508,92 мг, 2,40 ммоль, 3,00 экв.), Cu(MeCN)₄PF₆ (148,65 мг, 0,40 ммоль, 0,50 экв.) и АЦН (15 мл, 0,05 М). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь погружали в EtOAc (80 мл) и промывали H₂O (1 × 40 мл) и солевым раствором (1 × 40 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 6:



259. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 3-бромтиено[2,3-с]пиридин (100 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.), метил-пиррол-2-карбоксилат (70,14 мг, 0,56 ммоль, 1,20 экв.), CuI (17,79 мг, 0,09 ммоль, 0,20 экв.), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин (10,67 мг, 0,09 ммоль, 0,20 экв.), K₃PO₄ (297,46 мг, 1,40 ммоль, 3,00 экв.) и диоксан (8 мл, 0,06 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. На следующее утро реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в EtOAc (50 мл) и промывали H₂O (1 × 30 мл), а затем солевым раствором (1 × 30 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

260. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Применяемая	Название соединения
процедура	

C49		1	Метил-1-(3-цианобензил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C50		1	Метил-1-(4-цианобензил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C27	и	2	Метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C31			
C30	и	2	Метил-1-(гекс-5-ин-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C26			
C57		2	Метил-1-((3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C21		2	Метил-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C29		2	Метил-1-(проп-2-ин-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C37		2	Метил-1-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C23		2	Метил-1-(4-метоксибутил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C39		2	Метил-1-(циклогексилметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C3		3	Метил-1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C18		2	Метил-1-(((1R,2S)-2-(цианометил)циклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C19		2	Метил-1-((3-(цианометил)оксетан-3-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C20		2	Метил-1-(3-циано-2-метилпропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C11	и	2	Бензил-1-(5-(<i>трет</i> -бутокси)-5-оксопентил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C60			
C12	и	2	Бензил-1-(3-(<i>трет</i> -бутокси)-3-оксопропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C59			
C6		2	Метил-1-((2-цианоциклопропил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C9		2	Метил-1-((1-(цианометил)циклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
Общее пром. соед.		1	Метил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C13	и	2	Бензил-1-(4-(<i>трет</i> -бутокси)-4-оксобутил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C61			

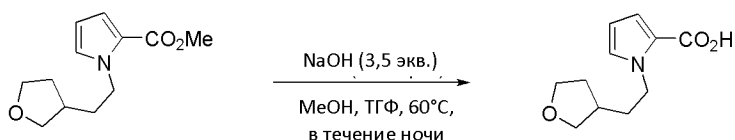
C4, C1 и C58	2	Метил-1-(4-цианобутил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C14, C2 и C7	2	Метил-1-(3-цианопропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C16, C32 и C15	2	Метил-1-(2-цианоэтил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C10	2	Метил-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C8	2	Метил-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C56	1	Метил-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C5	1	Метил-1-бензил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
Общее пром. соед.	2	Метил-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
E27	2	Метил-1-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
E20	1	Метил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
E21	2	Метил-1-(2-(пиридин-3-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
E59, E22 и E58	1	Метил-1-((3-бромпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
E60 и E23	1	Метил-1-((2-бромпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
E13	2	Метил-1-(1-(пиридин-4-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C62	4	Метил-1-(бут-3-ин-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
E10	2	Метил-1-(3-(пиридин-3-ил)пропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
Общее пром. соед.	1	Метил-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C84	2	Метил-1-(оксетан-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C86	1	Метил-1-(2-цианобензил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C87 и C117	2	Метил-(S)-1-(3-циано-2-метилпропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

A52	1	Метил-1-((2-метилпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
A53	1	Метил-1-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C88	2	Метил-(R)-1-(3-циано-2-метилпропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C90	2	Метил-1-(4-цианобутан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C92	3	Метил-1-(3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C94	1	Метил-1-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C99	3	Метил-1-(2-(оксетан-3-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
A60, A122 и B87	2	Бензил-1-((2,6-дифторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C102	2	Метил-1-(пиридазин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C106	3	Метил-1-((3-цианоциклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C111	5	Метил-1-(изохинолин-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C113	2	Метил-1-(2-(цианометил)бутил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C115	6	Метил-1-(тиено[2,3-с]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
B63 и B66	2	Метил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
A115	1	Этил-4-метил-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C116	3	Метил-1-(3-(оксетан-3-ил)пропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
A149 и A152	2	Метил-4-циано-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
Общее пром. соед.	1	Этил-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C118 и D8	1	Метил-1-(3-фторбензил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C119	1	Метил-1-(4-фторбензил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C120	2	Метил-1-(3-метилбензил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C121	2	Метил-1-(3-бромбензил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C122	2	Метил-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C123	2	Бензил-1-((3,3-дифторциклопентил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

A185	2	Метил-4-бром-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C124	2	Метил-1-(циклопентилметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
A189	2	Метил-4-фтор-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
A191	2	Метил-4-хлор-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C125	2	Метил-1-(фуран-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
C126	2	Метил-1-(фуран-2-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

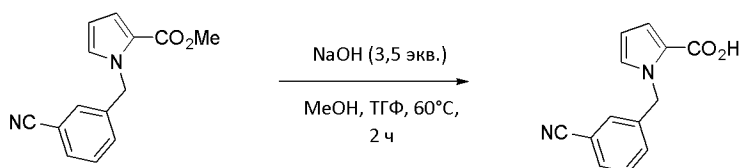
261. Омыление

Способ 1:



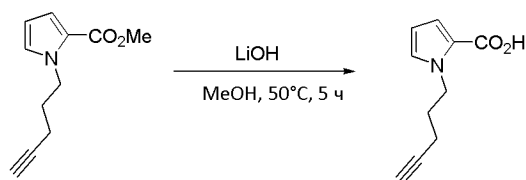
262. В колбу с мешалкой вносили сложный метиловый эфир (27 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (0,5 мл) и ТГФ (0,5 мл). Добавляли водный раствор NaOH (5 М, 85 мкл, 0,42 ммоль, 3,5 экв.) и реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. На следующее утро реакцию смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Органический слой удаляли и водный слой подкисляли 1 М раствором HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ 2:



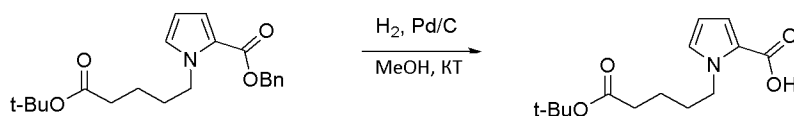
263. В колбу с мешалкой вносили сложный метиловый эфир (300 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл). Добавляли водный раствор NaOH (5 М, 0,874 мл, 4,37 ммоль, 3,5 экв.) и реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Через 2 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и легколетучие растворители удаляли в вакууме. Получившуюся водную суспензию подкисляли при помощи 1 М раствора HCl, осадок фильтровали и промывали. Неочищенный осажденный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ 3:



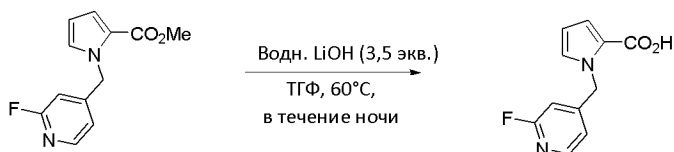
264. В 50 мл колбу с мешалкой вносили метил-1-(пент-4-ин-1-ил)пиррол-2-карбоксилат (300,00 мг, 1,57 ммоль, 1,00 экв.), LiOH (187,86 мг, 7,84 ммоль, 5,00 экв.) и MeOH (6,00 мл), H₂O (2,00 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, значение pH раствора доводили до 7 при помощи HCl (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали (3 × 30 мл) этилацетатом. Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный осажденный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ 4:



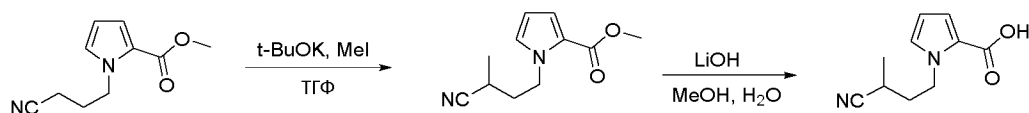
265. В 100 мл колбу с мешалкой вносили бензил-1-[5-(*tert*-бутоксид)-5-оксопентил]пиррол-2-карбоксилат (1,00 г, 2,80 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (10%, 595,3 мг, 5,60 ммоль, 2,00 экв.) в MeOH (10 мл) в атмосфере азота. Затем колбу вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осажденный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ 5:



266. В 40 мл колбу с мешалкой вносили сложный эфир (2,0 г, 8,5 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (20 мл, 0,3 М). Добавляли LiOH (5 М раствор в воде, 6,0 мл, 30 ммоль, 3,5 экв.), колбу закрывали крышкой и оставляли перемешиваться при 60°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь концентрировали в вакууме и добавляли 1 М раствор HCl для доведения pH раствора до ~4. Полученный осадок фильтровали, промывали водой и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ 6:



267. В 100 мл колбу с мешалкой вносили метил-1-(3-цианопропил)пиррол-2-карбоксилат (576,00 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.), *t*-BuOK (672,00 мг, 5,99 ммоль, 2,00 экв.) и ТГФ (15 мл, 0,20 М) при 0°C. Колбу вакуумировали и продували азотом. Добавляли CH₃I (0,56 мл, 9,02 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь погружали в EtOAc (80 мл) и промывали H₂O (1 × 40 мл), а затем соевым раствором (1 × 40 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

268. Омыление проводили, как описано в способе 3.

269. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Применяемая процедура		Название соединения
C49	2	1-(3-Цианобензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C50	2	1-(4-Цианобензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C27 и C31	3	1-(Пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C30 и C26	3	1-(Гекс-5-ин-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C62	3	1-(Бут-3-ин-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C57	3	1-((3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C21	3	1-((4,4-Дифторциклогексил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C33 и C29	3	1-(Проп-2-ин-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C37	3	1-((1,1-Диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C23	3	1-(4-Метоксибутил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C39	3	1-(Циклогексилметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C3	1	1-(2-(Тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C18	3	1-(((1R,2S)-2-(Цианометил)циклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C19	3	1-((3-(Цианометил)оксетан-3-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

C20	3	1-(3-Циано-2-метилпропил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C11 и C60	4	1-(5-(<i>Трет</i> -бутокси)-5-оксопентил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C12 и C59	4	1-(3-(<i>Трет</i> -бутокси)-3-оксопропил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C6	3	1-((2-Цианоциклопропил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C9	3	1-((1-(Цианометил)циклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C85, C91, D2, C96, C103, C104, C105, C107, D3, D4, C110, D5, D6 и D7	1	1-((Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C13 и C61	4	1-(4-(<i>Трет</i> -бутокси)-4-оксобутил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C4, C1 и C58	3	1-(4-Цианобутил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C14, C2 и C7	3	1-(3-Цианопропил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C16, C32 и C15	3	1-(2-Цианоэтил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C10	3	1-((6-Метоксипиридин-3-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C8	3	1-((1-(Цианометил)циклопропил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C56	1	1-((Тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C5	1	1-Бензил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
E26 и общее пром. соедин.	5	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
E20	3	1-(Пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
E21	3	1-(2-(Пиридин-3-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

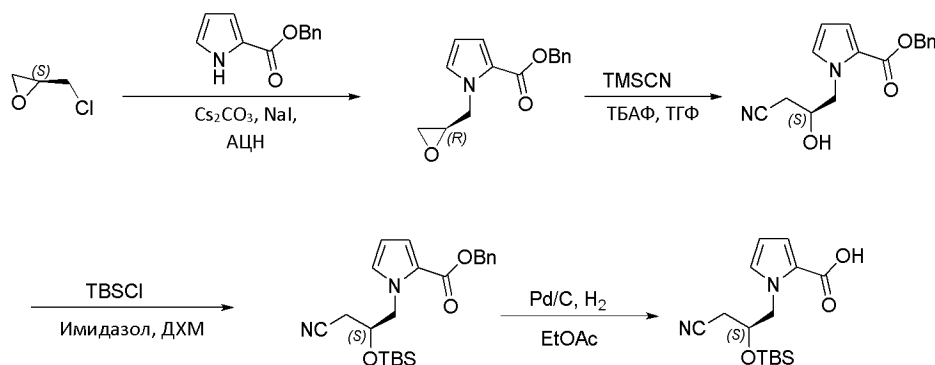
E59, E22 и E58	1	1-((3-Бромпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
E60 и E23	1	1-((2-Бромпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
E13	3	1-(1-(Пиридин-4-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
E10	3	1-(3-(Пиридин-3-ил)пропил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
Общее пром. соедин.	1	1-(Пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C84	1	1-(Оксетан-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C86	2	1-(2-Цианобензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C87 и C117	3	(S)-1-(3-Циано-2-метилпропил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
A52	2	1-((2-Метилпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
A53	2	1-((3-Метилпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C88	3	(R)-1-(3-Циано-2-метилпропил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C89	6	1-(3-Цианобутил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C90	3	1-(4-Цианобутан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C92	1	1-(3-(Тetraгидрофуран-3-ил)пропил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C94	3	1-((3,3-Дифторциклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C99	1	1-(2-(Оксетан-3-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
A60, B68, A122 и B87	4	1-((2,6-Дифторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C102	3	1-(Пиридазин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

C106	2	1-((3-Цианоциклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C111	3	1-(Изохинолин-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C113	3	1-(2-(Цианометил)бутил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C115	3	1-(Тиено[2,3-с]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
B63 и B66	3	1-(Пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
A115	2	4-Метил-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C116	1	1-(3-(Оксетан-3-ил)пропил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
A149 и A152	5	4-Циано-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
Общее пром. соедин.	5	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C118 и D8	3	1-(3-Фторбензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C119	3	1-(4-Фторбензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C120	3	1-(3-Метилбензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C121	3	1-(3-Бромбензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C122	3	1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C123	4	1-((3,3-Дифторциклопентил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
A185	5	4-Бром-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C124	3	1-(Циклопентилметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
A189	3	4-Фтор-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
A191	3	4-Хлор-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C125	3	1-(Фуран-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
C126	3	1-(Фуран-2-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

275. В 50 мл колбу с мешалкой вносили метил-1-(2-(бромметил)бензил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (350,00 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.), Et₄NCN (354,96 мг, 2,27 ммоль, 2,00 экв.) и АЦН (10 мл, 0,11 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро реакцию гасили добавлением H₂O (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 30 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

276. Омыление проводили, как описано в способе омыления 3.

Способ 2:



277. Алкилирование проводили, как описано в способе алкилирования 2.

278. В 100 мл колбу с мешалкой вносили бензил-(R)-1-(оксиран-2-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (1,80 г, 7,00 ммоль, 1,00 экв.), ТБАФ гидрат (2,74 г, 10,49 ммоль, 1,50 экв.), TMSCN (1,3 мл, 10,49 ммоль, 1,50 экв.) и ТГФ (40 мл, 0,18 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением H₂O (80 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 100 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

279. В 100 мл колбу с мешалкой вносили бензил-(S)-1-(3-циано-2-гидроксипропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (600 мг, 2,11 ммоль, 1,00 экв.), TBSCl (634 мг, 4,21 ммоль, 2,00 экв.), имидазол (430,5 мг, 6,32 ммоль, 3,00 экв.) и ДХМ (25 мл, 0,08 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь погружали в ДХМ (60 мл) и промывали H₂O (1 × 50 мл), а затем солевым раствором (1 × 50 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

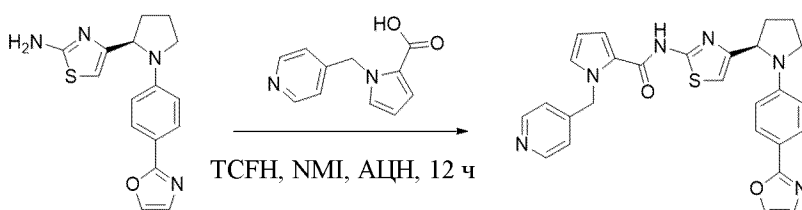
280. Дебензилирование проводили, как описано в способе омыления 4.

281. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

	Название соединения
C97	(S)-1-(3-Циано-2-метоксипропил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота
C108	(R)-1-(3-Циано-2-метоксипропил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота
C100	1-((2S)-3-Циано-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота
C112	1-((2R)-3-Циано-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

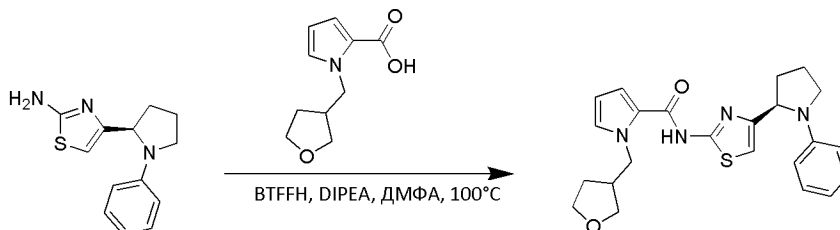
282. Амидное сочетание

Способ 1:



283. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 4-[(2R)-1-[4-(1,3-оксазол-2-ил)фенил]пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-амин (150,00 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.), 1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-карбоновую кислоту (97,10 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.), NMI (137,98 мг, 1,68 ммоль, 3,50 экв.) и АЦН (5 мл) в атмосфере азота, добавляли TCFH (154,93 мг, 0,55 ммоль, 1,15 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 50°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в ДХМ (50 мл) и промывали солевым раствором (2 × 50 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле и преп. ВЭЖХ или на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

Способ 2:



284. В колбу с мешалкой вносили амин (81 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.), кислоту (71 мг, 0,36 ммоль, 1,1 экв.) и BTFFH (110 мг, 0,36 ммоль, 1,1 экв.). Добавляли ДМФА (1 мл) и DIPEA (0,12 мл, 0,66 ммоль, 2,0 экв.). Колбу закрывали крышкой и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 100°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (50 мл). Реакционную

смесь промывали смесью 1 М раствора NaOH и солевого раствора (1:1, 2 × 50 мл). Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (1 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

285. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

	Применяемая процедура	Наблюдаемый молекулярный ион	Название соединения
A9	1	497	(R)-N-(4-(1-(4-(Оксазол-2-ил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C56	2	423	N-(4-((R)-1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A26	2	464	(R)-N-(4-(1-(4-Хлорфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A7, A8 и A6	1	629	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A25	1	448	(R)-N-(4-(1-(4-Фторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A22	1	458	(R)-N-(4-(1-(4-Этилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A23	1	472	(R)-N-(4-(1-(4-Изопропилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A24	1	470	(R)-N-(4-(1-(4-Циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A5	1	488	(R)-N-(4-(1-(4-Изопропоксифенил)пирролидин-2-

			ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A28	2	498	(R)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A21	2	444	(R)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(1-(<i>n</i> -толил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A2	1	502	(R)-N-(4-(1-(4-(Оксетан-3-илокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A4	1	516	1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-((R)-1-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A3	1	516	1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-((R)-1-(4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A1	1	530	(R)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для В14 и В12	1	510	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-2,2-диметил-4-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-5-ил)винил)оксазолидин-3-карбоксилат
Пром. соед. для В16	1	524	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-2,2,4-триметил-4-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-5-ил)винил)оксазолидин-3-карбоксилат
В19	1	422	(Е)-N-(4-(2-(1-Метил-6-оксопиперидин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В15	1	410	(Е)-N-(4-(2-(3-Метил-2-оксооксазолидин-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид

Пром. соед. для В8 и В7	1	542	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-2-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)винил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-карбоксилат
Пром. соед. для В9, В10 и В6	1	496	<i>Трет</i> -бутил-(Е)-2-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)винил)морфолин-4-карбоксилат
В18	1	472	(Е)-N-(4-(2-(4-Фенилморфолин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В2 и пром. соед. для Е4	1	392	(Е)-N-(4-(2-(2-Метилотсазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В13	1	408	(Е)-N-(4-(2-(6-Оксопиперидин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для В11, Е16 и Е18	1	494	<i>Трет</i> -бутил-(R, Е)-2-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)винил)пиперидин-1-карбоксилат
В5	1	378	(Е)-N-(4-(2-(Изоксазол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В1	1	378	(Е)-N-(4-(2-(Оксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В3	1	391	(Е)-N-(4-(2-(1-Метил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В4	1	391	(Е)-N-(4-(2-(1-Метил-1Н-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С49	2	454	(R)-1-(3-Цианобензил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С50	2	454	(R)-1-(4-Цианобензил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-

			2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для С27 и С31 С30 и	1	405	(R)-1-(Пент-4-ин-1-ил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
пром. соед. для С26 С62 и	1	419	(R)-1-(Гекс-5-ин-1-ил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
пром. соед. для С29	1	391	(R)-1-(Бут-3-ин-1-ил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С57	1	435	(R)-1-((3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С21	1	471	(R)-1-((4,4-Дифторциклогексил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С37	1	485	(R)-1-((1,1-Диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С23	1	425	(R)-1-(4-Метоксибутил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для С29 и С33	1	377	(R)-N-(4-(1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С39	1	435	(R)-1-(Циклогексилметил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С3	2	437	N-(4-((R)-1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид

C18	1	446	1-(((1R,2S)-2-(Цианометил)циклобутил)метил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C19	1	448	(R)-1-((3-(Цианометил)оксетан-3-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C20	1	420	1-(3-Циано-2-метилпропил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для C11 и C60	1	495	<i>Трет</i> -бутил-(R)-5-(2-((4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиррол-1-ил)пентаноат
Пром. соед. для C12 и C59	1	467	<i>Трет</i> -бутил-(R)-3-(2-((4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиррол-1-ил)пропаноат
C6	1	418	1-((2-Цианоциклопропил)метил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C9	1	446	(R)-1-((1-(Цианометил)циклобутил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C53	2	451	(R)-1-((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(4-(1-(<i>n</i> -толил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для C13 и C61	1	481	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(2-((4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиррол-1-ил)бутаноат
C54	2	521	(R)-1-((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C1 и	1	420	(R)-1-(4-Цианобутил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-

пром.			ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
соед. для С4 и С58 С2 и			
пром.	1	406	(R)-1-(3-Цианопропил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
соед. для С14 и С7 С32 и			
пром.	1	392	(R)-1-(2-Цианоэтил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
соед. для С16 и С15			
Пром.	1	460	(R)-1-((6-Метоксипиридин-3-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
соед. для С10			
С8	1	432	(R)-1-((1-(Цианометил)циклопропил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
			(R)-N-(4-(1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С55	2	437	
С5	2	429	(R)-1-Бензил-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С17	2	353	(R)-1-Метил-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром.			<i>Трет</i> -бутил-(Е)-метил-(3-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)аллил)карбамат
соед. для Е15	1	454	
Пром.			<i>Трет</i> -бутил-(Е)-(3-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)аллил)карбамат
соед. для Е30 и Е54	1	440	
Е12	1	456	N-(4-(2-(2-Фенилоксазол-4-ил)этил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид

E2	1	486	(E)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(1-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)проп-1-ен-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E1	1	402	(E)-N-(4-(2-(4-Метилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E11	1	376	N-(4-(Пиридин-2-илметил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E5	1	486	(E)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)проп-1-ен-1-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E9	1	383	1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E8	1	390	N-(4-(2-(Пиридин-2-ил)этил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E6	1	397	1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E3	1	386	N-(4-(Пиридин-2-илэтинил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E7	1	474	1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)этил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E46	1	431	(R)-N-(4-(1-(Пиридин-3-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E33	1	443	N-(4-(3-(Пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E36	1	442	N-(4-(3-Фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E47	1	445	(R)-N-(4-(1-(Пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)тиазол-

			2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E45	1	445	(S)-N-(4-(1-(Пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E43	1	431	(R)-N-(4-(1-(Пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E44	1	431	(S)-N-(4-(1-(Пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A29	1	432	(R)-N-(4-(1-(Пиридазин-3-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для E31 и E32	1	604	N-(4-((2R,4R)-4-(2-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E40	1	571	N-(4-((2R,4R)-4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E13	1	444	N-(4-((R)-1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(1-(пиридин-4-ил)этил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E37	1	402	N-(4-(6,7-Дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-6-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E35	1	490	N-(4-((1s,4s)-4-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклогексил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E39	1	490	N-(4-((1S,3R)-3-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклогексил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E41	1	490	N-(4-((1S,3S)-3-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклогексил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-

			илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E38	1	476	N-(4-((1S,3S)-3-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклопентил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E34	1	490	N-(4-((1r,4r)-4-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклогексил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E42	1	476	N-(4-((1S,3R)-3-((5-Метоксипиридин-2-ил)окси)циклопентил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E10	1	458	(R)-N-(4-(1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(3-(пиридин-3-ил)пропил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E26 и пром. соед. для E60	2	508	(R)-1-((2-Бромпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E22 и пром. соед. для E59 и E58	2	508	(R)-1-((3-Бромпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E57	1	430	(E)-N-(4-(2-(5-Изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E56	1	430	(E)-N-(4-(2-(3-Изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E55	1	430	(E)-N-(4-(2-(6-Изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B20	1	391	(E)-N-(4-(2-(1-Метил-1H-имидазол-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

E26	1	448	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E27	1	448	(R)-1-((3-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E20	1	430	(R)-N-(4-(1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E21	1	444	(R)-N-(4-(1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(2-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Общее пром. соед.	1	454	<i>Трет</i> -бутил-(R)-2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-карбоксилат
B33	1	392	(E)-N-(4-(2-(5-Метилотсазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B34	1	378	(E)-N-(4-(2-(Отсазол-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B35	1	392	(E)-N-(4-(2-(5-Метилотсазол-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B36	1	434	(E)-N-(4-(2-(2-(<i>Трет</i> -бутил)отсазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B37	1	419	(E)-N-(4-(2-(1-Изопропил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C84	2	409	(R)-1-(Отсетан-3-илметил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B38	1	420	(E)-N-(4-(2-(2-Изопропилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B39	1	460	(E)-N-(4-(2-(2-Циклогексилоксазол-4-

			ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B40	1	418	(Е)-N-(4-(2-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
E63	1	445	(R)-N-(4-(1-(4-Метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
E62	1	445	(R)-N-(4-(1-(5-Метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B41	1	392	(Е)-N-(4-(2-(4-Метиллоксазол-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для А44 и А45	1	559	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)бензил)карбамат
Пром. соед. для А46 и А47	1	545	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
C85	1	466	(R)-N-(4-(1-(5-Этилпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A48	1	474	(R)-N-(4-(1-(4-(Метоксиметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для А57	1	698	(R)-N-(4-(1-(4-(((<i>Трет</i> -бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для	1	573	<i>Трет</i> -бутил-(R)-метил-(4-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-

A49			ил)пирролидин-1-ил)бензил)карбамат (R)-N-(4-(1-(5-Этилпиридин-2-ил)пирролидин-2-
E65	1	458	ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол- 2-карбоксамид
C86	1	454	(R)-1-(2-Цианобензил)-N-(4-(1-фенилпирролидин- 2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C87	1	420	1-((S)-3-Циано-2-метилпропил)-N-(4-((R)-1- фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2- карбоксамид
Пром. соед. для A51 и A55	1	613	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)- 1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4- ил)пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1- карбоксилат
A52	1	444	(R)-1-((2-Метилпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1- фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2- карбоксамид
A53	1	444	(R)-1-((3-Метилпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1- фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2- карбоксамид
Пром. соед. для B42	1	619	(E)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(2-(1-тритил-1H- имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2- карбоксамид
E64	1	445	(R)-N-(4-(1-(3-Метилпиридин-2-ил)пирролидин-2- ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол- 2-карбоксамид
C88	1	420	1-((R)-3-Циано-2-метилпропил)-N-(4-((R)-1- фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2- карбоксамид
C89	1	420	1-(3-Цианобутил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2- ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C90	1	420	1-(4-Цианобутан-2-ил)-N-(4-((R)-1- фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2- карбоксамид
C91	2	505	(R)-1-((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(4-(1-

			(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A56	2	516	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C92	2	451	N-(4-((R)-1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C93	1	468	(R)-1-(2-(Цианометил)бензил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
D2	1	431	(E)-N-(4-(2-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C94	1	443	(R)-1-((3,3-Дифторциклобутил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C95	1	459	(R)-N-(4-(1-(6-Этилпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C96	1	466	(R)-N-(4-(1-(6-Этилпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C97	1	436	1-((S)-3-Циано-2-метоксипропил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A58 и A59	1	613	<i>Трет</i> -бутил-2-(4-((R)-2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат
B43	1	389	(E)-N-(4-(2-(Пиразин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C99	2	423	(R)-1-(2-(Оксетан-3-ил)этил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-

			карбоксамид
Пром. соед. для С100	1	506	1-((2S)-3-Циано-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
А60	1	466	(R)-1-((2,6-Дифторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С102	1	431	(R)-N-(4-(1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридазин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В44	1	389	(E)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(2-(пиримидин-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для А61 и А63	1	613	<i>Трет</i> -бутил-(R)-3-(4-((R)-2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для С103	2	636	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
Общее пром. соед.	1	647	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для А64	1	577	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)бензил)карбамат
Пром. соед. для С104	1	566	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(2-(2-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)бензил)карбамат
Пром. соед. для А65	1	473	(R)-N-(4-(1-(4-Цианофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для	1	462	(R)-N-(4-(1-(4-Цианофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-

С104			ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром.			
соед. для	1	573	<i>Трет</i> -бутил-((R)-1-(4-((R)-2-(2-(1-(пиридин-4-
А66 и			илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-
А67			ил)пирролидин-1-ил)фенил)этил)карбамат
С106	2	432	(R)-1-((3-Цианоциклобутил)метил)-N-(4-(1-
			фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-
			карбоксамид
В45	1	437	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-
			изопропил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-
			1Н-пиррол-2-карбоксамид
В47	1	410	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-
			метилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-
			2-карбоксамид
Общее			<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-
пром.	1	563	ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-
соед.			ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
Пром.			<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-
соед. для	1	552	4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-
С107			ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
Пром.			<i>Трет</i> -бутил-((S)-1-(4-((R)-2-(2-(1-((2-фторпиридин-
соед. для	1	591	4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-
А69 и			ил)пирролидин-1-ил)фенил)этил)карбамат
А74			
Пром.			<i>Трет</i> -бутил-((R)-1-(4-((R)-2-(2-(1-((2-фторпиридин-
соед. для	1	591	4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-
А70 и			ил)пирролидин-1-ил)фенил)этил)карбамат
А72			
Пром.			<i>Трет</i> -бутил-((S)-1-(4-((R)-2-(2-(1-(пиридин-4-
соед. для	1	573	илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-
А71 и			ил)пирролидин-1-ил)фенил)этил)карбамат
А73			
В48	1	420	(E)-N-(4-(2-(6-Фтор-5-метилпиридин-2-
			ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-

			пиррол-2-карбоксамид
B49	1	438	(E)-N-(4-(2-(6-Фтор-5-метилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
D3	1	427	(E)-N-(4-(2-(6-Фтор-5-метилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B50	1	427	(E)-N-(4-(2-(Имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A75	1	499	(R)-N-(4-(1-(2-Оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C108	1	436	1-((R)-3-Циано-2-метоксипропил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B51	1	405	(E)-N-(4-(2-(1,2-Диметил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид Сочетание проводили в ДМФА*
B52	1	460	(E)-N-(4-(2-(5-Циклогексилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B53	1	478	(E)-N-(4-(2-(5-Циклогексилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
D4	1	467	(E)-N-(4-(2-(5-Циклогексилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A76	1	404	N-(4-(3-(Диметиламино)фенил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A77	2	476	(R)-N-(4-(1-(4-Этилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

C110	2	465	(R)-N-(4-(1-(4-Этилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B54	1	459	(E)-N-(4-(2-(1-Циклогексил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B55	1	477	(E)-N-(4-(2-(1-Циклогексил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
D5	1	466	(E)-N-(4-(2-(1-Циклогексил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B56 и пром. соед. для C114	1	435	(E)-N-(4-(2-(1-(2-Метоксиэтил)-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C111	1	466	(R)-1-(Изохинолин-5-ил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для C112	1	506	1-((2R)-3-Циано-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B57	1	419	(E)-N-(4-(2-(1-Изопропил-1H-имидазол-5-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C113	1	434	1-(2-(Цианометил)бутил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A78	2	730	(R)-N-(4-(1-(4-(2-((Трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B58	1	433	(E)-N-(4-(2-(1-Изопропил-5-метил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-

			пиррол-2-карбоксамид
C115	1	472	(R)-N-(4-(1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(тиено[2,3-с]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A79 и A80	1	633	<i>Трет</i> -бутил-3-(4-((R)-2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат
Общее пром. соед.	1	619	<i>Трет</i> -бутил-(R)-3-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)азетидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для A82 и A89	1	645	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат
Пром. соед. для A83 и A87	1	647	<i>Трет</i> -бутил-(R)-3-(4-((R)-2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для A84 и A88	1	647	<i>Трет</i> -бутил-(S)-3-(4-((R)-2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
B59	1	420	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(6-метилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A93	1	581	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(2-фтор-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
A94	2	453	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(фенил-d5)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

A95	2	450	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(фенил-3,5-d2)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A96	2	599	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(3,5-дифтор-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
Пром. соед. для A97	1	661	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для A98	1	581	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(3-фтор-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
Пром. соед. для A99	1	599	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(2,6-дифтор-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
Пром. соед. для A100	1	665	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(3-фтор-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для A101, A104, A121	1	607	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(2-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)этил)карбамат
B60	1	460	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A102	1	665	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(2-фтор-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-

			ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для A103 и A117	1	621	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(2-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)этил)(метил)карбамат
Пром. соед. для B61	1	436	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(6-метоксипиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B62	1	435	(E)-N-(4-(2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A105	1	683	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(3,5-дифтор-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для A106	1	683	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(2,6-дифтор-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для A107 и A108	1	665	<i>Трет</i> -бутил-3-фтор-4-(4-((R)-2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
B63	1	419	(E)-N-(4-(2-(1-Изопропил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B64	1	448	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B65	1	423	(E)-N-(4-(2-(1-Этил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B66	1	430	(E)-N-(4-(2-(5-Изопропилпиридин-2-

			ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B67	1	451	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(2-изопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B68	1	455	(Е)-1-((2,6-Дифторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-изопропил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B69	1	405	(Е)-N-(4-(2-(1-Этил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A111	2	606	N-(4-((R)-1-(4-((R)-1-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A112	2	606	N-(4-((R)-1-(4-((S)-1-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A113	2	592	(R)-N-(4-(1-(4-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A114	2	632	(R)-N-(4-(1-(4-(1-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A115	2	444	(R)-4-Метил-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B70	1	459	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B71	1	417	(Е)-N-(4-(2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-

			а]имидазол-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B72	1	433	(Е)-N-(4-(2-(2-Изопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B73	1	487	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-изопропилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B74	1	437	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B75	1	419	(Е)-N-(4-(2-(1-Изопропил-1Н-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B76	1	469	(Е)-N-(4-(2-(5-Изопропилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B77	1	441	(Е)-N-(4-(2-(5-Метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C116	2	437	(R)-1-(3-(Оксетан-3-ил)пропил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B78	1	473	(Е)-N-(4-(2-(5-Этилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B79	1	455	(Е)-N-(4-(2-(5-Этилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B80	1	433	(Е)-N-(4-(2-(1-Изопропил-4-метил-1Н-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A120	1	506	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-изопропоксифенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-

			1Н-пиррол-2-карбоксамид
B81	1	451	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-изопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B83	1	451	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B84	1	451	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B85	1	433	(Е)-N-(4-(2-(5-Изопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A122	1	581	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2,6-дифторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
Пром. соед. для A126	1	672	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(2-циано-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A127	1	522	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A129	1	677	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-метоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для A133	1	672	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(3-циано-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для A134	1	746	(R)-N-(4-(1-(4-(2-((<i>Трет</i> -бутилдифенилсилил)окси)этокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-

			ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A138	1	596	(R)-N-(4-(1-(4-((1,1-Диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B86	2	449	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A140	1	681	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(2-хлор-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)феноксипиперидин-1-карбоксилат
B87	1	466	(E)-1-((2,6-Дифторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
D6	1	437	(E)-N-(4-(2-(5-Изопропилпиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
D7	1	426	(E)-N-(4-(2-(1-Изопропил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A142	1	516	(S)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B88	1	410	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-метилизоксазол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B89	1	424	(E)-N-(4-(2-(5-Этилизоксазол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B90	1	438	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-изопропилизоксазол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром.	1	535	<i>Трет</i> -бутил-(4-((R)-2-(2-(1-((S)-3-циано-2-

соед. для			метилпропил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
С117			
Пром.			<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(3-хлор-4-(2-(2-(1-((2-
соед. для	1	681	фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A143			(E)-N-(4-(2-(1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-
B91	1	520	фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
			(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B92	1	479	(E)-N-(4-(2-(2-Циано-1-изопропил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B93	1	462	
A149 и			(R)-4-Циано-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-
пром.	1	473	(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
соед. для			(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(3-
A152			изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B94	1	451	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-
B95	2	437	изопропил-1Н-имидазол-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
			(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-
B96	1	451	изопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром.			<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-((6-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-
соед. для	1	648	ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-
A154 и			ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат
A156			
Пром.	1	648	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-((5-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-

соед. для A155 и A159 A157 и пром. соед. для A158	1	536	ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4- ил)пирролидин-1-ил)пиридин-2- ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4- (тиетан-3-илокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2- ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B97	1	463	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(7- метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1- ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B98	1	463	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(6- метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1- ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A160	1	645	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4- ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4- ил)пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-1- карбоксилат
Пром. соед. для A161	1	659	<i>Трет</i> -бутил-4-(1-(4-((R)-2-(2-(1-((2-фторпиридин-4- ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4- ил)пирролидин-1-ил)фенил)этил)пиперидин-1- карбоксилат
B99	1	451	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1- изопропил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)- 4-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A162	1	456	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(3-(пиридин- 2-ил)фенил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C118	1	447	(R)-1-(3-Фторбензил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2- ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C119	1	447	(R)-1-(4-Фторбензил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2- ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B100	2	449	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2- (5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-3- ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B101	1	463	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-

			метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В102	1	463	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(8-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для А163, А164 и А172	1	577	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
Пром. соед. для В103	1	509	Этил-(Е)-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)винил)-1-изопропил-1Н-имидазол-2-карбоксилат
Пром. соед. для А164 и А165	1	661	<i>Трет</i> -бутил-(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат
В104	1	471	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-фенил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В105	1	485	(Е)-N-(4-(2-(1-Бензил-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
А167	1	487	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(3-(1-изопропил-1Н-имидазол-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
А168	1	456	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(пиридин-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В106	1	451	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(3-(1-изопропил-1Н-имидазол-4-ил)аллил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В107 и пром.	1	448	Пропускали синтез амина (Е)-N-(4-(2-(1-(1-Цианоэтил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-

соед. для В113			ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В108 и пром. соед. для В109	1	448	(Е)-N-(4-(2-(1-(2-Цианоэтил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В110 и пром. соед. для В111	1	462	(Е)-N-(4-(2-(1-(1-Цианопропан-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
А169	1	487	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-изопропил-1Н-имидазол-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
А170	1	564	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
В112 и пром. соед. для В115	1	434	(Е)-N-(4-(2-(1-(Цианометил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для В114	1	525	(Е)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С120	1	443	(R)-1-(3-Метилбензил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
С121	1	507	(R)-1-(3-Бромбензил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для А176	1	627	<i>Трет</i> -бутил-(R)-3-((4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)этинил)азетидин-1-карбоксилат
Пром. соед. для	1	564	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(6-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-

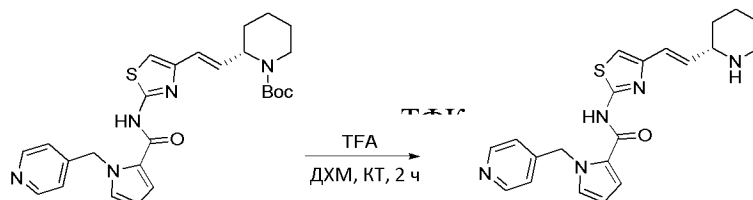
A175			ил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)карбамат
C122	1	463	(R)-1-(3-Хлорбензил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B116	1	451	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-изопропил-5-метил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B117	1	437	(E)-N-(4-(2-(1-Этил-5-метил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B119 и пром. соед. для B118	1	509	Этил-(E)-2-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)винил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)пропаноат
Пром. соед. для A180	1	578	<i>Трет</i> -бутил-(R)-(6-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)карбамат
C123	1	457	1-((3,3-Дифторциклопентил)метил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B120 и пром. соед. для B121	1	481	Метил-(E)-2-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)винил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)ацетат
B122	1	477	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B123	1	451	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B124	1	465	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
D8	1	436	(E)-1-(3-Фторбензил)-N-(4-(2-(1-изопропил-1H-

			имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A185	1	526	(R)-4-Бром-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C124	1	421	(R)-1-(Циклопентилметил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A189		466	(R)-4-Фтор-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B125		438	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-изопропилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B126		424	(E)-N-(4-(2-(5-Этилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B127		449	(E)-N-(4-(2-(1-Циклобутил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B128		435	(E)-N-(4-(2-(1-Циклопропил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B129		471	(E)-N-(4-(2-(5-Хлор-1-изопропил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A191		482	(R)-4-хлор-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B130		440	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(5-(метоксиметил)оксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B131		452	(E)-N-(4-(2-(5-(Трет-бутил)оксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-

		ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B132	436	(E)-N-(4-(2-(5-Циклопропилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B133	450	(E)-N-(4-(2-(5-Циклобутилоксазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
B134	451	(E)-N-(4-(2-(1-(<i>Трет</i> -бутил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C125	419	(R)-1-(Фуран-3-илметил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C126	419	(R)-1-(Фуран-2-илметил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид

Модификации после амидного сочетания

Способ 1:



286. В 50 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-(2S)-2-(2-[2-[1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-амидо]-1,3-тиазол-4-ил]этенил)пиперидин-1-карбоксилат (60,00 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (1,00 мл), добавляли ТЭА (1 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Значение pH раствора доводили до 8 при помощи NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

287. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый

молекулярный

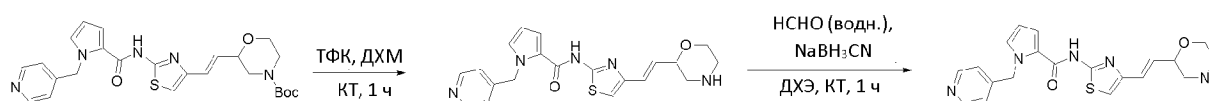
ион

Название соединения

E18	394	(S, E)-N-(4-(2-(Пиперидин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B7	442	(E)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E16	394	(R, E)-N-(4-(2-(Пиперидин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A6	529	(R)-N-(4-(1-(4-(Пиперидин-4-илокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A44	459	(R)-N-(4-(1-(4-(Аминометил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A49	473	(R)-N-(4-(1-(4-((Метиламино)метил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A51	513	(R)-N-(4-(1-(4-(Пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B42	377	(E)-N-(4-(2-(1H-Имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A59	513	N-(4-((2R)-1-(4-(Пиперидин-2-ил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C100	422	1-((S)-3-Циано-2-гидроксипропил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A61	513	N-(4-((2R)-1-(4-(Пиперидин-3-ил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A67	473	N-(4-((R)-1-(4-((R)-1-Аминоэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A178	562	Азетидин-3-ил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
A74	491	N-(4-((R)-1-(4-((S)-1-Аминоэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A72	491	N-(4-((R)-1-(4-((R)-1-Аминоэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A71	473	N-(4-((R)-1-(4-((S)-1-Аминоэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-

		2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C112	422	1-((R)-3-Циано-2-гидроксипропил)-N-(4-((R)-1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A80	533	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-((2R)-1-(4-(пирролидин-3-илокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A85	519	(R)-N-(4-(1-(4-(Азетидин-3-илокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A150	598	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((1-сульфамоилазетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A89	545	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A87	547	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-((R)-1-(4-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A88	547	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-((R)-1-(4-(((S)-пиперидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A101	507	(R)-N-(4-(1-(4-(2-Аминоэтоксифенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A103	521	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(2-(метиламино)этоксифенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A107	565	N-(4-((2R)-1-(4-((3-Фторпиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B114	395	(E)-N-(4-(2-(1H-Имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 2:



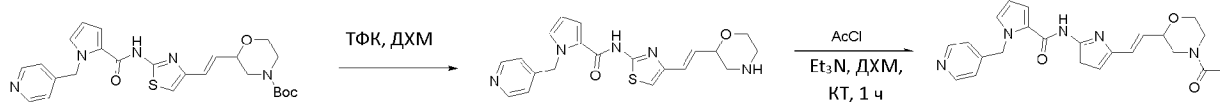
288. Вос-группу удаляли, как описано в способе 1.

289. В 50 мл колбу с мешалкой вносили N-[4-[(E)-2-(морфолин-2-ил)этенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-карбоксамид (100,00 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), НСНО (37%, 101,35 мг, 1,25 ммоль, 5,00 экв.) и ДХЭ (5,00 мл), добавляли NaBH_3CN (31,42 мг, 0,50 ммоль, 2,00 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

290. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый		Название соединения
молекулярный	ион	
B6	410	(E)-N-(4-(2-(4-Метилморфолин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B8	456	(E)-N-(4-(2-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A8	543	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A173	576	1-Метилазетидин-3-ил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат

Способ 3:



291. Вос-группу удаляли, как описано в способе 1.

292. В 50 мл колбу с мешалкой вносили N-[4-[(E)-2-(морфолин-2-ил)этенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-карбоксамид (100,00 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), Et_3N (75,76 мг, 0,75 ммоль, 3,00 экв.) и ДХМ (5,00 мл), добавляли ацетилхлорид (23,82 мг, 0,30 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь погружали в ДХМ (15 мл) и промывали солевым раствором (1×20 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали

в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

293. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

	Наблюдаемый молекулярный ион	Название соединения
B10	438	(E)-N-(4-(2-(4-Ацетилморфолин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E15	396	(E)-N-(4-(3-(N-Метилацетамидо)проп-1-ен-1-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E30	382	(E)-N-(4-(3-Ацетамидопроп-1-ен-1-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E11	436	(E)-N-(4-(2-(1-Ацетилпиперидин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E54	444	(E)-N-(4-(3-Бензамидопроп-1-ен-1-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A7	570	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A45	501	(R)-N-(4-(1-(4-(Ацетамидометил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A46	487	(R)-N-(4-(1-(4-Ацетамидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A55	555	(R)-N-(4-(1-(4-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A58	555	N-(4-((2R)-1-(4-(1-Ацетилпиперидин-2-ил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A63	555	N-(4-((2R)-1-(4-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C103	578	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-

		2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A62	589	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A90	607	(R)-N-(4-(1-(4-((1-(2-Фторацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A91	625	(R)-N-(4-(1-(4-((1-(2,2-Дифторацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A92	643	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((1-(2,2-трифторацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A136	604	(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид
A137	618	(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)-N, N-диметилпиперидин-1-карбоксамид
Пром. соед. для A139	695	(R)-N-(4-(1-(4-((1-(2-(Бензилокси)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A64	519	(R)-N-(4-(1-(4-(Ацетамидометил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C104	508	(R)-N-(4-(1-(4-(Ацетамидометил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A66	515	N-(4-((R)-1-(4-((R)-1-Ацетамидоэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A68	505	(R)-N-(4-(1-(4-Ацетамидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A119	520	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(3-

		метилуреидо)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A124	534	(R)-N-(4-(1-(4-(3,3-Диметилуреидо)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A141	611	(R)-N-(4-(1-(4-(2-(Бензилокси)ацетамидо)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A144	521	Метил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
A145	535	Этил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
A146	549	Изопропил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
A171	577	(R)-Тетрагидрофуран-3-ил-(4-((R)-2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
Пром. соед. для A173, A178 и A179	662	<i>Трет</i> -бутил-(R)-3-(((4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамоил)окси)азетидин-1-карбоксилат
A179	604	1-Ацетилазетидин-3-ил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
A174	577	(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-(4-((R)-2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
A177	563	Оксетан-3-ил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат

A181	519	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-пропионамидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A182	533	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-изобутирамидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A183	547	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-пиваламидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A184	531	(R)-N-(4-(1-(4-(Циклопропанкарбоксамидо)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C107	494	(R)-N-(4-(1-(4-Ацетамидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A69	533	N-(4-((R)-1-(4-((S)-1-Ацетамидоэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A70	533	N-(4-((R)-1-(4-((R)-1-Ацетамидоэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A73	515	N-(4-((R)-1-(4-((S)-1-Ацетамидоэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A79	575	N-(4-((2R)-1-(4-((1-Ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A81	561	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилазетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A109	587	(R)-N-(4-(1-(4-((1-(Циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

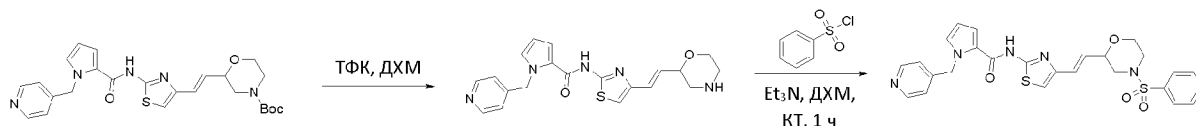
Пром. соед. для A110	667	(R)-N-(4-(1-(4-((1-(2-(Бензилокси)ацетил)азетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A125	576	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((1-(метилкарбамоил)азетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A131	590	(R)-N-(4-(1-(4-((1-(Диметилкарбамоил)азетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A82	587	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A83	589	N-(4-((R)-1-(4-(((R)-1-Ацетилпиперидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A84	589	N-(4-((R)-1-(4-(((S)-1-Ацетилпиперидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A93	523	(R)-N-(4-(1-(4-Ацетамидо-3-фторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A96	541	(R)-N-(4-(1-(4-Ацетамидо-2,6-дифторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A97	603	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетил-4-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A98	523	(R)-N-(4-(1-(4-Ацетамидо-2-фторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A99	541	(R)-N-(4-(1-(4-Ацетамидо-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A100	607	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-2-

		фторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A121	549	(R)-N-(4-(1-(4-(2-Ацетамидоэтокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A102	607	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-3-фторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A117	563	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(2-(N-метилацетамидо)этокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A105	625	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-2,6-дифторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A106	625	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A108	607	N-(4-((2R)-1-(4-((1-Ацетил-3-фторпиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A122	523	(R)-N-(4-(1-(4-Ацетамидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2,6-дифторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A126	614	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-3-цианофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A129	619	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A133	614	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-2-цианофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A140	623	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-3-хлорфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-

		4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
C117	477	N-(4-((R)-1-(4-Ацетамидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((S)-3-циано-2-метилпропил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A143	623	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-2-хлорфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A154	590	(R)-N-(4-(1-(5-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A155	590	(R)-N-(4-(1-(6-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A160	587	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A161	601	N-(4-((2R)-1-(4-(1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)этил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A163	548	(R)-N-(4-(1-(4-(3,3-Диметилуреидо)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A164	519	(R)-N-(4-(1-(4-Ацетамидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A172	535	Метил-(R)-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)карбамат
A165	603	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для	569	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилазетидин-3-ил)этинил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A176		
A175	522	Метил-(R)-(6-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-

		пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)карбамат
A180	536	Метил-(R)-((6-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)карбамат
A186	547	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(оксетан-3-карбоксамидо)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A187	574	(R)-N-(4-(2-(2-(1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксамид
A188	576	(R)-N-(4-(2-(2-(1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид
A190	561	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-((2R)-1-(4-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 4:



294. Вос-группу удаляли, как описано в способе 1.

295. В 50 мл колбу с мешалкой вносили N-[4-[(E)-2-(морфолин-2-ил)этилен]-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-карбоксамид (100,00 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), Et₃N (75,76 мг, 0,75 ммоль, 3,00 экв.) и ДХМ (5,00 мл), добавляли бензолсульфонилхлорид (53,00 мг, 0,30 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь погружали в ДХМ (20 мл) и промывали солевым раствором (1×20 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

Наблюдаемый

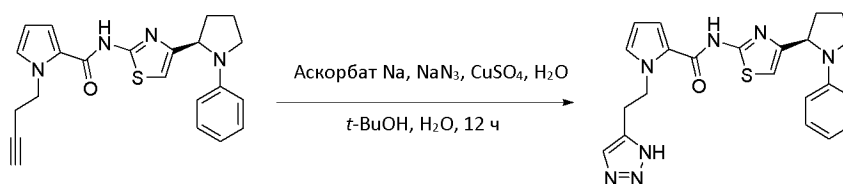
Название соединения

молекулярный ион

B9	536	(E)-N-(4-(2-(4-(Фенилсульфонил)морфолин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
----	-----	---

A128	625	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A118	541	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(метилсульфонамидо)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A132	597	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A148	626	(R)-N-(4-(1-(4-((1-(N, N-Диметилсульфамоил)азетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед. для A150	698	<i>Трет</i> -бутил-(R)-((3-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)азетидин-1-ил)сульфонил)карбамат
A151	612	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((1-(N-метилсульфамоил)азетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A153	581	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-((2R)-1-(4-((1-(метилсульфинил)азетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 5:

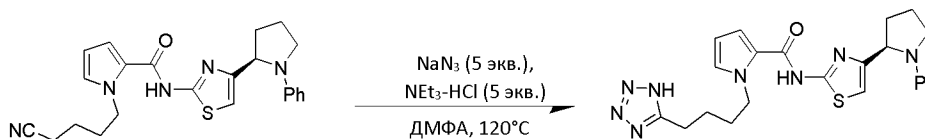


296. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 1-(бут-3-ин-1-ил)-N-[4-[(2R)-1-фенилпирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пиррол-2-карбоксамид (150,00 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.), аскорбат натрия (15,30 мг, 0,08 ммоль, 0,20 экв.), NaN₃ (49,94 мг, 0,77 ммоль, 2,00 экв.), CuSO₄·5H₂O (20,00 мг, 0,08 ммоль, 0,20 экв.), *t*-BuOH (4 мл) и H₂O (4 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

297. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемы		Название соединения
й молекулярный ион		
29	434	(R)-1-(2-(1H-1,2,3-Триазол-5-ил)этил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
27	448	(R)-1-(3-(1H-1,2,3-Триазол-5-ил)пропил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
26	462	(R)-1-(4-(1H-1,2,3-Триазол-5-ил)бутил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
29	420	(R)-1-((1H-1,2,3-Триазол-5-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 6:



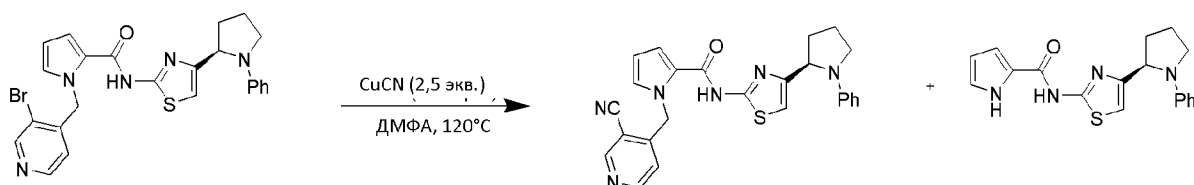
298. **ОСТОРОЖНО!** В колбу с мешалкой вносили нитрил (30 мг, 0,072 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламина гидрохлорид (49 мг, 0,36 ммоль, 5,0 экв.) и азид натрия (23 мг, 0,36 ммоль, 5,0 экв.). Добавляли ДМФА (0,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию гасили несколькими каплями солевого раствора. Реакционную смесь погружали в 10% раствор MeOH в ДХМ (1×50 мл) и промывали солевым раствором (2×50 мл). Объединенные водные слои экстрагировали 10% раствором MeOH в ДХМ (1×50 мл) и реакцию в водном слое, содержащем азид, гасили добавлением нитрита натрия, а затем серной кислоты до прекращения образования пузырьков. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

299. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый		Название соединения
молекулярный ион		
C4	463	(R)-1-(4-(1H-Тетразол-5-ил)бутил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-

		карбоксамид
C14	449	(R)-1-(3-(1H-Тетразол-5-ил)пропил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C16	435	(R)-1-(2-(1H-Тетразол-5-ил)этил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 7:

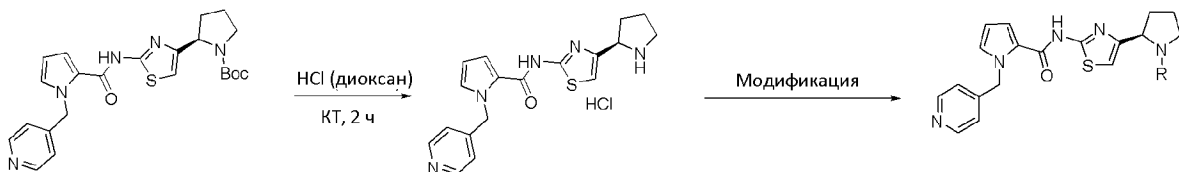


300. В колбу с мешалкой вносили бромид (50 мг, 0,098 ммоль, 1,0 экв.) и CuCN (22 мг, 0,25 ммоль, 2,5 экв.). Добавляли ДМФА (0,4 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (50 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (1×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемых продуктов.

301. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

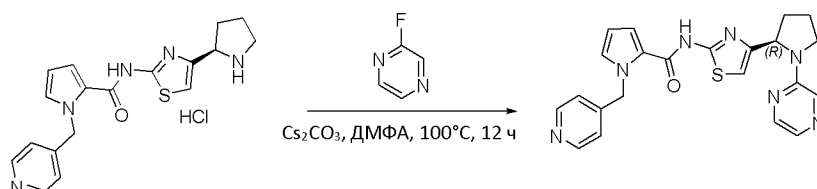
Наблюдаемый молекулярный ион		Название соединения
E59	455	(R)-1-((3-Цианопиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E58	339	(R)-N-(4-(1-Фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E60	455	(R)-1-((2-Цианопиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 8:



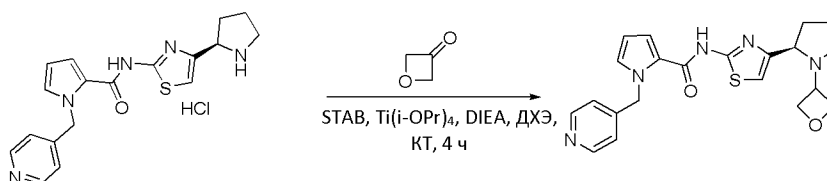
302. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-(2R)-2-[2-[1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-амидо]-1,3-тиазол-4-ил]пирролидин-1-карбоксилат (2,00 г, 4,41 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (диоксан) (4 М, 15,00 мл) и диоксан (10 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрования и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии.

303. Модификация 1: SNAr



304. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 1-(пиридин-4-илметил)-N-[4-[(2R)-пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пиррол-2-карбоксамида (200,00 мг, 0,57 ммоль, 1,00 экв.), Cs_2CO_3 (924,70 мг, 2,83 ммоль, 5,00 экв.), 2-фторпиразин (66,60 мг, 0,68 ммоль, 1,20 экв.) и ДМФА (20,00 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 100°C . Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Затем реакцию гасили добавлением H_2O (80 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×80 мл) и промывали солевым раствором (3×80 мл) и органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле и на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

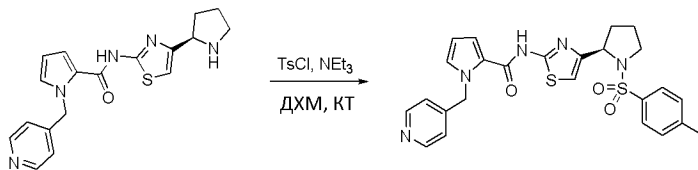
305. Модификация 2: восстановительное аминирование



306. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 1-(пиридин-4-илметил)-N-[4-[(2R)-пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пиррол-2-карбоксамида гидрохлорид (100,00 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.), 3-оксетанон (22,18 мг, 0,31 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (33,15 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) и ДХЭ (10,00 мл), STAB (110,00 мг, 0,52 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота, добавляли $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (147,00 мг, 0,52 ммоль, 2,00 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакцию гасили добавлением H_2O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и промывали солевым раствором (1×30 мл) и органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем

хроматографии на силикагеле и на колонке для преп. ВЭЖХ с получением желаемого продукта.

307. Модификация 3: сульфонирование



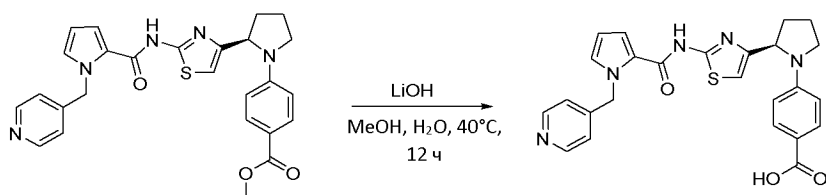
308. В колбу с мешалкой вносили амин (47 мг, 0,13 ммоль, 1.0 экв.), TsCl (30 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.) и ДХМ (1 мл). Добавляли триэтиламин (37 мкл, 0,27 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали солевым раствором (2×50 мл). Объединенные водные слои экстрагировали ДХМ (1×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

309. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Модификация		Наблюдаемый молекулярный ион	Название соединения
A30	1	432	(R)-N-(4-(1-(Пиразин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E48	1	431	(R)-N-(4-(1-(Пиридин-4-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E49	2	410	(R)-N-(4-(1-(Оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E14	3	508	(R)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(1-тозилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E52	3	662	(R)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-тозил-N-(4-(1-тозилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A12 и пром. соед. для A13,	1	488	Метил-(R)-4-(2-(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-

A17 и A18			ил)пирролидин-1-ил)бензоат
A27 и пром.			(R)-N-(4-(1-(4-Нитрофенил)пирролидин-2-
соед. для A15,	1	475	ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-
A16 и A20			пиррол-2-карбоксамид
Пром. соед.			(R)-N-(4-(1-(4-Цианофенил)пирролидин-2-
для A19	1	455	ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-
			пиррол-2-карбоксамид
A32	1	432	(R)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(1-
			(пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-
			ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A29	1	432	(R)-N-(4-(1-(Пиридазин-3-ил)пирролидин-2-
			ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-
			пиррол-2-карбоксамид
E17	Нет	354	(R)-1-(Пиридин-4-илметил)-N-(4-(пирролидин-
			2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид

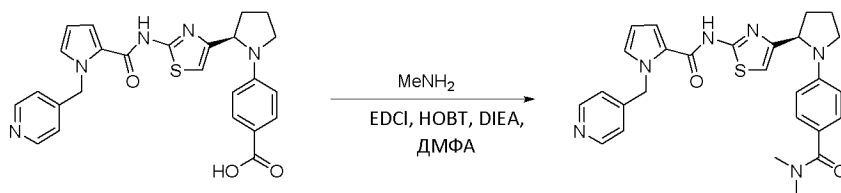
Способ 9:



310. В 50 мл колбу с мешалкой вносили метил-4-[(2R)-2-[2-[1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-амидо]-1,3-тиазол-4-ил]пирролидин-1-ил]бензоат (50,00 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.), LiOH (12,28 мг, 0,51 ммоль, 5,00 экв.), MeOH (3,00 мл) и H₂O (1,00 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. На следующее утро значение pH раствора довели до 7 при помощи HCl (водн.) (1 М). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

Наблюдаемая масса		Название соединения
A13	474	(R)-4-(2-(2-(1-(Пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)бензойная кислота

Способ 10:

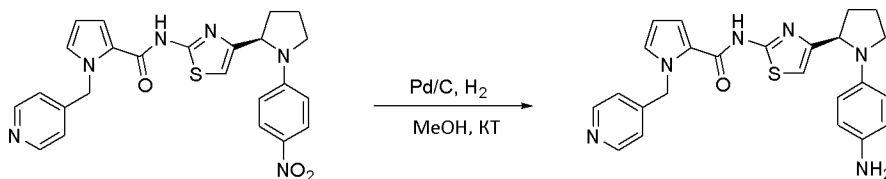


311. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 4-[(2R)-2-[2-[1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-амидо]-1,3-тиазол-4-ил]пирролидин-1-ил]бензойную кислоту (50,00 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.), EDCI (30,36 мг, 0,16 ммоль, 1,50 экв.), HOBT (21,40 мг, 0,16 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (27,29 мг, 0,21 ммоль, 2,00 экв.) и ДМФА (3,00 мл), реакционную смесь перемешивали 20 мин, а затем добавляли метиламин (6,83 мг, 0,22 ммоль, 2,00 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением H_2O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×20 мл) и промывали солевым раствором (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле и на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

312. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый		Название соединения
молекулярный		
ион		
A18	501	(R)-N-(4-(1-(4-(Диметилкарбамоил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A17	487	(R)-N-(4-(1-(4-(Метилкарбамоил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C60	466	(R)-1-(5-(Диметиламино)-5-оксопентил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C59	438	(R)-1-(3-(Диметиламино)-3-оксопропил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
C61	452	(R)-1-(4-(Диметиламино)-4-оксобутил)-N-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 11:

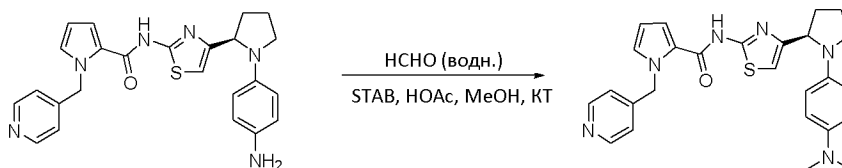


313. В 50 мл колбу с мешалкой вносили N-[4-[(2R)-1-(4-нитрофенил)пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-карбоксамид (120,00 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (10%, 53,2 мг, 0,50 ммоль, 2,00 экв.) в MeOH (10 мл) в атмосфере азота. Затем колбу вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с ОФ с получением желаемого продукта.

314. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый		Название соединения
молекулярный	ион	
A20	445	(R)-N-(4-(1-(4-Аминофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
E4	394	N-(4-(2-(2-Метилотсазол-4-ил)этил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 12:



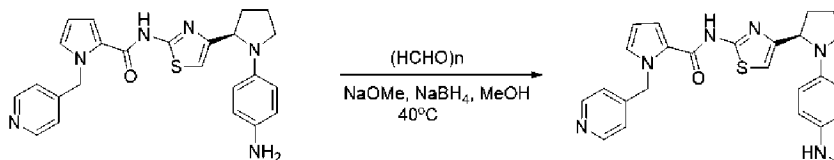
315. В 100 мл колбу с мешалкой вносили N-[4-[(2R)-1-(4-аминофенил)пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-карбоксамид (120,00 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), HCHO (водн.) (37%, 65,68 мг, 0,81 ммоль, 3,00 экв.), AcOH (8,10 мг, 0,14 ммоль, 0,50 экв.) и MeOH (8 мл), добавляли STAB (200,23 мг, 0,95 ммоль, 3,50 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Значение pH раствора доводили до 7 при помощи NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали (3×30 мл) этилацетатом и промывали солевым раствором (1×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке для преп. ВЭЖХ с получением желаемого продукта.

316. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый		Название соединения
молекулярный	ион	
A16	473	(R)-N-(4-(1-(4-(Диметиламино)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

		ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
		(R)-N-(4-(1-(4-((1-Ацетилпиперидин-4-
A147	588	ил)амино)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-
		фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
		(R)-N-(4-(1-(4-(2-(Диметиламино)этоксифенил)пирролидин-2-
A104	535	ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-
		карбоксамид

Способ 13:

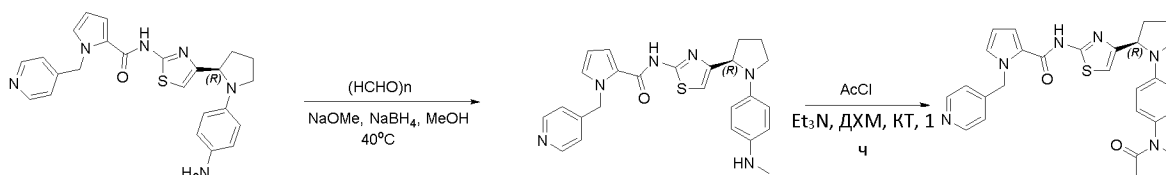


317. В 100 мл колбу с мешалкой вносили N-[4-[(2R)-1-(4-аминофенил)пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-карбоксамид (100,00 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.), NaOMe (17,01 мг, 0,32 ммоль, 1,40 экв.), параформальдегид (28,37 мг, 0,32 ммоль, 1,40 экв.) и MeOH (8 мл) в атмосфере азота. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. На следующее утро добавляли NaBH₄ (8,51 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение дополнительных 3 ч. Затем реакцию гасили добавлением NaHCO₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и промывали соевым раствором (1×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали на колонке для преп. ВЭЖХ с получением желаемого продукта.

318. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

		Наблюдаемый	
		молекулярный	Название соединения
		ион	
A15	459		(R)-N-(4-(1-(4-(Метиламино)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 14:



319. Восстановительное аминирование проводили, как описано в способе 13.

320. Ацилирование проводили, как описано в способе 3.

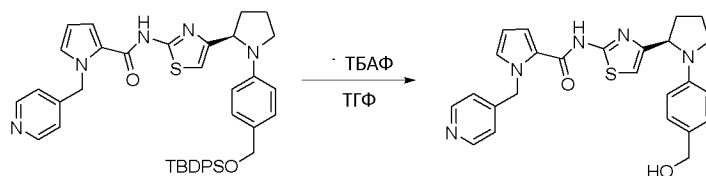
321. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый
молекулярный
ион

Название соединения

A47	501	(R)-N-(4-(1-(4-(N-Метилацетида)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
-----	-----	---

Способ 15:



322. В 25 мл колбу с мешалкой вносили простой силиловый эфир (50,00 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (4 мл, 0,02 М). Добавляли ТБАФ (1 М раствор в ТГФ, 0,22 мл, 0,22 ммоль, 3,00 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро реакцию гасили добавлением H₂O (15 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×20 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

323. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый

молекулярный

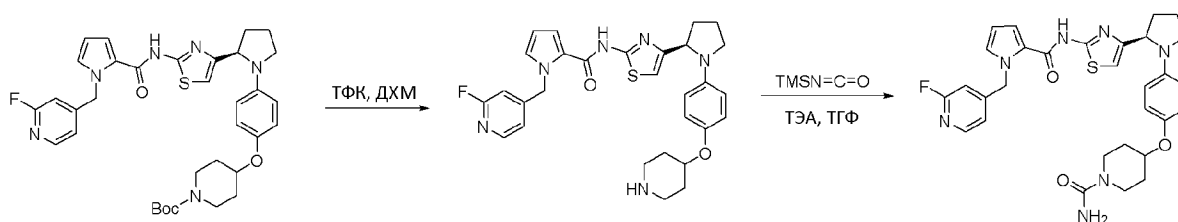
ион

Название соединения

A57	460	(R)-N-(4-(1-(4-(Гидроксиметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A78	492	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A111	492	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-((R)-1-(4-((R)-1-гидроксиэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A112	492	1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-((R)-1-(4-((S)-1-гидроксиэтил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A113	478	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-

		(гидроксиметил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A114	518	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(1-гидроксициклобутил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A134	508	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид

Способ 16:



324. Снятие *Boc*-защиты проводили, как описано в способе 1.

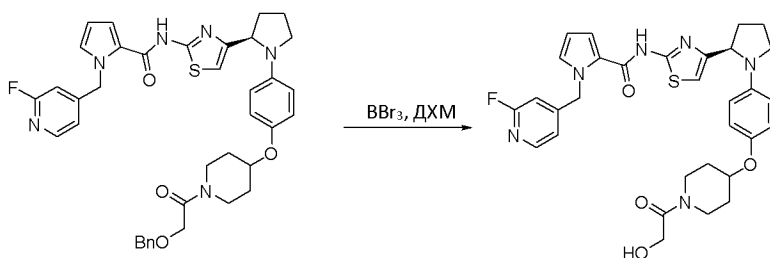
325. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 1-[(2-фторпиридин-4-ил)метил]-N-{4-[(2R)-1-[4-(пиперидин-4-илокси)фенил]пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}пиррол-2-карбоксамид (150 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (0,114 мл, 0,82 ммоль, 3,00 экв.) и ТГФ (8 мл, 0,03 М). Добавляли изоцианатотриметилсилан (45 мкл, 0,33 ммоль, 1,20 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением H₂O (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

326. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый молекулярный ион		Название соединения
A135	590	(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксамид
A123	506	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-уреидофенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид
A130	562	(R)-N-(4-(1-(4-((1-Карбамоилазетидин-3-

A156	591	ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (R)-4-((6-(2-(2-(1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксамид
A159	591	(R)-4-((5-(2-(2-(1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксамид
A166	604	(R)-4-(4-(2-(2-(1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-4-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксамид

Способ 17:



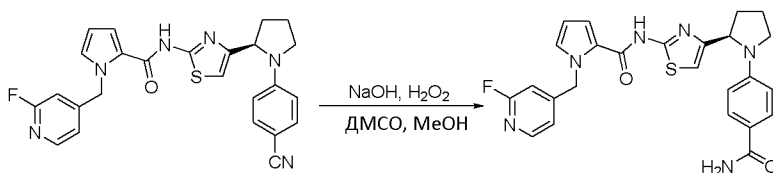
327. В 25 мл колбу с мешалкой вносили N-{4-[(2R)-1-[4-({1-[2-(бензилокси)ацетил]пиперидин-4-ил}окси)фенил]пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-1-[(2-фторпиридин-4-ил)метил]пиррол-2-карбоксамид (100 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (7 мл, 0,02 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Добавляли BBr_3 (1 М раствор в ДХМ, 0,43 мл, 0,43 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C . Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением NaHCO_3 (тв.). Полученную смесь разбавляли MeOH (10 мл). Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

328. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый		Название соединения
молекулярный	ион	
A139	605	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
A141	521	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-(2-

		гидроксиацетида)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида
C114	421	(Е)-N-(4-(2-(1-(2-Гидроксиэтил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида
A110	577	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(1-(4-((1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида

Способ 18:



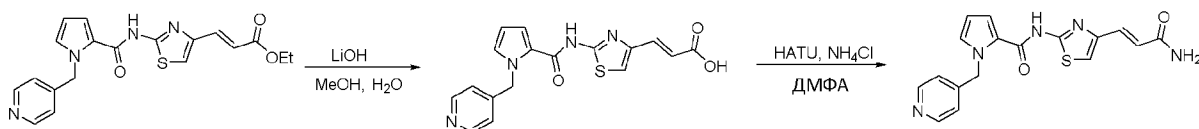
329. В 100 мл колбу с мешалкой вносили N-[4-[(2R)-1-(4-цианофенил)пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-[(2-фторпиридин-4-ил)метил]пиррол-2-карбоксамида (200,00 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.), ДМСО (4 мл) и MeOH (8 мл, 0,04 М). Добавляли NaOH (33,86 мг, 0,85 ммоль, 2,00 экв.) и H₂O₂ (30 масс.% раствор в воде, 238,00 мг, 2,10 ммоль, 5,00 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 50°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением H₂O (40 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем преп. ВЭЖХ с получением желаемого продукта.

330. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый		Название соединения
молекулярный	ион	
A65	491	(R)-N-(4-(1-(4-Карбамоилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида
C105	480	(R)-N-(4-(1-(4-Карбамоилфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида
A152	491	(R)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N2-(4-(1-фенилпирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1Н-пиррол-2,4-дикарбоксамида
B109	466	(Е)-N-(4-(2-(1-(3-Амино-3-оксопропил)-1Н-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида

B111	480	(E)-N-(4-(2-(1-(4-Амино-4-оксобутан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B113	466	(E)-N-(4-(2-(1-(1-Амино-1-оксопропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

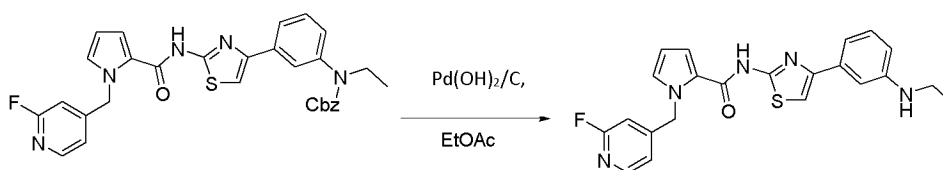
Способ 19:



331. В 50 мл колбу с мешалкой вносили этил-(2E)-3-{2-[1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-амидо]-1,3-тиазол-4-ил}проп-2-еноат (1,50 г, 3,92 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (12,00 мл, 0,25 М) и H₂O (4,00 мл). Добавляли LiOH (476 мг, 19,88 ммоль, 5,07 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Значение pH раствора довели до 7 при помощи 1 М раствора HCl (водн.). Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали H₂O (2×8 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

332. В 50 мл колбу с мешалкой вносили (2E)-3-{2-[1-(пиридин-4-илметил)пиррол-2-амидо]-1,3-тиазол-4-ил}проп-2-еновую кислоту (100 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (0,15 мл, 0,85 ммоль, 3,00 экв.), HATU (160,94 мг, 0,42 ммоль, 1,50 экв.) и ДМФА (8 мл, 0,04 М). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Добавляли NH₄Cl (22,64 мг, 0,42 ммоль, 1,50 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением H₂O (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×50 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

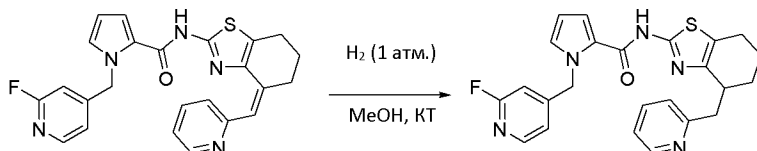
Способ 20:



333. В 50 мл колбу с мешалкой вносили бензил-этил-(3-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)фенил)карбамат (150,00 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.), Pd(OH)₂/C (20 масс.%, 150 мг, 1,07 ммоль, 2,97 экв.) и EtOAc (10 мл, 0,04 М) в

атмосфере азота. Колбу вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 45 мин в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали путем преп. ВЭЖХ с получением желаемого продукта.

Способ 21:

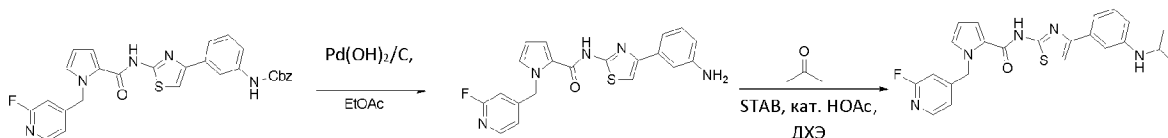


334. В 50 мл колбу с мешалкой вносили (Z)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (100,00 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (10 масс.%, 100,09 мг, 0,94 ммоль, 4,20 экв.) и MeOH (10 мл, 0,02 M) в атмосфере азота. Колбу вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали путем преп. ВЭЖХ с получением желаемого продукта.

335. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый		Название соединения
молекулярный ион		
A176	573	(R)-N-(4-(1-(4-(2-(1-Ацетилазетидин-3-ил)этил)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 22:

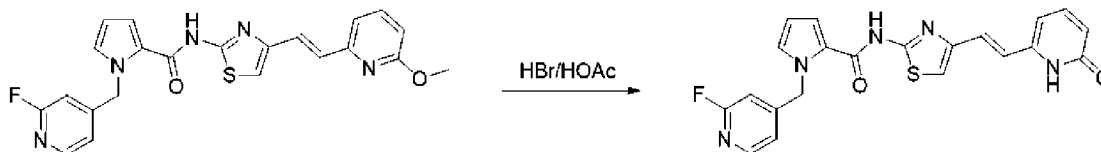


336. Снятие CBz-защиты проводили, как описано в способе 20.

337. В 50 мл колбу с мешалкой вносили N-[4-(3-аминофенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-[(2-фторпиридин-4-ил)метил]пиррол-2-карбоксамид (70,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), ацетон (20,67 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.), HOAc (2 мл, 0,04 ммоль, 0,20 экв.) и ДХЭ (6 мл, 0,03 M). Добавляли STAB (56,56 мг, 0,27 ммоль, 1,50 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакцию гасили добавлением H₂O (15 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

Способ 23:

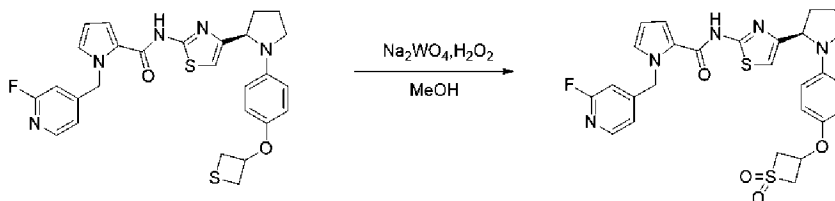


338. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 1-[(2-фторпиридин-4-ил)метил]-N-{4-[(E)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)этинил]-1,3-тиазол-2-ил}пиррол-2-карбоксамид (100 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) и HBr (40 масс.% раствор в AcOH, 10 мл, 0,02 M). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 90°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Значение pH раствора доводили до 7 при помощи нас. раствора NaHCO₃ (водн.). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

339. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый		Название соединения
молекулярный ион		
B61	422	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 24:



340. В 25 мл колбу с мешалкой вносили 1-[(2-фторпиридин-4-ил)метил]-N-{4-[(2R)-1-[4-(тететан-3-илокси)фенил]пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}пиррол-2-карбоксамид (50,0 мг, 0,09 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (5 мл, 0,02 M). Добавляли Na₂WO₄ (13,5 мг, 0,05 ммоль, 0,49 экв.) и H₂O₂ (30 масс.% раствор в воде, 149,5 мг, 1,32 ммоль, 14,67 экв.). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (2×10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

341. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый	Название соединения
-------------	---------------------

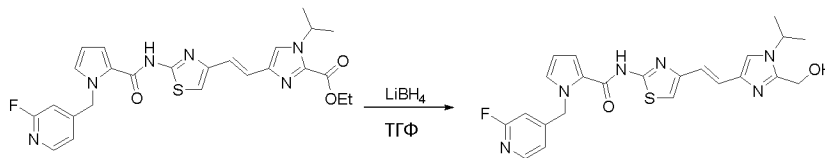
молекулярный ион

A158

568

(R)-N-(4-(1-(4-((1,1-Диоксидотиетан-3-ил)окси)фенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 25:

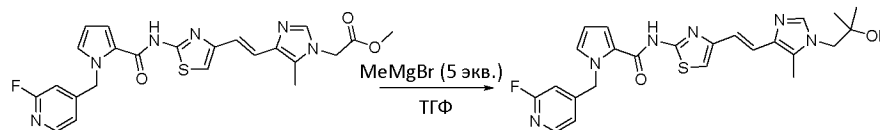


342. В 50 мл колбу с мешалкой вносили этил-(E)-4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)винил)-1-изопропил-1H-имидазол-2-карбоксилат (180 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (8,00 мл, 0,04 М). Добавляли LiBH_4 (30,84 мг, 1,42 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

343. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый молекулярный ион		Название соединения
B103	467	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(2-(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
		(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
B118	467	

Способ 26:



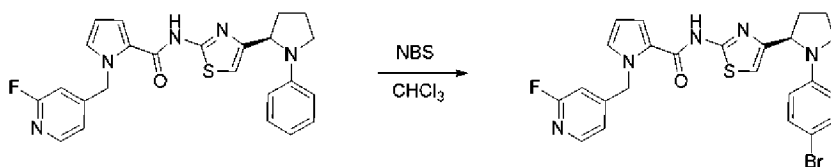
344. В 50 мл колбу с мешалкой вносили метил (E)-2-(4-(2-(2-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)тиазол-4-ил)винил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)ацетат (60 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (5 мл, 0,03 М). Добавляли MeMgBr (3 М раствор в ТГФ, 0,21 мл, 0,63 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C . Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро реакцию гасили

добавлением нас. раствора NH_4Cl (водн.) (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

345. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый молекулярный ион		Название соединения
B121	481	(E)-1-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-имидазол-4-ил)винил)тиазол-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

Способ 27:



346. В колбу с мешалкой вносили анилин (43 мг, 0,096 ммоль, 1,0 экв.) и NBS (19 мг, 0,11 ммоль, 1,1 экв.). Добавляли хлороформ (1 мл, 0,1 М) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

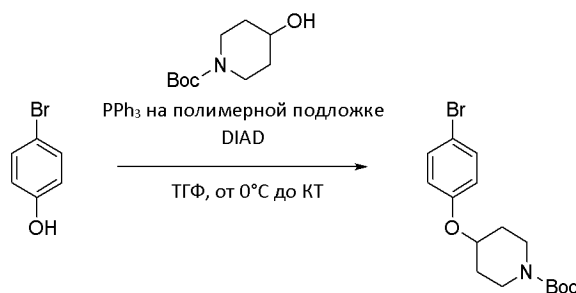
347. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Наблюдаемый молекулярный ион		Название соединения
A116	526	(R)-N-(4-(1-(4-Бромфенил)пирролидин-2-ил)тиазол-2-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

348. Синтезы промежуточных соединений амидного сочетания

349. Синтезы арилбромидов

Способ 1:



350. В высушенную пламенем 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили PPh_3 на полимерной подложке (3,31 г, 9,94 ммоль, 2 экв.), 4-бромфенол (964 мг, 5,47 ммоль, 1,1 экв.) и *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,97 ммоль, 1 экв.).

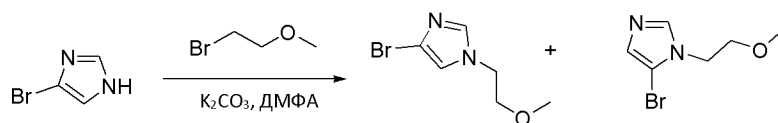
Реакционную смесь вакуумировали и продували азотом. Добавляли сухой ТГФ (20 мл, 0,23 М) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли DIAD (1,95 мл, 9,94 ммоль, 2 экв.) при 0°C и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь фильтровали и промывали EtOAc (2×50 мл). Полученный неочищенный материал концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

351. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения

A100	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-бром-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A101, A104 и A121	<i>Трет</i> -бутил-(2-(4-бромфенокси)этил)карбамат
A102	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-бром-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A103 и 117	<i>Трет</i> -бутил-(2-(4-бромфенокси)этил)(метил)карбамат
A105	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-бром-3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A106	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-бром-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A126	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-бром-2-цианофенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A129	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-амино-2-метоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A133	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-бром-3-цианофенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A140	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-бром-2-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A143	<i>Трет</i> -бутил-4-(4-бром-3-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилат
A154 и A156	<i>Трет</i> -бутил-4-((6-бромпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат
A155 и A159	<i>Трет</i> -бутил-4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

Способ 2:

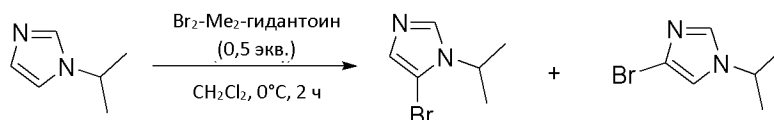


352. В 20 мл колбу с мешалкой вносили 4-бром-1H-имидазол (500 мг, 3,40 ммоль, 1,00 экв.), простой 2-бромэтилметилэфир (567,41 мг, 4,08 ммоль, 1,20 экв.) и K₂CO₃ (1,41 г, 10,21 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли ДМФ (10 мл, 0,34 М) в атмосфере азота и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 90°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта. Желаемый изомер подтверждали при помощи спектроскопии NOESY.

353. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

	Название соединения	Применяемые уходящая группа/основание
B91	1-(4-(4-Бром-1Н-имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	Применяли OMs, основание K_2CO_3
B105	1-Бензил-4-бром-1Н-имидазол	Применяли Br, основание K_2CO_3
B58 B116	и 4-Бром-1-изопропил-5-метил-1Н-имидазол	Применяли I, основание Cs_2CO_3
B117	4-Бром-1-этил-5-метил-1Н-имидазол	Применяли I, основание Cs_2CO_3
B118 B119	и Этил-2-(4-бром-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)пропаноат	Применяли Br, основание Cs_2CO_3
B121 B120	и Метил 2-(4-бром-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетат	Применяли Br, основание K_2CO_3
B129	4-Бром-5-хлор-1-изопропил-1Н-имидазол	Применяли I, основание K_2CO_3

Способ 3:

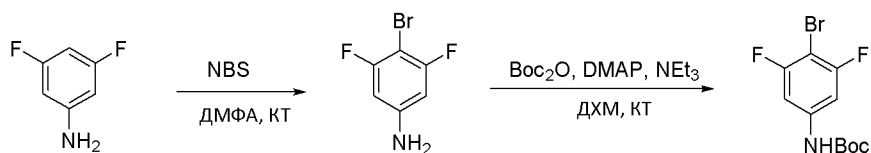


354. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 1-изопропилимидазол (2,00 г, 18,16 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (100 мл). По каплям добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (2,60 г, 9,08 ммоль, 0,5 экв.) в ДХМ (100 мл, 0,09 М) при 0°C в атмосфере азота и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь погружали в нас. раствор Na_2SO_3 (водн.) (100 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2 × 150 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×70 мл) и H_2O (1×100 мл), а затем солевым раствором (2×200 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемых продуктов в виде отдельных изомеров. Желаемый изомер подтверждали при помощи спектроскопии NOESY.

355. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

	Название соединения
B134	4-Бром-1-(<i>трет</i> -бутил)-1Н-имидазол

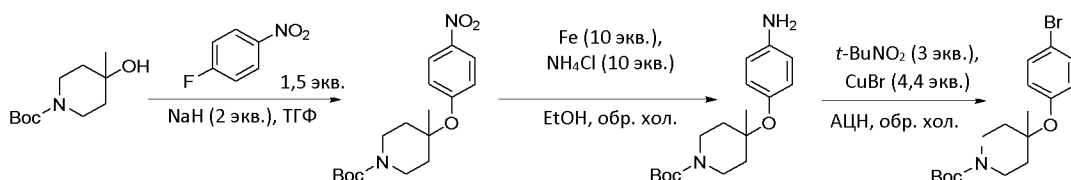
Способ 4:



356. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили 3,5-дифторанилин (1,00 г, 7,75 ммоль, 1,0 экв.) и N-бромсукцинимид (1,52 г, 8,52 ммоль, 1,1 экв.). Добавляли ДМФА (15 мл, 0,5 М) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×150 мл). Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (2×150 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле и применяли на следующей стадии.

357. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили 4-бром-3,5-дифторанилин (1,28 г, 6,15 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламин (0,94 мл, 6,77 ммоль, 1,1 экв.) и DMAP (75 мг, 0,615 ммоль, 0,1 экв.). Добавляли ДХМ (15 мл, 0,35 М), а затем Boc_2O (1,6 мл, 6,77 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (2×100 мл). Объединенные водные слои экстрагировали ДХМ (1×100 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 5:

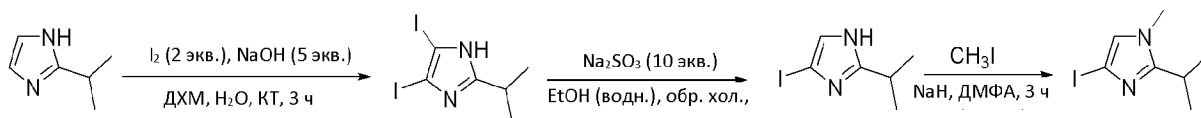


358. В 250 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (5,00 г, 23,22 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (80 мл, 0,29 М). Медленно добавляли NaH (60 масс.% раствор в минеральном масле, 1,86 г, 46,50 ммоль, 2,00 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 20 мин. Добавляли 4-фторнитробензол (4,92 г, 34,84 ммоль, 1,50 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 60°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением H_2O (150 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×150 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

359. В 250 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-4-метил-4-(4-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилат (6,00 г, 17,84 ммоль, 1,00 экв.), Fe (10 г, 179,06 ммоль, 10,00 экв.), NH_4Cl (9,40 г, 175,73 ммоль, 10,00 экв.) и EtOH (150 мл, 0,12 М) в атмосфере азота и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. В полученный материал вносили H_2O (80 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл) и промывали солевым раствором (1×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

360. В 100 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-4-(4-аминофенокси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 6,53 ммоль, 1,00 экв.) и АЦН (60 мл, 0,11 М). Добавляли CuBr (4,00 г, 27,88 ммоль, 4,40 экв.) и *трет*-бутил-нитрит (2,00 г, 19,40 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в EtOAc (300 мл) и промывали H_2O (1×150 мл), а затем солевым раствором (2×150 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 6:

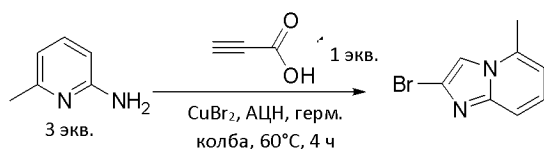


361. В 250 мл колбу с мешалкой вносили 2-изопропил-1H-имидазол (2,00 г, 18,16 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (40 мл, 0,23 М) и H_2O (40 мл). Добавляли NaOH (1,45 г, 36,31 ммоль, 2,00 экв.) и йод (9,22 г, 36,31 ммоль, 2,00 экв.) и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

362. В 250 мл колбу с мешалкой вносили 4,5-дийод-2-изопропил-1H-имидазол (2 г, 5,53 ммоль, 1,00 экв.) и EtOH (60 мл, 0,09 М). Добавляли Na_2SO_3 (6,96 г, 55,26 ммоль, 10,00 экв.) и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. В полученный материал вносили H_2O (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

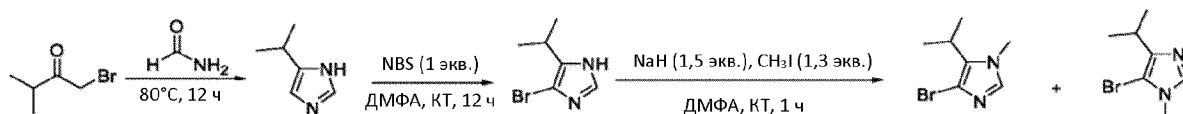
363. В 250 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили 4-йод-2-изопропил-1H-имидазол (1,00 г, 4,24 ммоль, 1,00 экв.) и ДМФА (10 мл, 0,42 М). Медленно добавляли NaN (60 масс.% раствор в минеральном масле, 150 мг, 6,35 ммоль, 1,50 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 20 мин. Добавляли CH₃I (0,32 мл, 5,08 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением H₂O (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 7:



364. В 250 мл герметизированную колбу с мешалкой вносили 6-метилпиридин-2-амин (4,32 г, 39,95 ммоль, 3,00 экв.), CuBr₂ (4,14 г, 19,74 ммоль, 1,50 экв.), пропиоловую кислоту (936 мг, 13,36 ммоль, 1,00 экв.) и АЦН (30,00 мл, 0,45 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением H₂O (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 8:

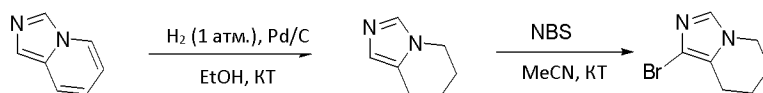


365. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 1-бром-3-метилбутан-2-он (2,00 г, 12,12 ммоль, 1,00 экв.) и формамид (1 мл, 24,24 ммоль, 2,00 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

366. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 4-изопропил-3Н-имидазол (1,00 г, 9,08 ммоль, 1,00 экв.), NBS (1,78 г, 9,99 ммоль, 1,10 экв.) и ДМФА (20 мл, 0,45 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. На следующее утро реакцию гасили добавлением H₂O (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 80 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

367. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили 4-бром-5-изопропил-1Н-имидазол (376,00 мг, 1,99 ммоль, 1,00 экв.) и ДМФА (10 мл, 0,20 М). Медленно добавляли NaN (60 масс.% раствор в минеральном масле, 120 мг, 3,00 ммоль, 1,51 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 20 мин. Колбу вакуумировали и продували азотом. Добавляли CH₃I (0,15 мл, 2,40 ммоль, 1,21 экв.) при 0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением H₂O (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (4 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

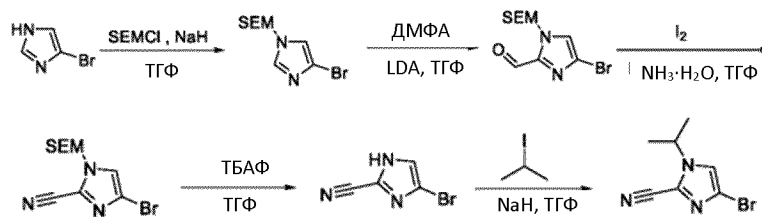
Способ 9:



368. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили имидазо[1,5-а]пиридин (2,00 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (10 масс.%, 1,80 г, 1,69 ммоль, 0,1 экв.). Колбу вакуумировали и продували H₂ (г). Добавляли EtOH (20 мл, 0,9 М) и реакционную смесь перемешивали при 1 атм. H₂ в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

369. В 250 мл круглодонную колбу вносили 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин (2,05 г, 16,8 ммоль, 1,0 экв.). Добавляли MeCN (50 мл, 0,3 М) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли NBS (3,29 г, 18,5 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 10:



370. В 50 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили 4-бром-1H-имидазол (1,00 г, 6,80 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (15 мл, 0,45 М). Медленно добавляли NaH (60 масс.% раствор в минеральном масле, 680,40 мг, 17,01 ммоль, 2,50 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 20 мин. Добавляли SEMCl (1,70 г, 10,21 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением H₂O (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

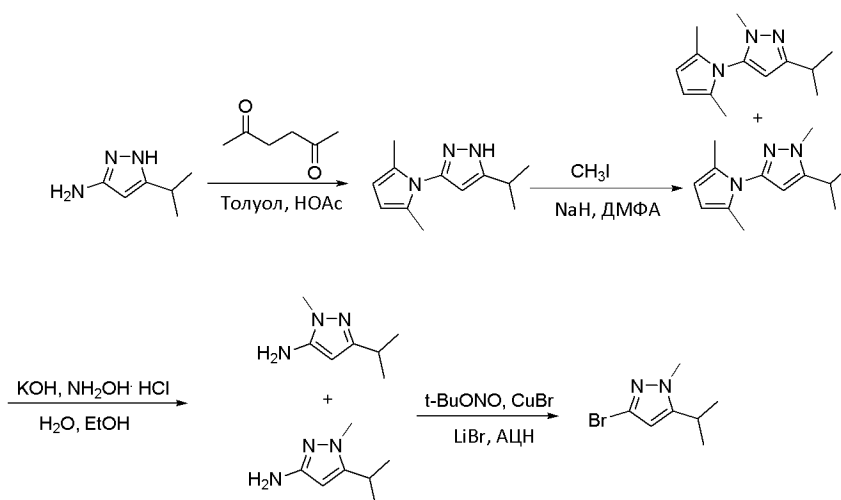
371. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 4-бром-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}имидазол (2,00 г, 7,21 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (30 мл, 0,2 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. По каплям в течение 5 минут добавляли LDA (2 М раствор в ТГФ, 18,04 мл, 36,07 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. По каплям в течение 5 минут добавляли ДМФА (790 мг, 10,82 ммоль, 1,50 экв.) в сухом ТГФ (10 мл, 0,18 М) при 0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 8 ч. Реакцию гасили добавлением нас. раствора NH₄Cl (водн.) (80 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 80 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×80 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

372. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 4-бром-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}имидазол-2-карбальдегид (1,00 г, 3,28 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (10 мл, 0,33 М). Добавляли NH₃·H₂O (27% раствор в воде, 20 мл, 289,05 ммоль, 88,13 экв.) и йод (1,25 г, 4,91 ммоль, 1,50 экв.) и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

373. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 4-бром-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}имидазол-2-карбонитрил (1,00 г, 3,31 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (10 мл, 0,33 М). Добавляли ТБАФ (1 М раствор в ТГФ, 33,1 мл, 33,1 ммоль, 10,00 экв.) и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением H₂O (80 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×80 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

374. Алкилирование проводили, как описано в способе 8.

Способ 11:



375. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 5-изопропил-1H-пиразол-3-амин (500 мг, 3,99 ммоль, 1,00 экв.), 2,5-гександион (600 мг, 5,26 ммоль, 1,32 экв.) и толуол (10 мл, 0,4 М). Добавляли АсОН (0,3 мл, 5,25 ммоль, 1,31 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 120°C. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. В полученный материал вносили H₂O (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

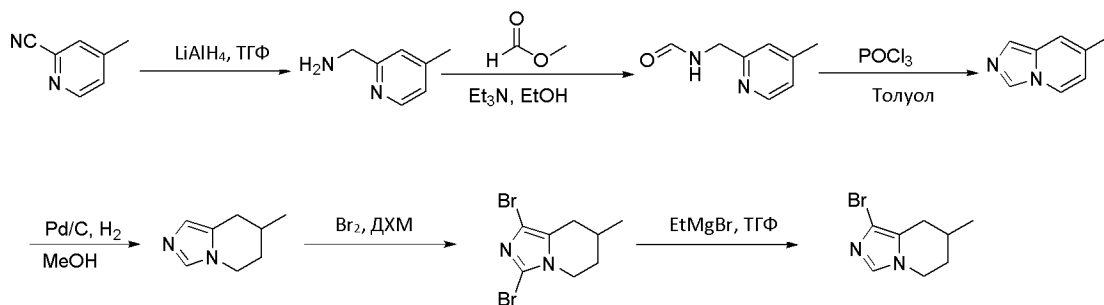
376. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили 3-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-5-изопропил-1H-пиразол (1,02 г, 5,02 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (10 мл, 0,50 М). Медленно добавляли NaH (60 масс.% раствор в минеральном масле, 301,20 мг, 7,53 ммоль, 1,50 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 20 мин. Колбу вакуумировали и продували азотом. Добавляли CH₃I (0,375 мл, 6,02 ммоль, 1,20 экв.) при

0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением H₂O (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

377. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили гидроксиламина гидрохлорид (1,92 г, 27,61 ммоль, 6,00 экв.) и EtOH (10 мл, 2,8 М). Медленно добавляли раствор гидроксида калия (770 мг, 13,81 ммоль, 3,00 экв.) в воде (10 мл) и EtOH (10 мл, 0,15 М), а затем 3-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-5-изопропил-1-метилпиразол (1,00 г, 4,60 ммоль, 1,00 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом, колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением H₂O (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

378. В 250 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили *t*-BuNO₂ (1,75 г, 16,97 ммоль, 1,52 экв.), CuBr (2,41 г, 16,80 ммоль, 1,51 экв.), LiBr (1,25 г, 14,39 ммоль, 1,30 экв.) и MeCN (80 мл). Через 10 мин указанную смесь вносили в колбу, содержащую суспензию 5-изопропил-1-метил-1H-пиразол-3-амин (1,55 г, 11,14 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (20 мл, 0,11 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 50°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 12 ч. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь погружали в EtOAc (300 мл), промывали NaHCO₃ (1×150 мл), а затем солевым раствором (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 12:



379. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 4-метилпиколионитрил (1,00 г, 8,47 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (15 мл, 0,56 м). Медленно добавляли LiAlH₄ (642,53 мг, 16,93 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали

крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением H₂O (0,6 мл) и NaOH (водн.) (15% раствор в воде, 0,6 мл). Твердые вещества отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (3×50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

380. В 100 мл колбу с мешалкой вносили (4-метилпиридин-2-ил)метанамин (1,00 г, 8,19 ммоль, 1,00 экв.) и EtOH (15 мл, 0,55 М). Добавляли метилформиат (983,08 мг, 16,37 ммоль, 2,00 экв.) и Et₃N (2,3 мл, 16,37 ммоль, 2,00 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

381. В 100 мл колбу с мешалкой вносили N-[(4-метилпиридин-2-ил)метил]формамид (500,00 мг, 3,33 ммоль, 1,00 экв.) и толуол (10 мл, 0,3 М). Добавляли POCl₃ (1,02 г, 6,66 ммоль, 2,00 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 90°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали в вакууме. В полученный материал вносили нас. раствор NaHCO₃ (водн.) (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×40 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

382. Восстановление 7-метилимидазо[1,5-а]пиридина проводили, как описано в способе 9.

383. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин (1,00 г, 7,34 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (20 мл, 0,37 М). Добавляли Br₂ (2,35 г, 14,68 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением NaHCO₃ (тв.). Твердые вещества отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали ДХМ (2×20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

384. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 1,3-дибром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин (500,00 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (10 мл, 0,17 М). Добавляли EtMgBr (2,00 М раствор в ТГФ, 1,70 мл, 3,40 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением нас. раствора NH₄Cl (водн.) (20 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×40 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

385. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

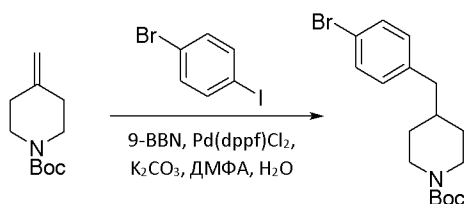
Название соединения

V98 1-Бром-6-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин

V101 1-Бром-5-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин

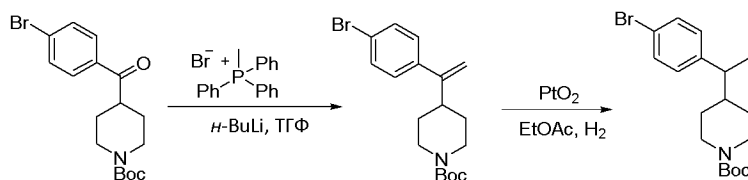
V102 1-Бром-8-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин

Способ 13:



386. В 50 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-4-метиленпиперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 10,14 ммоль, 1,00 экв.) и 9-BBN (0,5 М раствор в ТГФ, 20 мл, 20 ммоль, 1,97 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 4-бромйодбензол (2,58 г, 9,12 ммоль, 0,90 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (740 мг, 1,01 ммоль, 0,10 экв.), K₂CO₃ (1,82 г, 13,18 ммоль, 1,30 экв.), ДМФА (25,0 мл, 0,34 М) и H₂O (5 мл). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь погружали в EtOAc (200 мл) и промывали солевым раствором (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 14:

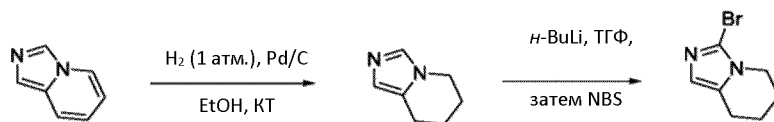


387. В 100 мл колбу с мешалкой вносили метилтрифенилфосфония бромид (3,88 г, 10,86 ммоль, 2,00 экв.) и ТГФ (20 мл, 0,5 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. По каплям в течение 5 мин добавляли *n*-BuLi (2,50 М в гексанах, 4,34 мл, 10,86 ммоль, 2,00 экв.) при -78°C и смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C. Затем смесь нагревали до 0°C. Затем повторно охлаждали до -78°C. По каплям в течение 5 мин добавляли *трет*-бутил-4-(4-бромбензоил)пиперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 5,43 ммоль, 1,00 экв.) в сухом ТГФ (10 мл, 0,18 М) при -78°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в

течение 15 мин. Затем раствор нагревали до 25°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро реакцию гасили добавлением H₂O (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×80 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

388. В 50 мл колбу с мешалкой вносили *трет*-бутил-4-(1-(4-бромфенил)винил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,37 ммоль, 1,00 экв.), PtO₂ (61,99 мг, 0,27 ммоль, 0,20 экв.) и EtOAc (8,00 мл, 0,17 М) в атмосфере азота. Колбу вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 12 часов при 1 атм. водорода с применением баллона с водородом. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

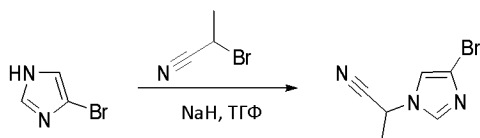
Способ 15:



389. Восстановление проводили, как описано в способе 9.

390. В высушенную пламенем 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин (1,3 г, 11 ммоль, 1,5 экв.), колбу вакуумировали и продували азотом. Добавляли сухой ТГФ (30 мл, 0,3 М) и реакционную смесь охлаждали до -78°C. Добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексанах, 4,3 мл, 11 ммоль, 1,5 экв.) при -78°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C в течение 30 мин. Через 30 мин порциями добавляли N-бромсукцинимид (1,3 г, 7,1 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. На следующее утро реакцию гасили добавлением воды (5 мл) и смесь фильтровали через слой целита. Полученный раствор концентрировали в вакууме и неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

Способ 16:



391. В 100 мл круглодонную колбу с мешалкой вносили 4-бром-1H-имидазол (1,00 г, 6,80 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (15 мл, 0,45 М). Медленно добавляли NaH (60 масс.% раствор в минеральном масле, 408,4 мг, 10,21 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 20 мин. Добавляли 2-бромпропаннитрил (1,50

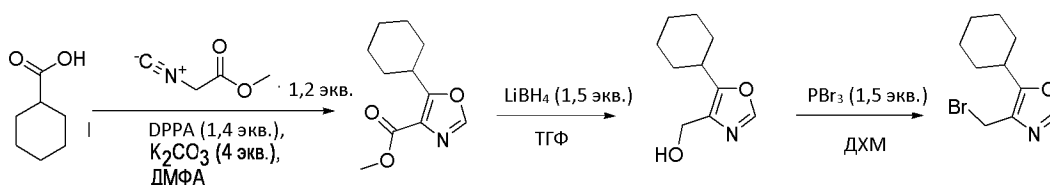
г, 11,11 ммоль, 1,63 экв.) при 0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 50°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением H₂O (5 мл). Полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта. Желаемый изомер подтверждали при помощи спектроскопии NOESY.

392. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

	Название соединения	Применяемая уходящая группа
B112 и B115	2-(4-Бром-1Н-имидазол-1-ил)ацетонитрил	Применяли Br
B122	4-Бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-имидазол	Применяли OTs
B123	4-Бром-1-(оксетан-3-ил)-1Н-имидазол	Применяли I
B124	4-Бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-имидазол	Применяли I
B127	4-Бром-1-циклобутил-1Н-имидазол	Применяли Br

393. Синтезы бензилбромида

Способ 1:



394. В 250 мл колбу с мешалкой вносили циклогексанкарбоновую кислоту (5,40 г, 42,13 ммоль, 1,00 экв.), K₂CO₃ (23,30 г, 168,59 ммоль, 4,00 экв.) и ДМФА (100 мл, 0,42 М). Добавляли DPPA (16,10 г, 58,50 ммоль, 1,39 экв.) и метил-2-изоцианоацетат (5,00 г, 50,46 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро реакцию гасили добавлением воды (300 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×250 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×300 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

395. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 5-циклогексил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (2,24 г, 10,71 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (20 мл, 0,54 М). Добавляли LiBH₄ (349,80 мг, 16,06 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Затем на следующее утро реакцию гасили добавлением воды (50 мл). Значение pH раствора довели до 6 при помощи 1 М раствора HCl (водн.). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

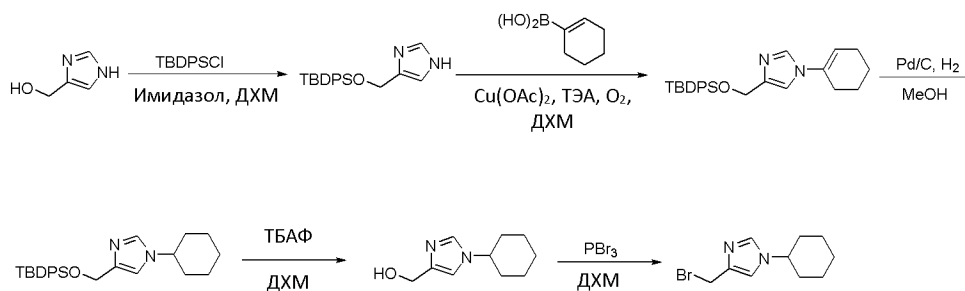
396. В 100 мл колбу с мешалкой вносили (5-циклогексил-1,3-оксазол-4-ил)метанол (1,28 г, 7,06 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (20,00 мл, 0,35 М). Добавляли трибромид фосфора (1,0 мл, 10,46 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Значение pH раствора довели до 8 при помощи нас. раствора NaHCO_3 (водн.). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

397. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения

B125	4-(Бромметил)-5-изопропилоксазол
B126	4-(Бромметил)-5-этилоксазол
B130	4-(Бромметил)-5-(метоксиметил)оксазол
B131	4-(Бромметил)-5-(<i>трет</i> -бутил)оксазол
B132	4-(Бромметил)-5-циклопропилоксазол
B133	4-(Бромметил)-5-циклобутилоксазол

Способ 2:



398. В 250 мл колбу с мешалкой вносили 4-(гидроксиметил)имидазол (2,00 г, 20,39 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (100 мл, 0,20 М). Добавляли TBDPSCl (8,41 г, 30,58 ммоль, 1,50 экв.) и имидазол (2,78 г, 40,77 ммоль, 2,00 экв.) и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь погружали в ДХМ (300 мл) и промывали H_2O (1×200 мл), а затем солевым раствором (2×200 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

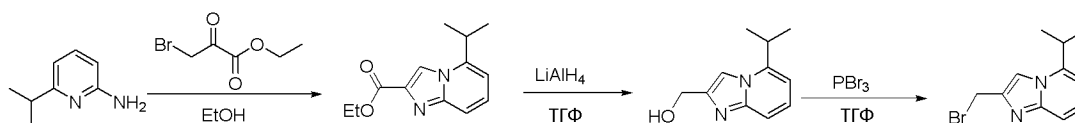
399. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 4-[[*трет*-бутилдифенилсилил)окси]метил]-1H-имидазол (3,00 г, 8,92 ммоль, 1,00 экв.), циклогекс-1-ен-1-илборную кислоту (5,61 г, 44,58 ммоль, 5,00 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (4,05 г, 22,29 ммоль, 2,50 экв.), ТЭА (3,7 мл, 26,75 ммоль, 3,00 экв.) и ДХМ (120 мл, 0,07 М) в атмосфере азота. Колбу вакуумировали и продували кислородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере кислорода с применением баллона с кислородом. Реакционную смесь погружали в ДХМ (300 мл), реакцию гасили добавлением $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 мл) и смесь промывали H_2O (1×150 мл) и соевым раствором (3×150 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

400. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 4-[[*трет*-бутилдифенилсилил)окси]метил]-1-(циклогекс-1-ен-1-ил)имидазол (3,00 г, 7,20 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (10 масс.%, 3,00 г, 28,20 ммоль, 3,92 экв.) и MeOH (40 мл, 0,18 М) в атмосфере азота. Колбу вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали путем ОФ хроматографии с получением желаемого продукта.

401. В 50 мл колбу с мешалкой вносили 4-[[*трет*-бутилдифенилсилил)окси]метил]-1-циклогексимидазол (2,50 г, 5,97 ммоль, 1,00 экв.), ТБАФ гидрат (3,12 г, 11,94 ммоль, 2,00 экв.) и ТГФ (40 мл, 0,15 М). Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

402. Бромид получали, как описано в способе 1.

Способ 3:



403. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 6-изопропилпиридин-2-амин (670,00 мг, 1,73 ммоль, 1,00 экв.), этил-3-бром-2-оксoproпаноат (655,00 мг, 8,617 ммоль, 5,00 экв.) и EtOH (10 мл, 0,17 М) и колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 80°C . Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. В полученный материал вносили H_2O (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×40 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали

и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

404. В 100 мл колбу с мешалкой вносили этил-5-изопропилимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилат (1,20 г, 5,17 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (20 мл, 0,26 М). Медленно добавляли LiAlH_4 (392,15 мг, 10,33 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением H_2O (2 мл) и NaOH (15% раствор в воде, 0,4 мл). Твердые вещества отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (4×50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

405. В 100 мл колбу с мешалкой вносили {5-изопропилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}метанол (1,00 г, 5,26 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (20 мл, 0,26 М). Медленно добавляли PBr_3 (1,0 мл, 10,51 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением NaHCO_3 (тв.). Твердые вещества отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали ДХМ (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

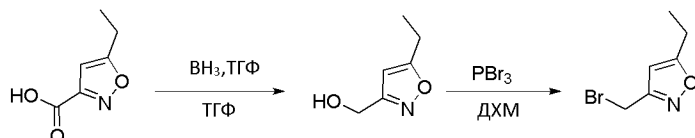
406. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения

В78 и В79

2-(Бромметил)-5-этилимидазо[1,2-а]пиридин

Способ 4:



407. В 100 мл колбу с мешалкой вносили 5-этилизоксазол-3-карбоновую кислоту (1,50 г, 10,63 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (30 мл, 0,35 М). Медленно добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{TГФ}$ (1 М раствор в ТГФ, 53,15 мл, 53,15 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением H_2O (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

408. Бромид получали, как описано в способе 1.

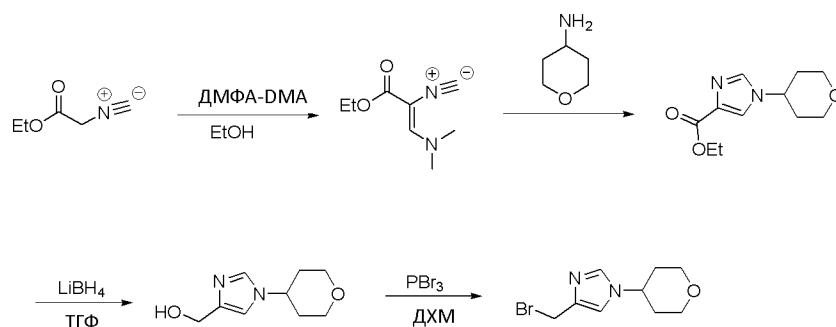
409. Следующие соединения получали при помощи аналогичного способа:

Название соединения

В90

3-(Бромметил)-5-изопропилизоксазол

Способ 5:



410. В 100 мл колбу с мешалкой вносили этил-2-изоцианоацетат (1,50 г, 13,26 ммоль, 1,00 экв.), N, N-диметилформамида диметилацеталь (610,00 мг, 26,52 ммоль, 2,00 экв.) и EtOH (20 мл, 0,66 М). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

411. В 50 мл колбу с мешалкой вносили этил-(Z)-3-(диметиламино)-2-изоцианоакрилат (1,50 г, 8,92 ммоль, 1,00 экв.) и 4-аминотетрагидропиран (1,1 мл, 10,70 ммоль, 1,20 экв.). Колбу вакуумировали и продували азотом. Колбу закрывали крышкой и помещали в баню с температурой 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали в вакууме. В полученный материал вносили H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×40 мл). Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали путем хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта.

412. Восстановление сложного эфира проводили, как описано в способе 1.

413. Бромирование проводили, как описано в способе 1.

Биологические анализы

Анализ Dox-индуцированного PD1-ss-Gluc

414. В клетки Flp-In 293 T-RExTM трансфицировали плазмиду pcDNATM5/FRT/TO со встроенной кДНК, кодирующей люциферазу Gaussia, слитую с 3' концом кДНК, кодирующей сигнальную последовательность PD1 и 10 аминокислот (N-MQIPQAPWPVWAVLQLGWRPGWFLDSPDR-C) (SEQ ID №: 1). Трансфицированные клетки отбирали по устойчивости к селективируемым маркерам гигромицину и бластицидину для создания устойчивой клеточной линии, содержащей вставку кДНК PD1-ss+10aa/люцифераза Gaussia, экспрессию которой регулировали в условиях системы T-RExTM. За день до анализа клетки обрабатывали трипсином и высевали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли разведения соединения в смеси ДМСО/среда, содержащая доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 часа в каждую лунку добавляли коэлютеразин и проводили количественное определение сигнала люциферазы с применением Tecan Infinite M1000 Pro

для определения активности.

415. Результаты для избранных соединений, представленных в настоящем документе, приведены в таблицах ниже. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные анализа относятся к смеси стереоизомеров.

Анализ Дох-индуцированного ФНО- α -FL-Gluc

416. В клетки Flp-In 293 T-RExTM трансфицировали плазмиду pcDNATM5/FRT/TO со встроенной кДНК, кодирующей люциферазу Gaussia, слитую с 3' концом кДНК, кодирующей всю последовательность ФНО- α (аминокислоты 1-233). Трансфицированные клетки отбирали по устойчивости к селектируемым маркерам гигромицину и бластицидину для создания устойчивой клеточной линии, содержащей вставку кДНК ФНО- α -FL/люцифераза Gaussia, экспрессию которой регулировали в условиях системы T-RExTM. За день до анализа клетки обрабатывали трипсином и высевали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли разведения соединения в смеси ДМСО/среда, содержащая доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 часа в каждую лунку добавляли коэлюцентеразиновый субстрат и проводили количественное определение сигнала люциферазы с применением Tecan Infinite M1000 Pro для определения активности.

417. Результаты для избранных соединений, представленных в настоящем документе, приведены в таблицах ниже. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные анализа относятся к смеси стереоизомеров.

Анализ Дох-индуцированного Her3-ss-Gluc

418. В клетки Flp-In 293 T-RExTM трансфицировали плазмиду pcDNATM5/FRT/TO со встроенной кДНК, кодирующей люциферазу Gaussia, слитую с 3' концом кДНК, кодирующей сигнальную последовательность HER3 и 4 аминокислоты (N-MRANDALQVLGLLFSLARGSEVG-C) (SEQ ID №: 2). Трансфицированные клетки отбирали по устойчивости к селектируемым маркерам гигромицину и бластицидину для создания устойчивой клеточной линии, содержащей вставку кДНК HER3-ss+4aa/люцифераза Gaussia, экспрессию которой регулировали в условиях системы T-RExTM. За день до анализа клетки обрабатывали трипсином и высевали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли разведения соединения в смеси ДМСО/среда, содержащая доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 часа в каждую лунку добавляли коэлюцентеразиновый субстрат и проводили количественное определение сигнала люциферазы с применением Tecan Infinite M1000 Pro для определения активности.

419. Результаты для избранных соединений, представленных в настоящем документе, приведены в таблицах ниже. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные анализа относятся к смеси стереоизомеров.

Анализ Dox-индуцированного IL2-FL-Gluc

420. В клетки Flp-In 293 T-RExTM трансфицировали плазмиду pcDNATM5/FRT/TO со встроенной кДНК, кодирующей люциферазу Gaussia, слитую с 3' концом кДНК, кодирующей всю последовательность IL-2 (аминокислоты 1-153). Трансфицированные клетки отбирали по устойчивости к селективируемым маркерам гигромицину и бластицидину для создания устойчивой клеточной линии, содержащей вставку кДНК IL-2-FL/люцифераза Gaussia, экспрессию которой регулировали в условиях системы T-RExTM. За день до анализа клетки обрабатывали трипсином и высевали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли разведения соединения в смеси ДМСО/среда, содержащая доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 часа в каждую лунку добавляли коэлютеразинный субстрат и проводили количественное определение сигнала люциферазы с применением Tecan Infinite M1000 Pro для определения активности.

421. Результаты для избранных соединений, представленных в настоящем документе, приведены в таблицах ниже. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные анализа относятся к смеси стереоизомеров.

Анализ жизнеспособности клеток H929

422. Линию клеток множественной миеломы человека NCI-H929 культивировали в среде Advanced RPMI 1640 (Gibco®) с добавлением 6% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамин и 1х пенициллина/стрептомицина. В день анализа клетки ресуспендировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамин и 1х пенициллина/стрептомицина, высевали в 384-луночные планшеты для тканевых культур и обрабатывали разведениями соединения в смеси ДМСО/среда. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 48 часов. Через 48 часов в каждую лунку добавляли Celltiter-Glo® (Promega) и проводили количественное определение сигнала люциферазы с применением Tecan Infinite M1000 Pro для определения жизнеспособности клеток.

423. Результаты для избранных соединений, представленных в настоящем документе, приведены в таблицах ниже. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные анализа относятся к смеси стереоизомеров.

Анализ жизнеспособности клеток U266

424. Линию клеток множественной миеломы человека U266B1 культивировали в среде Advanced RPMI 1640 (Gibco®) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамин и 1х пенициллина/стрептомицина. Клетки высевали в 384-луночные планшеты для тканевых культур и обрабатывали разведениями соединения в смеси ДМСО/среда. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 48 часов. Через 48 часов в каждую лунку добавляли Celltiter-Glo® (Promega) и проводили количественное определение сигнала люциферазы с применением Tecan Infinite M1000 Pro для определения жизнеспособности клеток.

425. Результаты для избранных соединений, представленных в настоящем документе, приведены в таблицах ниже. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные анализа относятся к смеси стереоизомеров.

Анализы стабильности микросом печени

426. Стабильность соединения оценивали в присутствии микросом печени из различных источников - микросом печени мыши, крысы, обезьяны и человека. 1,0 мкМ соединения, 0,4% ДМСО в 0,1 М фосфате калия с 1,0 мг/мл микросом печени инкубировали при 37°C с 1 мМ НАДФ-Н или без него. Гасили реакции в образцах через 0 и 30 минут.

Таблица 1

ID соединения	24ч Dox- индуц. PD1ssGluс 293FRT/TO: средняя IC50 (нМ)	24ч Dox- индуц. IL2FLGluс 293FRT/TO: средняя IC50 (нМ)	24ч Dox- индуц. IL2FLGluс 293FRT/TO: IL2/PD1	24ч Dox- индуц. Her3(ss+4)G luc 293FRT/TO: средняя IC50 (нМ)	24ч. Dox- индуц. TNFaFLGluс 293FRT/TO: средняя IC50 (нМ)	24ч Dox- индуц. TNFaFLGluс 293FRT/TO: TNF/PD1
	26,87	53,82	2	58,42	368,6	13,7
A12	18,78	37,51	2			
A13	20719,62	I.A.	> 1,2			
A15	34,17	97,11	2,8	72,49	875,36	25,6
A16	5,06	10,63	2,1	8,37	126,77	25
A17	6,69	16,68	2,5	11,47	177,7	26,6
A18	64,2	144,84	2,3	108,82	1020,97	15,9
A19	2,46	9,11	3,7	5,66	45,31	18,4
A2	18,17	34,01	1,9	31,37	211	11,6
A20	16,44	39,59	2,4	40,33	131,44	8
A21	0,89	3,87	4,3	2,61	27,15	30,4
A25	9,92	17,51	1,8	20,67	240,47	24,2
A26	3,15	6,78	2,1	9,38	158,33	50,2
A27	57,88	143,65	2,5	108,75	1104,62	19,1
A28	5,73	10,81	1,9	11,55	136,85	23,9
A29	534,29	2216,14	4,1	1127,65	13050,6	24,4
A3	15,59	26,03	1,7	33,51	171,29	11
A4	15,99	25,66	1,6	26,84	154,91	9,69

A5	14,7	22,7	1,5	25,83	86,99	5,92
A7	13,84	35,59	2,6	25,19	329,66	23,8
A8	293,47	805,78	2,7	588,12	13366,47	45,5
A9	7,22	17,12	2,4			
A44	166,91	408,47	2,4	415,02	3882,41	23,3
A45	16,38	55,51	3,4	34,27	219,77	13,4
A46	3	4,11	1,4	6,51	51,95	17,3
A47	43,64	82,35	1,9	83,54	554,02	12,7
A48	6,13	13,52	2,2	17,39	100,7	16,4
A49	778,34	2217,79	2,8	1639,05	I.A.	> 32,1
A51	529,42	1038,17	2	917,25	19348,27	36,5
A52	339,83	912,47	2,7	450,08	4049,2	11,9
A53	23,74	54,29	2,3	31,49	301,27	12,7
A55	19,51	58,1	3	41,44	426,35	21,8
A56	5,8/4,66/4,85	10,36/6,77/8,74	1,8/1,5/1,8	9,54/8,51/7,39	110,9/63,25/96,94	19,1/13,6/20
A57	17,74	45,07	2,5	38,27	287,13	16,2
A58	107,91	295,82	2,7	248,68	1877,49	17,4
A59	2182,06	6964,96	3,2	5062,82	22465,04	10,3
A60	63,82	186,35	2,9	130,89	860,91	13,5
A61	916,83	3219,14	3,5	1574,91	11630,09	12,7
A62	15	29,82	2	35,7	251,18	16,7
A63	80	148,68	1,9	130,25	1059,99	13,2
A64	10,64	27,02	2,5	19,44	164,12	15,4
A65	2,11	7,99	3,8	6,49	65,5	31
A66	27,17	69,02	2,5	59,67	583,86	21,5
A67	23,65	54,95	2,3	65,08	861,74	36,4
A68	2,32	6,04	2,6	4,98	44,11	19
A69	52,04	115,92	2,2	60,44	330,24	6,35
A70	13,16	30,04	2,3	18,28	236,29	18
A71	136,16	366,43	2,7	148,36	3701,45	27,2
A72	141,31	316,14	2,2	197	2651,51	18,8
A73	26,59	88,47	3,3	23,57	349,84	13,2
A74	118,17	367,06	3,1	232,49	2800	23,7

A75	2,5	8,11	3,2	0,6	71	28,4
A76	291,58	1508,11	5,2	829,78	6663,78	22,9
A77	1,84	3,22	1,8	3,62	19,06	10,4
A78	13,19	30,11	2,3	27,68	158,71	12
A79	10,77	29,69	2,8	23,25	171,32	15,9
A80	595,48	1840,62	3,1	1074,74	11402,11	19,1
A81	13,99	41,5	3	23,7	143,3	10,2
A82	78,56	248,59	3,2	210,03	653,06	8,31
A83	82,11	231,51	2,8	248,51	1530,06	18,6
A84	40,68	87,01	2,1	62,63	309,7	7,61
A85	285,02/293,7 6	2111,18/1473 ,87	7,4/5	566,35/542,8 7	21637,09/I.A.	75,9 / > 85,1
A87	635,93	2577,23	4,1	1151,27	21518,65	33,8
A88	951,75	3332,3	3,5	1212,55	10955,51	11,5
A89	558,22	2713,93	4,9	1105,09	18392,69	32,9
A90	41,45	82,87	2	82,77	512,28	12,4
A91	14,77	25,03	1,7	26,5	147,9	10
A92	23,27	30,63	1,3	47,27	254,27	10,9
A93	12,35	26,33	2,1	27,09	186,79	15,1
A94	8,73	17,83	2	14,52	167,76	19,2
A95	8,34	18,61	2,2	14,85	132,95	15,9
A96	1,49	4,21	2,8	4,2	40,46	27,2
A97	18,75	32,79	1,7	22,12	161,98	8,64
A98	0,91	2,25	2,5	2,05	20,15	22,2
A99	126,57	348,42	2,8	283,62	5913,75	46,7
A100	22,8	34,24	1,5	32,05	195,42	8,57
A101	47,9	94,29	2	68,16	379,26	7,92
A102	14,97	27,54	1,8	16,85	121,37	8,11
A103	295,86	843,45	2,9	670,19	8635,27	29,2
A104	153,19	434,55	2,8	355,18	4030,93	26,3
A105	53,58	65,77	1,2	91,68	523,61	9,81
A106	16,33	26,17	1,6	15,59	119,59	7,32
A107	204,88	461,79	2,3	321,57	2914,85	14,2
A108	33,69	71,25	2,1	72,88	282,69	8,39

A109	31	90,67	2,9	39,25	302,28	9,75
A110	23,24	79,85	3,4	36,36	310,46	13,4
A111	7,92	16,3	2,1	13,55	94,46	11,9
A112	3,81	8,64	2,3	5,98	39,98	10,5
A113	9,82	17,91	1,8	22,57	136,42	13,9
A114	36,15	54,86	1,5	87,8	550,92	15,2
A115	41,53	122,24	2,9	89,28	586,83	14,1
A116	2	4,93	2,5	4,14	39,5	19,7
A117	28,17	50,96	1,8	33,41	301,4	10,7
A118	103,27	129,08	1,2	135,2	888,16	8,6
A119	1,76	7,35	4,2	6,31	41,34	23,5
A120	24,52	42,62	1,7	34,5	157,94	6,44
A121	10,93	20,67	1,9	17,49	180,09	16,5
A122	7,88	15,96	2	17,43	190,95	24,2
A123	8,21	24,28	3	18,1	142,54	17,4
A124	4,87	10,39	2,1	9,15	75,83	15,6
A125	22,53	65,01	2,9	28,58	321,86	14,3
A126	59,45	72,45	1,2	5,03	414,2	6,97
A127	5,65	10,13	1,8	10,78	107,38	19
A128	37,87	59,6	1,6	68,14	494,78	13,1
A129	9,58	21,18	2,2	15,46	302,51	31,6
A130	15,84	65,77	4,2	27,81	683,34	43,1
A131	30,93	64,74	2,1	48,1	508,07	16,4
A132	57,33	104,55	1,8	94,99	1058,8	18,5
A133	60,96	81,7	1,3	64,25	892,59	14,6
A134	27,27	42,43	1,6	47,79	526,49	19,3
A135	15,22	52,46	3,4	34,22	511,86	33,6
A136	59,59	186,03	3,1	86,68	1007,2	16,9
A137	32,21	61,44	1,9	51,53	565,77	17,6
A138	124,83	172,32	1,4	166,75	1600,69	12,8
A139	20,31	58,3	2,9	37,08	459,93	22,6
A140	13,91	33,74	2,4	9,88	360,98	25,9
A141	27,54	54,03	2	43,86	496,68	18
A142	323,14	963,11	3	660,44	6874,74	21,3

A143	51,89	31,18	0,6	64,82	209,33	4,03
A144	0,36	1,33	3,7	0,81	5,9	16,3
A145	0,31	1,11	3,6	0,83	7,51	24
A146	0,97	2,56	2,6	2,47	20,59	21,1
A147	71,93	109,41	1,5	106,2	316,48	4,4
A148	45,92	87,18	1,9	72,97	579,38	12,6
A149	68,14	152,05	2,2	126,32	1012,3	14,9
A150	49,18	130,17	2,6	82,1	757,57	15,4
A151	21,51	58,97	2,7	43,1	385,52	17,9
A152	2412,93	3284,08	1,4	2132,45	I.A.	> 10,4
A153	37,36	90,39	2,4	64,85	876,86	23,5
A154	64,51	134,76	2,1	126,54	643,16	9,97
A155	79,99	189,09	2,4	86,62	1343,62	16,8
A156	115,24	348,88	3	272,83	1560,91	13,5
A157	42,18	52,17	1,2	49,66	406,55	9,64
A158	90,54	130,45	1,4	127,69	1055,58	11,7
A159	27,89	80,6	2,9	35,79	789,85	28,3
A160	48,14	95,95	2	82,44	690,73	14,3
A161	284,22	640,01	2,3	405,95	4001,1	14,1
A162	757,94	1769,89	2,4	1266,98	I.A.	> 33,0
A163	16,15	39,58	2,5	29,93	328,01	20,3
A164	7,95	19,11	2,4	17,3	148,33	18,7
A165	29,81	45,23	1,5	53,02	386,09	13
A166	52,81	108,69	2,1	93,72	744,18	14,1
A167	361,56	1452,89	4	602,94	I.A.	> 69,1
A168	34,97	53,66	1,5	60,54	569,26	16,3
A169	967	2170,76	2,2	1644,62	6896,72	7,13
A170	68,27	83,4	1,2	81,1	686,52	10,1
A171	3,57	6,54	1,8	4,33	71,92	20,1
A172	2,66	5,99	2,3	5,18	50,44	19
A173	15,93	40,38	2,5	26,9	322,61	20,3
A174	2,62	8,01	3,1	6,19	81,1	30,9
A175	3,02	12,89	4,3	7,95	80,67	26,7
A176	15,04	41,78	2,8	30,98	486,77	32,4

A177	0,93	2,79	3	2,39	25,76	27,6
A178	23,88	106,95	4,5	76,31	931,27	39
A179	2,63	9,01	3,4	6,96	137,61	52,3
A180	4,95	14,27	52,35	3,7	49,76	440,37
B1	128,58	19932,06	160	12979,88	I.A.	> 194
B10	19985,43	I.A.	1,3	I.A.	I.A.	> 1,25
B11	5719,46	I.A.	4,4	I.A.	I.A.	> 4,37
B12	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
B13	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
B16	3985,3	I.A.	> 6,3			
B18	88,25	1564,71	18	1100,95	4700,19	53,3
B2	220,16	I.A.	110	I.A.	I.A.	> 114
B20	5417,64	I.A.	> 4,6			
B3	466,44	I.A.	54	I.A.	I.A.	> 53,6
B4	504,33	I.A.	50	I.A.	I.A.	> 49,6
B5	2160,61	I.A.	12	I.A.	I.A.	> 11,6
B6	4402,66	I.A.	5,7	I.A.	I.A.	> 5,68
B7	329,61	1266,63	3,8	800,3	7871,72	23,9
B8	260,04	874,99	3,4	609,55	3532,77	13,6
B9	909,9	1852,54	2	1613,05	I.A.	> 27,5
B33	63,71	9186,34	140	5561,78	I.A.	> 392
B34	778,34	I.A.	> 32	I.A.	I.A.	> 32,1
B35	465,85	I.A.	> 54	I.A.	I.A.	> 53,7
B36	173,08	2506,79	14	772,68	3748,27	21,7
B37	68,32	I.A.	> 370	I.A.	I.A.	> 366
B38	192,45	5586,97	29	1382,48	7053,06	36,6
B39	267,8	1957,13	7,3	944,64	6461,27	24,1
B40	220,77	4567,8	21	1676,38	I.A.	> 113
B41	398,24	> 16582,66	> 42	3630,61	I.A.	> 62,8
B42	6678,16	I.A.	> 3,7	I.A.	I.A.	> 3,74
B43	264,49	I.A.	> 95	I.A.	I.A.	> 94,5
B44	3361,53	I.A.	> 7,4	I.A.	I.A.	> 7,44
B45	42,15	> 22559,02	> 540	I.A.	I.A.	> 593
B47	41,46	14525,55	350	5750,96	18816,52	454

B48	22,54	576,22	26	127,19	4135,65	184
B49	27,45	1255,33	46	130,82	2509,35	91,4
B50	339,14	I.A.	> 74	11410,21	I.A.	> 73,7
B51	5377,28	I.A.	> 4,6	I.A.	I.A.	> 4,65
B52	25,51	2102,65	82	734,91	4844,08	190
B53	38,11	1673,7	44	878,11	3843,29	101
B54	6,85	5523,48	810	2954,01	9416,82	1370
B55	25,27	2008,74	79	1169,94	6616,76	262
B56	520,39	I.A.	> 48	I.A.	I.A.	> 48,0
B57	2863,67	I.A.	> 8,7	I.A.	16687,44	5,83
B58	24,38	> 19663,51	> 810	12417,45	2306,88	952
B59	466,83	6094,83	13	2104,81	13852,53	29,7
B60	139,73	1750,94	13	724,85	I.A.	> 179
B61	I.A.	I.A.	<=> 1,0	I.A.	I.A.	<=> 1,00
B62	321,05	I.A.	> 78	I.A.	I.A.	> 77,9
B63	> 20866,55	I.A.	<=> 1,2	I.A.	I.A.	<=> 1,20
B64	20,57	1723,25	84	784,38	18385,58	894
B65	120,45	I.A.	> 210	I.A.	I.A.	> 208
B66	15518,57	I.A.	> 1,6	I.A.	I.A.	> 1,61
B67	5366,94	19061,88	3,6	18455,53	I.A.	> 4,66
B68	347,53	I.A.	> 72	18172,58	I.A.	> 71,9
B69	119,4	I.A.	> 210	I.A.	I.A.	> 209
B70	498,99	I.A.	> 50	I.A.	I.A.	> 50,1
B71	298,04	I.A.	> 84	I.A.	I.A.	> 83,9
B72	7147,12	I.A.	> 3,5	10634,12	I.A.	> 3,50
B73	486,35	I.A.	> 51	I.A.	I.A.	> 51,4
B74	417,86	5358,13	13	4075,22	9975	23,9
B75	445,82	17086,56	38	5665,36	10271,07	23
B76	419,31	I.A.	> 60	1597,01	I.A.	> 59,6
B77	490,72	I.A.	> 51	11477,73	I.A.	> 50,9
B78	418,1	I.A.	> 60	I.A.	I.A.	> 59,8
B79	416,29	4343,78	10	3576,11	I.A.	> 60,1
B80	372,29	5374,41	14	3141,02	7273,2	19,5
B81	228,34	I.A.	> 110	15611,51	I.A.	> 109

B83	319,8	3229,01	10	1962,26	11716,77	36,6
B84	904,67	2174,71	2,4	2020,26	1665,32	1,84
B85	329,34	I.A.	> 76	I.A.	I.A.	> 75,9
B86	104,4	I.A.	> 240	23203,36	I.A.	> 239
B87	132,23	I.A.	> 190	I.A.	I.A.	> 189
B88	624,65	I.A.	> 40	I.A.	I.A.	> 40,0
B89	271,06	1650	6,1	1101,58	I.A.	> 92,2
B90	167,04	1170,19	7	689,58	I.A.	> 150
B91	6053,51	I.A.	> 4,1	I.A.	I.A.	> 4,13
B92	72,37	12107,87	170	I.A.	I.A.	> 345
B93	686,01	10959,27	16	2730,64	I.A.	> 36,4
B94	1021,23	I.A.	> 24	876,86	I.A.	> 24,5
B95	781,75	I.A.	> 32	I.A.	I.A.	> 32,0
B96	303,79	7589,84	25	3295,84	I.A.	> 82,3
B97	243,84	7510,84	31	4792,32	I.A.	> 103
B98	30,72	2285,91	74	1585,2	I.A.	> 814
B99	879,89	I.A.	> 28	10117,23	I.A.	> 28,4
B100	177,87	I.A.	> 140	I.A.	I.A.	> 141
B101	11,64	6525,08	560	4278,82	19036,46	1640
B102	36,7	6357,34	170	4556,27	I.A.	> 681
B103	10058,04	I.A.	> 2,5	I.A.	I.A.	> 2,49
B104	6,16	1281,43	210	785,4	4986,48	809
B105	23,84	2842,31	120	2240,54	I.A.	> 1050
B106	691,94	3006,7	4,3	1279,59	I.A.	> 36,1
B107	476,21	I.A.	> 52	I.A.	I.A.	> 52,5
B108	6035,22	I.A.	> 4,1	I.A.	I.A.	> 4,14
B109	I.A.	I.A.	<=> 1,0	I.A.	I.A.	<=> 1,00
B110	2209,22	I.A.	> 11	I.A.	I.A.	> 11,3
B111	I.A.	I.A.	<=> 1,0	I.A.	I.A.	⇔ 1,00
B112	217,42	I.A.	> 110	I.A.	I.A.	> 115
B113	I.A.	I.A.	<=> 1,0	I.A.	I.A.	<=> 1,00
B114	5256,05	I.A.	> 4,8	I.A.	I.A.	> 4,76
B115	I.A.	I.A.	<=> 1,0	I.A.	I.A.	<=> 1,00
B116	10,53	5269,6	500	3693,25	18792,53	1780

B117	31,76	I.A.	> 790	I.A.	23606,25	743
B118	247,11	I.A.	> 100	I.A.	I.A.	> 101
B119	51,09	10096,52	200	8903,07	21338,41	418
B120	2692,49	I.A.	> 9,3	I.A.	I.A.	> 9,29
C1	455,19	1258,38	2,8	1329,94	10048,83	22,1
C10	5207,34	7086,31	1,4	13895,75	I.A.	> 4,80
C11	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
C12	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
C13	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
C14	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
C15	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
C16	8078,07	6904,17	0,85	8931,4	I.A.	> 3,09
C17	22266,51	6747,09	0,3	I.A.	I.A.	> 1,12
C2	482,54	1515,61	3,1	1377,45	9737,83	20,2
C21	I.A.	I.A.	<=> 1,0			
C23	5087,73	7649,13	1,5	17534,7	I.A.	> 4,91
C26	7973,87	I.A.	> 3,1			
C27	670,53	2632,57	3,9			
C29	4886,34	I.A.	> 5,1			
C3	1114,02	3036,67	2,7	2267,37	15069,54	13,5
C30	5205,16	5622,5	1,1			
C31	4123,66	7047,12	1,7			
C32	5378,08	7812,39	1,5	8808,06	I.A.	> 4,65
C33	9672,83	6050,49	0,63			
C37	I.A.	I.A.	<=> 1,0			
C39	2746,67	3354,13	1,2			
C4	782,37	1937,43	2,5	1542,94	16489,19	21,1
C49	909,39	1636,8	1,8			
C5	2200,51	2878,12	1,3	2415,73	I.A.	> 11,4
C50	3138,44	2057,62	0,66			
C53	14,65	71,88	4,9	38,67	266,44	18,2
C54	132,32	478,89	3,6	272,05	1792,1	13,5
C55	167,89	739,81	4,4	373,72	2564,92	15,3
C56	1747,65	4666,01	2,7	3271,12	19154,56	11

C57	357,22	1072,14	3			
C58	7876,18	I.A.	3,2	9104,52	I.A.	> 3,17
C59	7975,15	I.A.	3,1	12225,21	I.A.	> 3,13
C6	2603,75	7292,13	2,8	5224,65	I.A.	> 9,60
C60	8593,84	I.A.	2,9	I.A.	I.A.	> 2,91
C61	8964,69	16683,54	1,9	20418,03	I.A.	> 2,79
C62	8439,43	I.A.	> 3,0			
C7	3701,51	I.A.	6,8	7972,26	I.A.	> 6,75
C8	3784,81	22379,24	5,9	9474,06	I.A.	> 6,61
C9	4556,9	7539,86	1,7	6098,14	I.A.	> 5,49
C84	4248,7	I.A.	> 5,9	6594,27	I.A.	> 5,88
C85	126,1	279,4	2,2	257,29	1201,73	9,53
C86	2983	2376,09	0,8	1105,19	I.A.	> 8,38
C87	78,44	238,37	3	129,37	731,16	9,32
C88	580,57	1895,55	3,3	942,12	5932,89	10,2
C89	1182,79	2863,23	2,4	1792,34	14541,25	12,3
C90	1649,68	4014,53	2,4	2389,45	16102,08	9,76
C91	93,37	344,7	3,7	127,02	1244,4	13,3
C92	2210,32	5548,42	2,5	3011,13	24529,48	11,1
C93	4266,98	1625,52	0,38	1075,87	I.A.	> 5,86
C94	3585,25	3661,56	1	2403,93	I.A.	> 6,97
C95	5,05	15,52	3,1	3,5	103,57	20,5
C96	63,74	280,34	4,4	59,58	942,72	14,8
C97	2995,99/4652 ,27	6146,89 / > 16941,91	2,1 / > 3,6	3226,26/1958 2,55	I.A.	> 8,34 / > 5,37
C99	1723,68	5384,42	3,1	2827,4	16758,05	9,72
C100	7638,17	6455,72	0,85	15938,49	I.A.	> 3,27
C102	44,24	97,47	2,2	108,72	983,7	22,2
C103	665	1155,59	1,7	1336,77	4985,61	7,5
C104	142,8	412,5	2,9	350,01	2405,91	16,8
C105	36,01	157,39	4,4	107,07	899,79	25
C106	1092,87	2638,86	2,4	1432,68	19395,79	17,7
C107	32,2	87,11	2,7	56,16	792,78	24,6

C108	2402,44/1589 ,86	4513,47/3475 ,32	1,9/2,2	2414,92/2482 ,07	I.A. / 17898,66	> 10,4/11,3
C110	31,4	94,94	3	46,41	301,93	9,61
C111	317,91	653,89	2,1	294,91	4938,16	15,5
C112	545,2	2289,45	4,2	2236,58	9737,2	17,9
C113	879,05	1795,28	2	1326,84	16314,67	18,6
C114	6900,35	I.A.	> 3,6	I.A.	I.A.	> 3,62
C115	286,7	613,46	2,1	551,5	3530,62	12,3
C116	1032,18	1590,01	1,5	1058,74	7537,12	7,3
C117	25,64	54,28	2,1	49,59	274,87	10,7
C118	719,23	1008,39	1,4	732,05	9784,01	13,6
C119	2123,63	1624,33	0,76	1507,66	I.A.	> 11,8
C120	4415,8	2061,18	0,47	1830,53	I.A.	> 5,66
C121	2307,81	1334,94	0,58	1205,67	I.A.	> 10,8
C122	1075,22	1350,7	1,3	1004,8	I.A.	> 23,3
C123	377	775,6	2,1	620,42	8552,87	22,7
D2	396,85	> 13529,39	> 34	1497,76	6085,83	15,3
D3	733,68	6663,29	9,1	1999,13	I.A.	> 34,1
D4	1035,89	I.A.	> 24	10603,72	I.A.	> 24,1
D5	776,33	13450,52	17	21391,33	I.A.	> 32,2
D6	595,19	I.A.	> 42	6198,2	I.A.	> 42,0
D7	2826,96	I.A.	> 8,8	I.A.	I.A.	> 8,84
E1	153,7	22074,01	140	4127,73	I.A.	> 163
E10	5762,05	5408,06	0,94	4925,38	I.A.	> 4,34
E11	2184,07	8242,06	3,8	8166,28	I.A.	> 11,4
E12	124,49	431,97	3,5	213,36	7891,28	63,4
E13	53,32	183,82	3,4	113,51	831,98	15,6
E14	4237,05	6615,74	1,6	20715,63	I.A.	> 5,90
E15	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
E16	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
E17	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
E18	> 5000,00	> 5000,00	1	> 5000,00	> 5000,00	<=> 1,00
E2	23,36	529,77	23	408,98	4849,47	208
E20	2520,4	4996,61	2			

E21	6481,26	I.A.	> 3,9	I.A.	I.A.	> 3,86
E22	129,51	398,58	3,1	216,47	3424,32	26,4
E23	337,51	772,71	2,3	629,2	11419,89	33,8
E26	9,53	22,9	2,4			
E27	17,48	56,76	3,2			
E3	797,97	13052,45	16	7179,43	I.A.	> 31,3
E30	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
E31	1665,02	9022,21	5,4	9144,53	I.A.	> 15,0
E32	1024	3942,44	3,9	3057,2	7079,06	6,91
E33	1230,34	14787,36	12	3922,27	I.A.	> 20,3
E34	312,25	2603,37	8,3	648,31	8140,22	26,1
E35	148,08	927,43	6,3	387,71	4832,93	32,6
E36	284,03	1707,61	6	889,98	5068,59	17,8
E37	2895,76	16540,77	5,7	8040,95	I.A.	> 8,63
E38	493,27	1868,03	3,8	1118,94	5276,01	10,7
E39	159,07	448,63	2,8	343,53	1646,13	10,3
E4	438,64	5201,59	12	5082,14	I.A.	> 57,0
E40	320,3	770,58	2,4	644,79	2054,78	6,42
E41	300,62	537,73	1,8	569,95	1562,95	5,2
E42	472,6	2586,53	5,5	1122,69	8114,13	17,2
E43	1135,37	10894,87	9,6	3154,88	21377,96	18,8
E44	452,72	2722,08	6	1319,79	11552,16	25,5
E45	531,32	2365,3	4,5	1447,76	6032,26	11,4
E46	29,13	114,6	3,9	60,4	528,6	18,1
E47	547,4	1435,14	2,6	1429,1	4064,69	7,43
E48	7893,71	7833,18	0,99	13513,98	I.A.	> 3,17
E5	125,34	1234,56	9,8	1055,6	I.A.	> 199
E50	1957,6	5558,04	2,8	4374,58	I.A.	> 12,8
E51	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
E52	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
E53	I.A.	I.A.	1	I.A.	I.A.	<=> 1,00
E55	315,38	2983,82	9,5			
E56	91,64	4355,15	48			
E57	9,67	2163,88	220			

E58	8240,85	I.A.	> 3,0			
E59	407,94	932,16	2,3	580,85	12618,83	30,9
E6	207,59	1780,29	8,6	1280,02	6041,48	29,1
E60	802,45	1692,15	2,1	1280,87	I.A.	> 31,2
E7	158,46	1191,4	7,5	946,7	2755,96	17,4
E8	695,49	5047,59	7,3	4956,25	I.A.	> 35,9
E9	774,69	3638,95	4,7	3917,3	19460,59	25,1
E62	2,94	9,89	3,4	8,52	42,96	14,6
E63	64,03	95,18	1,5	97,04	703,78	11
E64	70,33	70,52	1	106,14	377,34	5,37
E65	5,5	16,41	3	14,37	70,97	12,9

I.A. обозначает IC50 >25000

Таблица 2

ID соединения	48ч H929 жизнесп. Celltiter- Glo: средняя EC50 (нМ)	48ч U266 жизнесп. Celltiter- Glo: средняя EC50 (нМ)	Стабильнос ть в микросомах печени (несколько видов): мыши - % ост. через 30 минут с НАДФ-Н (%)	Стабильнос ть в микросомах печени (несколько видов): крысы - % ост. через 30 минут с НАДФ-Н (%)	Стабильнос ть в микросомах печени (несколько видов): обезьяны - % ост. через 30 минут с НАДФ-Н (%)	Стабильнос ть в микросомах печени (несколько видов): человек - % ост. через 30 минут с НАДФ-Н (%)
A1	1232,85	I.A.	24,8	50	6,47	14,3
A12	1046,78	I.A.	3,86	0,58	0,23	0,31
A13	I.A.	I.A.	6,8	5,37	0,39	1,91
A15	767,02	7345,76	10,5	17,7	1,86	5,24
A16	119,32	2144,04	0,26	0,15	0,17	0,34
A17	160,75	I.A.	2,94	0,38	0,22	0,32
A18	1584,81	I.A.	3,75	0,17	0,08	0,05
A19	219,31	I.A.	3,24	0,39	0,17	0,48
A2	1342,06	I.A.	6,6	7,5	0,18	0,92
A20	339,84	4700,99	7,28	26,3	2,72	4,63

A21	54,12	I.A.	6,31	11	1,43	4,28
A22			15,8	11,7	17,6	29,1
A23			25,3	40,2	29,9	24,7
A24			19,9	35,9	22,5	22,4
A25	412,01	16138,99	1,56	1,84	1,66	3,01
A26	135,88	1166,83	5,75	8,78	3,34	5,11
A27	5792,2	I.A.	6,54	0,33	0,51	1,61
A28	251	10052,95	30,3	51,5	3,97	16,4
A29	I.A.	I.A.	1,4	4,6	0,39	0,59
A3	530,33	I.A.	9	20,1	0,62	2,33
A30			0,86	0,21	0,03	0,27
A32			0,17	0,55	0,05	0,24
A4	430,32	I.A.	9,36	15,4	0,36	4,21
A5	448,14	I.A.	13	26,5	4,26	10,4
A6			37,4	44,8	25,4	25,7
A7	497	I.A.	39,9	5,67	3,56	4,64
A8	2000,77	2935,17	3,14	11	11,3	3,14
A9	519,24	I.A.	19,8	0,8	0,23	0,71
A44	3312,25	6949,52	62,6	30	26	28,6
A45	424,65	I.A.	0,76	0,29	0,1	0,08
A46	79,05	I.A.	4,16	9,73	2,39	3,12
A47	1205,48	I.A.	0,02	1,17	0,06	1,82
A48	149,58	I.A.	4,71	0,64	1,44	2,91
A49	9862,06	8116,39	29,4	10,7	0,94	1,94
A51	4951,1	6063,02	64,3	0,4	1,91	2,67
A52	20561,51	I.A.	3,47	0,63	0,33	1,11
A53	20561,51	I.A.	3,47	0,63	0,33	1,11
A55	681,6	I.A.	18,3	0,11	0,1	0,34
A56	152,05/149,1 5/165,13	I.A. / > 18783,99 / > 24804,19	81,1/81,8	48,3/54,8	27,3/25,8	43,9/46
A57	499,6	I.A.	6,1	6,28	49,5	26,6
A58	3342,86	9988,7	0,24	4,13	0,29	0,4
A59	15993,82	6493,33	49,8	21,3	2,29	0,62

A60	4717,42	I.A.	48,3	19,7	23,8	13,7
A61	6287,3	5519,18	54,5	22,8	5,11	2,45
A62	373,32	I.A.	52,7	45,1	21,4	34,3
A63	1778,2	I.A.	3,64	6,07	1,18	2,22
A64	202,65	I.A.	13,7	6,39	0,78	1,39
A65	81,2	I.A.	7,68	1,1	0,35	22,1
A66	416,28	I.A.	30	5,19	2,72	2,98
A67	561,6	6864,9	82,3	51,9	40,4	28,9
A68	44,61	I.A.	27,5	16,9	11,8	25,8
A69	3179,27	I.A.	12,1	35	0,47	1,43
A70	385,05	I.A.	23,7	7,79	0,83	2,86
A71	4407,05	7802,46	95,6	82,1	36,1	51,8
A72	3771,84	6553,36	72,3	94,1	37,8	23,9
A73	3750,45	I.A.	0,14	15	0,08	0,1
A74	3866,1	6125,32	94,3	98,3	38,5	38,6
A75	251,27	I.A.	3,74	0,05	0,87	6,4
A76	22391,59	I.A.	11	4,99	1,43	2,44
A77	60,1	I.A.	79,6	38,1	22,4	72,8
A78	494,69	I.A.	6,09	3,42	3,13	6,01
A79	345,43	I.A.	5,88	37,7	0,78	5,48
A80	5729,56	7783,21	71,9	88,1	17,6	51
A81	678,6	I.A.	39,5	68,9	8,77	12,8
A82	5660,96	I.A.	0,84	15,3	0,16	3,95
A83	4001,4	I.A.	0,55	16,6	0,16	0,64
A84	1049,86	I.A.	1	2,51	0,73	0,5
A85	6258,12/5294 ,32	10257,52/737 8,5	57,7/62,5	90,7/99,6	49/62,5	52,8/65,2
A87	6314,71	8827,89	75,6	61,8	32,6	51,1
A88	7328,52	11490,92	71,7	76	3,2	57,6
A89	6365,12	8303,23	40,4	56,9	2,45	47
A90	1079,56	I.A.	21,7	39,1	1,3	22,3
A91	346,47	I.A.	27,4	19,7	2,34	43
A92	462,61	I.A.	52,3	43,6	22,5	63,5
A93	389,7	I.A.	1,18	0,11	0,14	4,24

A94	642	I.A.	10,9	12,8	0,9	11,1
A95	589,92	I.A.	10,2	13,9	0,88	8,25
A96	34,2	I.A.	0,28	1	0,12	1,42
A97	447,81	I.A.	0,22	42,4	0,4	6,01
A98	22,43	I.A.	1,29	1,18	0,48	2,43
A99	5301,53	I.A.	1,28	0,49	0,12	1,85
A100	442,5	I.A.	3,12	14,8	0,24	3,16
A101	1270,02	12826,13	62,7	76,5	14,5	2,2
A102	316,8	I.A.	7,68	19,7	1,22	8,26
A103	4040,17	5655,13	55	28,3	47,2	67
A104	3170,46	5764,46	16,5	27,9	51,6	68,8
A105	1030,46	I.A.	1,29	16,9	0,98	0,87
A106	472,29	I.A.	1,43	3,12	0,35	2,95
A107	4545,12	7281,14	6	64,6	12,7	23,1
A108	1276,82	I.A.	17	39	0,49	13,2
A109	1234,4	I.A.	21	55,6	2,02	13,8
A110	883,79	I.A.	31,2	55,7	4,58	10,5
A111	422,47	I.A.	12,7	7,97	3,48	2,78
A112	407,72	I.A.	5,81	6,03	0,35	3,41
A113	615,1	I.A.	4,74	0,64	1,3	0,61
A114	1023,71	I.A.	13	8,6	0,43	3,96
A115	1997,02	7269,64	3,39	9,02	3,2	14,6
A116	160,33	I.A.	60,7	37,7	18,9	45,3
A117	937,97	I.A.	0,81	8,86	0,09	2,64
A118	1798,34	I.A.				
A119	132,98	I.A.				
A120	830,96	I.A.				
A121	446,85	I.A.	7,09	9,82	1,57	8,26
A122	354,38	8019,04	17,1	18,8	27,3	35,8
A123	289,41	I.A.	23,3	44,7	31,6	49,3
A124	165,74	I.A.	31,2	37,6	27,8	53,1
A125	1214,1	I.A.	45,1	24,9	10,1	26,2
A126	1125,62	I.A.	17,7	0,78	0,92	1,21
A127	277,57	I.A.	3,95	0,26	24,4	30,6

A128	847,34	I.A.	25,5	31,3	4,62	28
A129	397,53	I.A.	6,21	0,45	8,34	15,7
A130	731,34	I.A.	53	52,7	25,4	32,5
A131	1106,22	I.A.	20,4	42,9	6,3	11,8
A132	2518,16	I.A.	34,6	47,1	8,42	15,1
A133	2014,31	I.A.	0,98	1,42	0,15	0,61
A134	849,38	I.A.	2,18	13,6	13,5	19,3
A135	692,06	I.A.	56,5	57,9	32,1	67,1
A136	2412,51	I.A.	2,63	15,7	0,44	15,6
A137	948,04	I.A.	1,78	24,2	2,57	4,35
A138	2572,54	I.A.	25,2	37,2	6,25	25,1
A139	686,69	I.A.	26	41,9	10,7	30,1
A140	417,88	I.A.	16,1	12,8	8,54	14
A141	920,54	I.A.	0,97	2,9	0,94	2,77
A142	16259,19	I.A.	60,5	59,4	29,6	20,9
A143	1005,46	11900,21	0,06	6,14	0,01	0,16
A144	15,93	I.A.	20,2	34	10,7	36,4
A145	13,52	I.A.	25,1	46	18	41,5
A146	39,31	I.A.	34,8	54,1	21,6	49,5
A147	469,09	3476,39	5,61	2,95	0,94	8,6
A148	1655,8	11119,4	4,79	28,3	0,84	7,55
A149	2538,22	4392,63	46	17,1	9,8	25,9
A150	3266,86	I.A.	36,3	51,6	0,71	17,4
A151	1386,57	I.A.	15,3	38,3	0,95	7,69
A152	13198	I.A.	48,9	24,1	28,1	44,4
A153	1015,69	I.A.	1,09	19,8	2,49	1,88
A154	1519,17	I.A.	18,3	16	0,22	1,29
A155	2859,38	I.A.	16,9	8,23	0,17	1,07
A156	2955,05	I.A.	38,2	34,1	1,75	10,3
A157	1466,52	I.A.	0,84	2,44	13,2	22,9
A158	3320,44	I.A.	14,5	24,2	1,84	8,23
A159	1622,74	I.A.	36	19,7	3,91	9,01
A160	2668,9	I.A.	6,28	16,8	0,18	0,66
A161	12432,45	I.A.	0,42	7,32	0,12	1,04

A162	I.A.	I.A.	7,13	8,48	0,25	1,91
A163	713,67	I.A.	36,3	50,2	44,9	67,5
A164	274,43	I.A.	18,8	19,4	32,3	36,5
A165	867,16	I.A.	30,7	59,2	47,5	42,1
A166	2206,79	I.A.	63,9	78,7	72,2	64,3
A167	I.A.	I.A.	12	13	0,15	0,06
A168	2714,27	I.A.	0,09	0,52	0,02	0,45
A169	7808,36	15032,95	0,08	0,02	0,11	0,17
A170	5708,95	I.A.	1,37	2,02	2,6	0,58
A171	158,8	I.A.	17,3	16	28,5	36,8
A172	189,5	I.A.	44,9	19,7	43,3	65,3
A173	842,16	8746,65	23,8	17,4	54,6	70,3
A174	77,42	I.A.	29,4	42,5	15,4	38
A175	188,09	I.A.	1,57	0,32	0,22	1,38
A176	437,69	I.A.	2,72	18,6	0,16	1,34
A177	16,25	I.A.	29,1	57,1	9,52	39,3
A178	524,85	7403,25	70,6	51,4	70,8	72,8
A179	70,45	I.A.	34,8	69,3	15,4	21,3
A180	715,13	I.A.	14,4	3,14	7,35	8,99
B1	I.A.	I.A.	5,93	4,96	1,07	1,81
B10	I.A.	I.A.	9,22	2,71	0,1	1,05
B11	I.A.	I.A.	0,12	0,29	0,1	0,37
B12	I.A.	I.A.	1,41	11	4,16	3,28
B13	I.A.	I.A.	4,96	6,37	0,6	0,48
B14			2,9	3,31	6,02	3,9
B15			0,34	0,28	0,4	0,11
B16	I.A.	I.A.	196	137	110	662
B18	I.A.	I.A.	3,02	2,09	0,38	0,82
B19			0,83	1,18	0,03	0,05
B2	I.A.	I.A.	7,06	1,8	0,9	0,69
B3	I.A.	I.A.	5,71	16,1	0,91	1,61
B4	I.A.	I.A.	2,21	0,35	0,37	0,15
B5	I.A.	I.A.	1,26	0,69	0,47	0,87
B6	I.A.	I.A.	10	13,2	6,93	5,85

B7	21860,42	21399,25	12,3	2,33	0,74	1,32
B8	24234,74	I.A.	5,24	7,12	0,47	0,69
B9	15228,33	10394,05	0,31	3,44	0,17	0,41
B33	24108,97	I.A.	4,32	0,28	1,26	0,68
B34	I.A.	I.A.	0,97	0,87	1,77	0,75
B35	I.A.	I.A.	2,61	0,46	1,04	2,88
B36	7025,9	7330,58	9,8	2,95	3,93	0,7
B37	I.A.	I.A.	2,42	6,38	0,13	0,13
B38	7559,36	8930,37	6,78	1,03	0,69	0,54
B39	10240,21	13116,88	16,5	5,38	0,47	0,27
B40	I.A.	I.A.	5,73	0,73	2,25	0,48
B41	I.A.	I.A.	0,36	0,15	0,44	0,18
B42	I.A.	I.A.	26,5	8,69	11,3	6,13
B43	I.A.	I.A.	1,19	1,88	0,92	1,83
B44	I.A.	I.A.	4,87	1,3	0,36	0,24
B45	19911,28	> 24220,76	23,2	16,3	0,19	0,1
B47	I.A.	I.A.	30,8	0,41	1,45	2,81
B48	I.A.	I.A.	1,17	1,44	1,39	8,85
B49	11196,16	> 19067,55	12,5	4,13	1,51	1,53
B50	18821,45	> 24633,33	0,94	0,06	0,74	1,21
B51	I.A.	I.A.	6,7	1,43	0,27	0,21
B52	15879,18	I.A.	32,1	4,04	10,8	5,82
B53	11226,96	I.A.	14,5	2,11	1,39	5,98
B54	13892,21	> 23649,10	4,16	4,57	2,69	0,4
B55	> 20763,76	I.A.	1,7	0,3	0,4	0,41
B56	I.A.	I.A.	1,72	0,57	0,27	0,46
B57	16294,25	> 24186,65	17,3	34,4	2,84	17,5
B58	15373,16	18362,44	2,14	1,67	5,89	0,28
B59	7913,66	11944,61	0,64	0,55	0,17	0,32
B60	12755,95	15815,22	0,45	1,16	2,65	0,33
B61	I.A.	I.A.	9,41	12,3	0,5	0,96
B62	> 24319,48	I.A.	11,5	2,51	2,64	0,2
B63	I.A.	I.A.	0,49	1,14	0,09	6,56
B64	15716,46	> 22248,52	0,29	0,46	0,12	0,37

B65	24500,42	I.A.	7,82	4,75	0,08	0,18
B66	13355,05	I.A.	0,11	0,18	0,35	0,09
B67	21024	19700,26	2,2	1,32	0,13	0,16
B68	10106,29	14586,01	14	19,9	0,07	0,5
B69	I.A.	I.A.	0,32	0,28	0,04	0,01
B70	I.A.	I.A.	2,19	1,37	0,19	0,35
B71	I.A.	I.A.	0,16	0,1	0,03	0,03
B72	I.A.	I.A.	0,03	0,16	0,06	0,95
B73	I.A.	I.A.	1,62	3,87	0,48	0,81
B74	5289,26	5491,06	3,41	0,43	0,13	0,44
B75	7156,54	6752,18	0,94	0,27	0,23	2,26
B76	I.A.	I.A.	0,37	0,52	0,25	0,76
B77	I.A.	I.A.	2,21	1,67	0,59	1,11
B78	I.A.	I.A.				
B79	I.A.	I.A.				
B80	16160,88	19009,7				
B81	16926,27	I.A.	11,7	9,66	0,06	0,58
B83	11344,74	15306,85	11,1/10,1	6,87/5,01	0,25/0,24	2,94/2,65
B84	6848,17	19102,09	50,1/71,4	22/44,8	5,77/6,74	10,6/16,9
B85	I.A.	I.A.	0,8	2,02	0,13	1,26
B86	16480,14	16661,92	12,5	17	0,11	0,27
B87	9923,61	14056,01	1,23	0,18	0,04	0,15
B88	I.A.	I.A.	3,15	2,29	15,2	15,6
B89	I.A.	I.A.	2,24	1,11	0,17	0,4
B90	22817,83	I.A.	10,8	5,78	0,54	0,87
B91	I.A.	I.A.	33,9	44,2	0,24	0,22
B92	22766,57	I.A.	6,38	2,02	0,04	0,19
B93	20918,76	I.A.	12,7	11,5	0,03	0,85
B94	I.A.	I.A.	20	31,1	0,06	0,55
B95	I.A.	I.A.	0,08	0,54	0,03	0,04
B96	20673,15	I.A.	8,33	13,6	0,19	0,79
B97	I.A.	I.A.	13,8	10,8	0,13	0,3
B98	I.A.	I.A.	6,81	6,91	0,72	0,2
B99	I.A.	I.A.	49,5	49,7	2,99	4,91

B100	22360,78	I.A.	1,07	1,36	0,31	0,18
B101	15303,64	19513,25	6,67	2,51	0,25	0,38
B102	21329,46	I.A.	9,83	6,8	0,85	0,71
B103	I.A.	I.A.	28,7	19,5	1,64	1,87
B104	I.A.	I.A.	4,41	2,24	0,14	0,21
B105	I.A.	I.A.	4,32	2,65	0,05	0,11
B106	I.A.	I.A.	0,95	5,01	0,06	0,59
B107	I.A.	I.A.	35,4	18,8	0,33	0,55
B108	I.A.	I.A.	55,7	23,9	0,69	0,43
B109	I.A.	I.A.	60,2	60,4	5,04	10,2
B110	I.A.	I.A.	44,9	32,4	0,51	0,38
B111	I.A.	I.A.	61,7	75,4	5,79	9,45
B112	I.A.	I.A.	66,5	41,8	1,11	1,7
B113	I.A.	I.A.	68,2	69,7	3,11	7,08
B114	I.A.	I.A.	59,3	27,3	43,4	30,7
B115	I.A.	I.A.	70,7	30	11,5	12,8
B116	8454,34	9477,39	11,3	8,66	0,16	0,16
B117	16860,96	21223,72	15,8	4,95	0,22	0,29
B118	I.A.	I.A.	40,4	14,9	0,21	0,37
B119	13134,66	15584,73	2,37	0,7	0,1	0,15
B120	I.A.	I.A.	6,6	2,69	0,15	0,24
C1	24074,63	I.A.	23,2	7,64	0,35	29,3
C10	24302,71	I.A.	29,5	38,8	9,66	22,6
C11	I.A.	I.A.	52,3	83,1	76,1	65,2
C12	I.A.	I.A.	60,4	76,3	90,9	75,1
C13	I.A.	I.A.	64,9	87,9	81,3	82,1
C14	I.A.	I.A.	57,8	78,7	90,3	74,3
C15	I.A.	I.A.	31,7	18,3	22,4	29,3
C16	I.A.	I.A.	26,7	3,26	78,9	8,13
C17	I.A.	I.A.	9,27	10,3	30,9	58,7
C18			0,15	0,2	0,08	0,07
C19			3,48	3,9	8,4	3,59
C2	I.A.	I.A.	18	17,6	0,23	33,9
C20			4,75	10,6	15	15,3

C21	I.A.	I.A.	60,5	12,2	49	64
C23	24144,72	I.A.	12,7	8,52	4,38	15,8
C27	23940,96	I.A.	4,86	1,26	3,74	3,25
C29	I.A.	I.A.	37,5	17	41,9	46,1
C3	16332,93	I.A.	9,29	4,35	8,3	16
C30	I.A.	I.A.	37,6	9,91	5,63	39,8
C31	I.A.	I.A.	38,7	5,84	1,3	53,4
C32	I.A.	I.A.	28,6	14,6	21,4	49,7
C33	23794,36	I.A.	41,1	20,3	65	54,7
C37	I.A.	I.A.	26	0,08	8,58	6,44
C39	I.A.	I.A.	64,7	56,6	53,9	79,7
C4	I.A.	I.A.	49,1	62,1	70,3	96,7
C49	I.A.	I.A.	29,1	2,9	9,17	1,94
C5	I.A.	I.A.	65,6	67,5	63	87,9
C50	I.A.	I.A.	54,5	15,1	33,4	33,8
C53	1900,67	I.A.	62,6	60,2	23,6	63,8
C54	6525	I.A.	99,1	67,6	46,8	77,9
C55	20126,41	I.A.	22,7	22,5	6,6	26,7
C56	I.A.	I.A.	21	10,9	2,02	24,4
C57	23315,89	I.A.	9,54	0,43	3,43	4,2
C58	I.A.	I.A.	17	34,7	27,4	35,7
C59	I.A.	I.A.	3,23	11,5	2,48	0,87
C6	11826,34	15282,48	31,1	8,19	7,86	32,8
C60	I.A.	I.A.	0,25	6,4	0,09	0,05
C61	I.A.	I.A.	0,16	3,4	0,03	0,27
C62	I.A.	I.A.	35,4	8,75	0,74	53
C7	I.A.	I.A.	26,6	27,6	10,4	39,7
C8	I.A.	I.A.	1,66	8,76	1,37	5,88
C9	I.A.	I.A.	0,81	8,24	0,38	3,68
C84	I.A.	I.A.	22,3	4,2	0,28	31,5
C85	6118,7	I.A.	21,3	11,2	0,21	1,61
C86	I.A.	I.A.	43,5	20,2	15	27,3
C87	4046,06	I.A.	14,2	6,85	0,21	12,8
C88	21782,99	I.A.	14,8	5,31	1,91	15,7

C89	I.A.	I.A.	16,5	5,16	0,31	24
C90	I.A.	I.A.	1,54	7,22	1,77	1,77
C91	4207,26	I.A.	88,3	41,8	28,2	67,8
C92	22024,56	I.A.	15,8	3,9	5,09	7,96
C93	I.A.	I.A.	16,3	1,23	6,79	3,12
C94	I.A.	I.A.	52,1	20,7	10,6	63,4
C95	127,32	19590,43	0,28	1,89	0,11	0,44
C96	2962,77	I.A.	6,58	0,76	0,13	0,07
C97	24974,16/236 23,75	I.A.	3,9/3,33	5,97/7,43	12,7/1,61	4,81/6,52
C99	21852,79	I.A.	19,1	4,12	0,26	26,1
C100	I.A.	I.A.	19,8	13,6	18,5	19,1
C102	3977,79	14582,2	6,44	2,73	0,39	0,93
C103	13990,43	I.A.	54,8	30	12,9	34,8
C104	6164,62	I.A.	4,94	0,82	0,09	3,01
C105	3647,32	I.A.	1,99	1,71	0,67	0,19
C106	I.A.	I.A.	28,8	3,54	1,96	19
C107	2161,17	I.A.	16,4	18,2	5,47	23,7
C108	> 23833,72/202 70,19	I.A.	13,1/2,28	3,87/7,05	2,55/1,11	8,71/7,07
C110	1780,7	I.A.	74,3	36	22,2	61,3
C111	I.A.	I.A.	0,64	0,62	0,28	0,86
C112	20655,85	I.A.	3,03	12,6	13,1	23,6
C113	22771,47	I.A.	5,06	14,8	3,66	14,9
C114	I.A.	I.A.	15,2	19,2	0,22	0,67
C115	> 22758,87	I.A.	1,07	2,2	0,66	1,3
C116	I.A.	I.A.	5,51	6,02	6,55	24,8
C117	1132,24	I.A.	7,53	16,5	4,1	9,81
C118	I.A.	I.A.	48,1	33,5	26,9	59,7
C119	I.A.	I.A.	42,4	49,6	23,4	61,3
C120	I.A.	I.A.	38	36,8	51,1	62,8
C121	I.A.	I.A.	52,1	50,2	44,2	64,9
C122	I.A.	I.A.	50,6	52,6	52,2	75,8

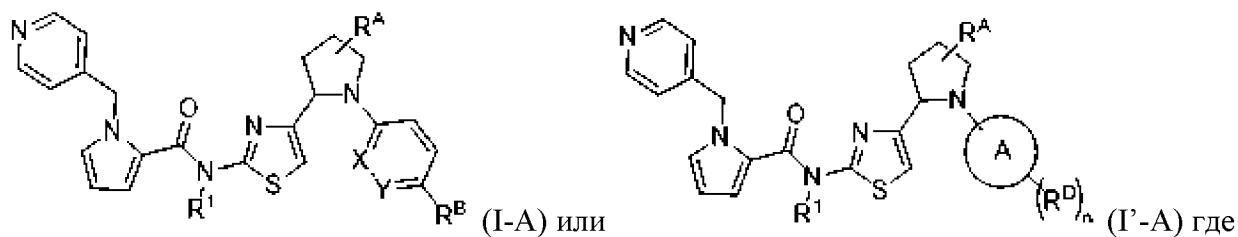
C123	I.A.	I.A.	23,6	6,16	3,11	58,5
D2	> 23879,27	I.A.	2,76	0,39	0,23	5,79
D3	10241,92	> 17792,16	0,46	0,26	0,09	0,24
D4	I.A.	I.A.	29,8	1,86	1,35	5,39
D5	18898,56	> 24698,72	0,54	0,16	0,17	0,18
D6	8675,14	12342,16	0,09	0,06	0,04	0,03
D7	I.A.	I.A.	0,56	2,55	0,07	0,04
E1	23854,73	I.A.	0,33	0,33	0,53	0,57
E10	I.A.	I.A.	0,46	0,39	0,06	0,37
E11	I.A.	I.A.	0,36	2,06	1,33	0,97
E12	I.A.	I.A.	0,23	0,83	0,19	0,45
E13	5905,34	I.A.	1,95	10,1	0,67	5,08
E14	I.A.	I.A.	0,1	0,11	0,11	0,2
E15	I.A.	I.A.	0,54	0,53	0,11	0,91
E16	I.A.	I.A.	37	51,2	0,72	1,56
E17	I.A.	I.A.	35,8	27,8	18,1	35,6
E18	I.A.	I.A.	33,5	19,4	0,27	0,2
E2	7338,32	I.A.	28,6	35,4	13,5	17,5
E20	24593,76	23271,91	0,82	0,14	0,62	0,96
E21	15618,91	23684,91	0,02	0,1	0,23	0,8
E22	11948,19	I.A.	1,4	0,79	0,58	11,5
E23	18033,22	I.A.	6,17	4,14	2,07	3
E26	761,86	I.A.				
E3	I.A.	I.A.	2,41	0,35	0,6	0,35
E30	I.A.	I.A.	26,4	37,7	9,96	20,8
E31	8897,49	7854,61	38,3	21,2	0,25	2,06
E32	24907,91	I.A.	3,3	0,79	0,09	0,21
E33	I.A.	I.A.	2,58	0,18	0,1	1,6
E34	19596,75	7916,29	0,06	0,26	3,44	0,19
E35	8641,35	18212,52	0,08	1,2	0,7	0,41
E36	I.A.	13845,23	27,8	1,49	0,83	1,63
E37	I.A.	I.A.	0,18	0,34	0,08	0,08
E38	23787,9	22997,79	0,25	0,33	0,13	0,1
E39	8425,5	13879,56	0,23	1,17	0,19	0,34

E4	I.A.	I.A.	0,27	0,19	0,14	0,12
E40	6725,83	I.A.	2,75	1,43	0,1	0,43
E41	7744,88	14444,39	0,41	0,61	0,34	0,33
E42	17348,22	I.A.	0,18	0,38	0,26	0,09
E43	16734,57	20323,22	0,5	0,9	0,35	0,28
E44	22892,41	I.A.	0,24	0,72	0,59	0,5
E45	17252,87	14283,69	2,25	1,2	0,23	0,19
E46	3650,74	I.A.	22,1	1,85	0,6	7,36
E47	10374,58	13889,33	0,55	2,13	5,23	0,57
E48	I.A.	I.A.	2,74	0,45	0,12	0,93
E49			1,59	1,92	0,09	0,09
E5	8089,21	19631,02	16,7	46,1	2,47	5,77
E50	I.A.	I.A.	0,23	0,64	0,08	0,06
E51	I.A.	I.A.	0,08	0,98	0,06	0,01
E52	I.A.	I.A.	1,28	9,09	0,32	0,44
E53	I.A.	I.A.	5	5,58	2,89	7,99
E54			1,05	6,61	0,17	0,37
E56	21506,49	I.A.				
E57	6896,97	9509,66				
E58	I.A.	I.A.	8,68	1,33	7,34	26,7
E59	15212,64	I.A.	0,39	0,83	0,56	0,22
E6	24174,45	I.A.	1,82	0,75	0,57	0,67
E60	23632,13	I.A.	6,59	2,04	0,19	1,3
E7	I.A.	I.A.	0,38	0,28	0,23	0,1
E8	I.A.	I.A.	0,6	2,86	0,02	0,01
E9	I.A.	I.A.	19	4,69	2,42	0,86
E62	125,64	I.A.	1,51	15,4	0,19	0,69
E63	2972,03	I.A.	0,72	0,23	0,32	0,02
E64	3102,23	I.A.	0,21	0,16	7,11	6,7
E65	142,18	I.A.	0,33	2,87	0,13	0,33

I.A. обозначает IC50 >25000

Варианты реализации

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (I-A) или (I'-A):



R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;
 каждый из X и Y независимо представляет собой N или CR^C ;
 кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома азота;

R^A представляет собой H, C_{1-6} алкил, OR^N , $N(R^N)_2$, OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N ;

R^B представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкилен- C_{1-3} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, галоген, C_{3-6} циклоалкил, CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, NO_2 , C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, Het или OHet,

Het представляет собой ароматический или неароматический 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и Het необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, оксо, $C(O)R^N$ и SO_2R^N ;

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

каждый R^C независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил;

n равняется 0, 1 или 2;

каждый R^D , если присутствует, независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил; и

каждый R^N независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил,

при условии, что когда R^1 представляет собой H, каждый из X и Y представляет собой CR^C , и по меньшей мере один R^C представляет собой F, тогда R^B отличается от F.

2. Соединение или соль согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

3. Соединение или соль согласно варианту реализации 1 или 2, отличающееся тем, что R^A представляет собой H.

4. Соединение или соль согласно варианту реализации 1 или 2, отличающееся тем, что R^A представляет собой OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N .

5. Соединение или соль согласно варианту реализации 1 или 2, отличающееся тем, что R^A представляет собой OR^N или $N(R^N)_2$.

6. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-5, отличающееся тем, что X представляет собой N.

7. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-5, отличающееся тем, что X представляет собой CR^C .

8. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-7, отличающееся тем, что Y представляет собой N.

9. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-7, отличающееся тем, что Y представляет собой CR^C .

10. Соединение или соль согласно варианту реализации 7 или 9, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^C представляет собой H.

11. Соединение или соль согласно варианту реализации 10, отличающееся тем, что каждый R^C представляет собой H.

12. Соединение или соль согласно варианту реализации 7, 9 или 10, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^C представляет собой галоген.

13. Соединение или соль согласно варианту реализации 12, отличающееся тем, что R^C представляет собой фтор.

14. Соединение или соль согласно варианту реализации 7, 9, 10, 12 или 13, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^C представляет собой C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил.

15. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-14, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-6} алкил.

16. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-14, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил или галоген.

17. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-14, отличающееся тем, что R^B представляет собой CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$ или C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$.

18. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-14, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{3-6} циклоалкил, Het или OHet.

19. Соединение или соль согласно варианту реализации 18, отличающееся тем, что Het представляет собой ароматический 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома.

20. Соединение или соль согласно варианту реализации 19, отличающееся тем, что Het представляет собой имидазол или оксазол.

21. Соединение или соль согласно варианту реализации 18, отличающееся тем, что Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома.

22. Соединение или соль согласно варианту реализации 21, отличающееся тем, что Het представляет собой тетрагидропиран, пиперидин, морфолин, тетрагидрофуран, пирролидин или оксетанил.

23. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 18-22, отличающееся тем, что Het является незамещенным.

24. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 18-22, отличающееся тем, что Het является замещенным.

25. Соединение или соль согласно варианту реализации 24, отличающееся тем, что Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл и замещен оксо.

26. Соединение или соль согласно варианту реализации 24, отличающееся тем, что Het замещен C_{1-6} алкилом.

27. Соединение или соль согласно варианту реализации 24, отличающееся тем, что Het замещен C_{1-6} алкокси.

28. Соединение или соль согласно варианту реализации 24, отличающееся тем, что Het замещен $C(O)R^N$ или SO_2R^N .

29. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-5, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пиримидинил.

30. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-5, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пиазинил.

31. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-5, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пирадазинил.

32. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-5 и 29-31, отличающееся тем, что n равняется 0.

33. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-5 и 29-31, отличающееся тем, что n равняется 1.

34. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-5 и 29-31, отличающееся тем, что n равняется 2.

35. Соединение или соль согласно варианту реализации 33 или 34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^D представляет собой галоген.

36. Соединение или соль согласно варианту реализации 35, отличающееся тем, что R^D представляет собой фтор.

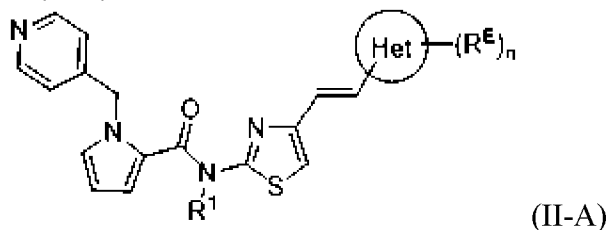
37. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 33-36, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^D представляет собой C_{1-6} алкокси.

38. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 33-37, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^D представляет собой C_{1-6} алкил.

39. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-38, отличающееся тем, что каждый R^N независимо представляет собой H или метил.

40. Соединение или соль согласно варианту реализации 1, имеющее структуру, представленную в таблице A.

41. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (II-A):



где R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

Het представляет собой оксазол, имидазол, диазинил, пиразол, изоксазол, морфолин, тетрагидрохиолин, оксазолидинон, пиперидинон или дигидрооксазол;

n равняется 0, 1 или 2; и

каждый R^E , если присутствует, независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, фенил, $C(O)N(R^N)_2$, CN, C_{0-6} алкилен- OR^N , C_{0-6} алкилен- $N(R^N)_2$, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил или CO_2R^N ;

при этом когда R^E представляет собой фенил, он необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, CO_2R^N , $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N ; и

каждый R^N независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил,

при условии, что когда Het представляет собой диазинил, n равняется 1 или 2.

42. Соединение или соль согласно варианту реализации 41, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

43. Соединение или соль согласно варианту реализации 41 или 42, отличающееся тем, что Het представляет собой оксазол.

44. Соединение или соль согласно варианту реализации 41 или 42, отличающееся тем, что Het представляет собой имидазол.

45. Соединение или соль согласно варианту реализации 41 или 42, отличающееся тем, что Het представляет собой диазинил.

46. Соединение или соль согласно варианту реализации 41 или 42, отличающееся тем, что Het представляет собой изоксазол, морфолин, тетрагидрохиолин, оксазолидинон, пиперидинон или дигидрооксазол.

47. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 41-46, отличающееся тем, что n равняется 0.

48. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 41-46, отличающееся тем, что n равняется 1.

49. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 41-46, отличающееся тем, что n представляет собой 2.

50. Соединение или соль согласно варианту реализации 48 или 49, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой галоген.

51. Соединение или соль согласно варианту реализации 50, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой фтор.

52. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 48-51, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{1-6} алкил или $C(O)N(R^N)_2$.

53. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 48-52, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{0-6} алкилен- OR^N или C_{0-6} алкилен- $N(R^N)_2$.

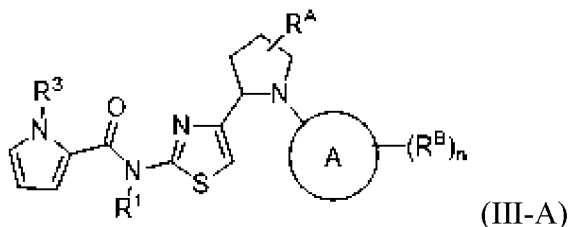
54. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 48-53, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой фенил.

55. Соединение или соль согласно варианту реализации 54, отличающееся тем, что указанный фенил является незамещенным.

56. Соединение или соль согласно варианту реализации 54, отличающееся тем, что указанный фенил замещен 1 заместителем, выбранным из галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N .

57. Соединение или соль согласно варианту реализации 41, имеющее структуру, представленную в таблице В.

58. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (III):



где R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

R^A представляет собой H, C_{1-6} алкил, OR^N , $N(R^N)_2$, OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N ;

n равняется 0, 1 или 2;

кольцо A представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых атома азота;

каждый R^B , если присутствует, независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкилен- C_{1-3} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, галоген, C_{3-6} циклоалкил, CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, $N(R^N)_2$, NO_2 , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, Het или OHet;

Het представляет собой ароматический или неароматический 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S;

Het необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, оксо, $C(O)R^N$ и SO_2R^N ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен-X, C_{2-6} алкенилен-X или C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен-X, и указанный алкилен необязательно замещен OR^N ;

X представляет собой H, OC_{1-3} алкил, $C\equiv CR^N$, CN, CO_2R^N , $CON(R^N)_2$ или Ag,

Ag представляет собой 3-10-членное ароматическое или неароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, при условии, что когда Ag представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, оно содержит 0 или 2-4 кольцевых гетероатома,

Ag необязательно замещен C_{1-3} алкилом, C_{0-2} алкилен-CN, $CON(R^N)_2$, тетразолом, оксазолом или 1-2 галогенами; и

каждый R^N независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

59. Соединение или соль согласно варианту реализации 58, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

60. Соединение или соль согласно варианту реализации 58 или 59, отличающееся тем, что R^A представляет собой H.

61. Соединение или соль согласно варианту реализации 58 или 59, отличающееся тем, что R^A представляет собой OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N .

62. Соединение или соль согласно варианту реализации 58 или 59, отличающееся тем, что R^A представляет собой OR^N или $N(R^N)_2$.

63. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 58-62, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой фенил.

64. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 58-62, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых атома азота.

65. Соединение или соль согласно варианту реализации 64, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой пиридил.

66. Соединение или соль согласно варианту реализации 64, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой диазинил.

67. Соединение или соль согласно варианту реализации 66, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой пиримидинил.

68. Соединение или соль согласно варианту реализации 66, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой пиразинил.

69. Соединение или соль согласно варианту реализации 66, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой пирадазинил.

70. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 58-69, отличающееся тем, что n равняется 0.

71. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 58-69, отличающееся тем, что n равняется 1.

72. Соединение или соль согласно варианту реализации 71, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-6} алкил.

73. Соединение или соль согласно варианту реализации 71, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил или галоген.

74. Соединение или соль согласно варианту реализации 71, отличающееся тем, что R^B представляет собой CO_2R^N , $N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$ или C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$.

75. Соединение или соль согласно варианту реализации 71, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{3-6} циклоалкил, Het или OHet.

76. Соединение или соль согласно варианту реализации 75, отличающееся тем, что Het представляет собой ароматический 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома.

77. Соединение или соль согласно варианту реализации 75, отличающееся тем, что Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома.

78. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 75-77, отличающееся тем, что Het является незамещенным.

79. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 75-77, отличающееся тем, что Het является замещенным.

80. Соединение или соль согласно варианту реализации 79, отличающееся тем, что Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл и замещен оксо.

81. Соединение или соль согласно варианту реализации 79, отличающееся тем, что Het замещен C_{1-6} алкилом.

82. Соединение или соль согласно варианту реализации 79, отличающееся тем, что Het замещен C_{1-6} алкокси.

83. Соединение или соль согласно варианту реализации 79, отличающееся тем, что Het замещен $C(O)R^N$ или SO_2R^N .

84. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 58-83, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен-X.

85. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 58-83, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{2-6} алкенилен-X или C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен-X.

86. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 58-85, отличающееся тем, что X представляет собой H, OC_{1-3} алкил, CN, CO_2R^N или $CON(R^N)_2$.

87. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 58-85, отличающееся тем, что X представляет собой $C\equiv CR^N$.

88. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 58-85, отличающееся тем, что X представляет собой Ar.

89. Соединение или соль согласно варианту реализации 88, отличающееся тем, что Ar представляет собой 3-10-членное неароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

90. Соединение или соль согласно варианту реализации 88, отличающееся тем, что Ar представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

91. Соединение или соль согласно варианту реализации 90, отличающееся тем, что Ar представляет собой фенил.

92. Соединение или соль согласно варианту реализации 90, отличающееся тем, что Ar представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

93. Соединение или соль согласно варианту реализации 90, отличающееся тем, что Ar представляет собой 5 или 7-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

94. Соединение или соль согласно варианту реализации 90, отличающееся тем, что Ar представляет собой 6-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 2-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

95. Соединение или соль согласно варианту реализации 90, отличающееся тем, что Ar представляет собой фенил, тетрагидропиран, дигидропиран, тетрагидрофуран, C_3 .

6циклоалкил, тетразол, триазол, оксазол, тетрагидрохиолин, N-метил-тетрагидроизохиолин, тетрагидротиопиранил-диоксид, пиридинон, пиперидион или оксетанил.

96. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 90-95, отличающееся тем, что Ag является незамещенным.

97. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 90-95, отличающееся тем, что Ag является замещенным.

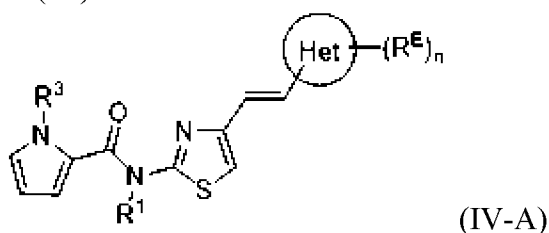
98. Соединение или соль согласно варианту реализации 97, отличающееся тем, что Ag замещен C₁₋₃алкилом, C₀₋₂алкилен-CN или CON(R^N)₂.

99. Соединение или соль согласно варианту реализации 97 или 98, отличающееся тем, что Ag замещен 1 или 2 галогенами.

100. Соединение или соль согласно варианту реализации 99, отличающееся тем, что указанный галоген представляет собой фтор.

101. Соединение или соль согласно варианту реализации 58, имеющее структуру, представленную в таблице С.

102. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (IV):



где

R¹ представляет собой H, C₁₋₃алкил или SO₂C₁₋₆алкил;

Het представляет собой 3-10-членный ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S;

n равняется 0, 1 или 2; и

каждый R^E, если присутствует, независимо представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, фенил, C(O)N(R^N)₂, CN, C₀₋₆алкилен-OR^N, C₀₋₆алкилен-N(R^N)₂, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₆циклоалкил или CO₂R^N;

при этом когда R^E представляет собой фенил, он необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, CN, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, CO₂R^N, CON(R^N)₂, N(R^N)COR^N и OR^N;

R³ представляет собой C₁₋₆алкилен-X, C₂₋₆алкенилен-X или C₀₋₂алкилен-C₃₋₆карбоцикл-C₀₋₂алкилен-X;

X представляет собой H, OC₁₋₃алкил, C≡CR^N; CN, CO₂R^N; CON(R^N)₂ или Ag,

Ag представляет собой 3-10-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, при условии, что когда Ag представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, оно содержит 0 или 2-4 кольцевых гетероатома;

Ag необязательно замещен C_{1-3} -алкилом, C_{0-2} -алкилен-CN, $CON(R^N)_2$, тетразолом, оксазолом или 1-2 галогенами; и

каждый R^N независимо представляет собой H или C_{1-6} -алкил.

103. Соединение или соль согласно варианту реализации 102, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

104. Соединение или соль согласно варианту реализации 102 или 103, отличающееся тем, что Het представляет собой 3-10-членный неароматический гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

105. Соединение или соль согласно варианту реализации 104, отличающееся тем, что Het представляет собой тетрагидропиран.

106. Соединение или соль согласно варианту реализации 102 или 103, отличающееся тем, что Het представляет собой 5-10-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

107. Соединение или соль согласно варианту реализации 106, отличающееся тем, что оксазол.

108. Соединение или соль согласно варианту реализации 106, отличающееся тем, что Het представляет собой имидазол.

109. Соединение или соль согласно варианту реализации 106, отличающееся тем, что Het представляет собой диазинил.

110. Соединение или соль согласно варианту реализации 109, отличающееся тем, что указанный диазинил представляет собой пиримидинил.

111. Соединение или соль согласно варианту реализации 109, отличающееся тем, что указанный диазинил представляет собой пиразинил.

112. Соединение или соль согласно варианту реализации 109, отличающееся тем, что указанный диазинил представляет собой пирадазинил.

113. Соединение или соль согласно варианту реализации 102 или 103, отличающееся тем, что Het представляет собой изоксазол, морфолин, тетрагидрохиолин, оксазолидинон, пиперидинон или дигидрооксазол.

114. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 102-113, отличающееся тем, что n равняется 0.

115. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 102-113, отличающееся тем, что n равняется 1.

116. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 102-113, отличающееся тем, что n равняется 2.

117. Соединение или соль согласно варианту реализации 115 или 116, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой галоген.

118. Соединение или соль согласно варианту реализации 117, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой фтор.

119. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 115-118, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{1-6} алкил или $C(O)N(R^N)_2$.

120. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 115-119, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{0-6} алкилен- OR^N или C_{0-6} алкилен- $N(R^N)_2$.

121. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 115-120, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой фенил.

122. Соединение или соль согласно варианту реализации 121, отличающееся тем, что указанный фенил является незамещенным.

123. Соединение или соль согласно варианту реализации 121, отличающееся тем, что указанный фенил замещен 1 заместителем, выбранным из галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N .

124. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 102-123, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен- X .

125. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 102-123, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{2-6} алкенилен- X или C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен- X .

126. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 102-125, отличающееся тем, что X представляет собой H , OC_{1-3} алкил, CN , CO_2R^N или $CON(R^N)_2$.

127. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 102-125, отличающееся тем, что X представляет собой $C\equiv CR^N$.

128. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 102-125, отличающееся тем, что X представляет собой Ar .

129. Соединение или соль согласно варианту реализации 128, отличающееся тем, что Ar представляет собой 3-10-членное неароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и S .

130. Соединение или соль согласно варианту реализации 128, отличающееся тем, что Ar представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и S .

131. Соединение или соль согласно варианту реализации 128, отличающееся тем, что Ar представляет собой фенил.

132. Соединение или соль согласно варианту реализации 128, отличающееся тем, что Ar представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и S .

133. Соединение или соль согласно варианту реализации 132, отличающееся тем, что Ar представляет собой 5- или 7-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и S .

134. Соединение или соль согласно варианту реализации 132, отличающееся тем, что Ag представляет собой 6-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 2-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

135. Соединение или соль согласно варианту реализации 128, отличающееся тем, что Ag представляет собой фенил, тетрагидропиран, дигидропиран, тетрагидрофуран, C₃-циклоалкил, тетразол, триазол, оксазол, тетрагидрохинолин, N-метил-тетрагидроизохинолин, тетрагидротииопиранил-диоксид, пиридинос, пиперидинос или оксетанил.

136. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 128-135, отличающееся тем, что Ag является незамещенным.

137. Соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 128-135, отличающееся тем, что Ag является замещенным.

138. Соединение или соль согласно варианту реализации 137, отличающееся тем, что Ag замещен C₁₋₃алкилом, C₀₋₂алкилен-CN или CON(R^N)₂.

139. Соединение или соль согласно варианту реализации 137 или 138, отличающееся тем, что Ag замещен 1 или 2 галогенами.

140. Соединение или соль согласно варианту реализации 139, отличающееся тем, что указанный галоген представляет собой фтор.

141. Соединение или соль согласно варианту реализации 102, имеющее структуру, представленную в таблице D.

142. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное в таблице E.

143. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль согласно любому из вариантов реализации 1-142 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

144. Способ ингибирования секреции белка в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением или солью согласно любому из вариантов реализации 1-142 или композицией согласно варианту реализации 143 в количестве, эффективном для ингибирования секреции.

145. Способ согласно варианту реализации 144, отличающийся тем, что указанный белок представляет собой белок контрольной точки.

146. Способ согласно варианту реализации 144, отличающийся тем, что указанный белок представляет собой белок клеточной поверхности, белок, ассоциированный с эндоплазматическим ретикуломом, или секретируемый белок, участвующий в регуляции противоопухолевого иммунного ответа.

147. Способ согласно варианту реализации 144, отличающийся тем, что указанный белок представляет собой по меньшей мере один из PD-1, PD-L1, TIM-1, LAG-3, CTLA4, BTLA, OX-40, B7H1, B7H4, CD137, CD47, CD96, CD73, CD40, VISTA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF β и их комбинаций.

148. Способ согласно варианту реализации 144, отличающийся тем, что указанный белок выбран из группы, состоящей из HER3, ФНО- α , IL2 и PD1.

149. Способ согласно любому из вариантов реализации 144-148, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт включает введение соединения или композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

150. Способ лечения воспаления у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли согласно любому из вариантов реализации 1-142 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 143.

151. Способ лечения ракового заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли согласно любому из вариантов реализации 1-142 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 143.

152. Способ согласно варианту реализации 151, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой меланому, множественную миелому, рак предстательной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, плоскоклеточную карциному, лейкоз, лимфому, нейроэндокринную опухоль, рак мочевого пузыря или колоректальный рак.

153. Способ согласно варианту реализации 151, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака легкого, рака мочевого пузыря, колоректального рака и множественной миеломы.

154. Способ согласно варианту реализации 151, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой немелкоклеточную карциному легкого, плоскоклеточную карциному, лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лимфому, NPM/ALK-трансформированную анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, нейроэндокринные опухоли, рак молочной железы, мантийноклеточную лимфому, почечно-клеточную карциному, рабдомиосаркому, рак яичника, рак эндометрия, мелкоклеточную карциному, аденокарциному, карциному желудка, гепатоцеллюлярную карциному, рак поджелудочной железы, карциному щитовидной железы, анапластическую крупноклеточную лимфому, гемангиому или рак головы и шеи.

155. Способ согласно варианту реализации 151, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой солидную опухоль.

156. Способ согласно варианту реализации 151, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному, карциному желудка или рак поджелудочной железы.

157. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли согласно любому из вариантов реализации 1-142 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 143.

158. Способ согласно варианту реализации 157, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой псориаз, дерматит, системную склеродермию, склероз, болезнь Крона, язвенный колит; респираторный дистресс-синдром, менингит; энцефалит; увеит; колит; гломерулонефрит; экзему, астму, хроническое воспаление; атеросклероз; дефицит адгезии лейкоцитов; ревматоидный артрит; системную красную волчанку (СКВ); сахарный диабет; рассеянный склероз; синдром Рейно; аутоиммунный тиреоидит; аллергический энцефаломиелит; синдром Шегрена; юношеский диабет; туберкулез, саркоидоз, полимиозит, гранулематоз и васкулит; пернициозную анемию (болезнь Аддисона); заболевания, сопровождающиеся диapedезом лейкоцитов; воспалительное расстройство центральной нервной системы (ЦНС); синдром полиорганной недостаточности; гемолитическую анемию; миастению гравис; заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело; заболевание с образованием антител к базальной мембране клубочков; антифосфолипидный синдром; аллергический неврит; болезнь Грейвса; миастенический синдром Ламберта-Итона; буллезный пемфигоид; пузырчатку; аутоиммунные полиэндокринопатии; болезнь Рейтера; синдром мышечной скованности; болезнь Бехчета; гигантоклеточный артериит; иммунокомплексный нефрит; IgA-нефропатию; полинейропатии, ассоциированные с IgM; иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) или аутоиммунную тромбоцитопению.

159. Способ лечения иммунозависимого заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли согласно любому из вариантов реализации 1-142 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 143.

160. Способ согласно варианту реализации 159, отличающийся тем, что указанное иммунозависимое заболевание представляет собой ревматоидный артрит, волчанку, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз или болезнь Крона.

161. Способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли согласно любому из вариантов реализации 1-142 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 143.

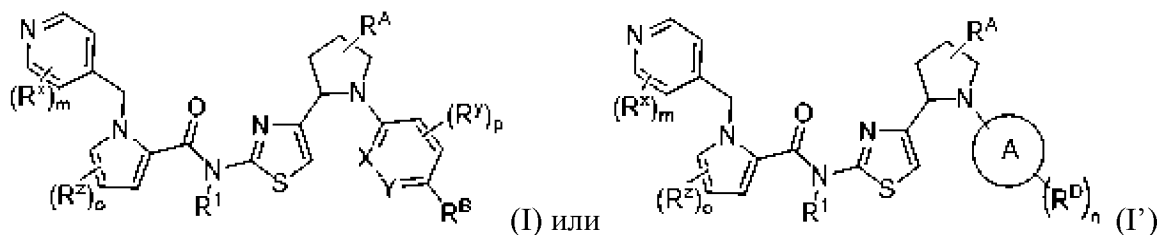
162. Способ согласно варианту реализации 161, отличающийся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

163. Способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли согласно любому из вариантов реализации 1-142 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 143.

164. Способ согласно варианту реализации 163, отличающийся тем, что указанное воспалительное заболевание представляет собой бронхит, конъюнктивит, миокардит, панкреатит, хронический холецистит, бронхоэктаз, стеноз аортального клапана, рестеноз, псориаз или артрит.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (I) или (I'):



где R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

каждый из X и Y независимо представляет собой N или CR^C ;

кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома азота;

R^A представляет собой H, C_{1-6} алкил, OR^N , $N(R^N)_2$, OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N ;

R^B представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкилен- C_{1-3} алкокси, $O-C_{1-3}$ алкилен- C_{1-3} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $O-C_{1-6}$ гидроксиалкил, галоген, C_{0-3} алкилен- CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)_2$, NO_2 , C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)SO_2R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)OR^N$, C_{0-3} алкилен- $OC(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен-Het, C_{0-3} алкилен-OHet, C_{0-3} алкилен- $NHCO_2$ Het, C_{0-3} алкилен- $OC(O)$ Het, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)$ Het или C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)$ Het, или

если (1) m равняется 1 или 2;

(2) по меньшей мере один из X и Y представляет собой N,

(3) по меньшей мере один R^C отличается от H, или

(4) по меньшей мере один из o и p равняется 1,

тогда R^B может представлять собой H; или

если Y представляет собой CR^C , тогда R^C и R^B могут объединяться с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного конденсированного кольца, содержащего 0-2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и C_{1-6} алкила;

Het представляет собой ароматическое или неароматическое 4-7-членное кольцо, содержащее 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и Het необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, OR^N , оксо, $C(O)R^N$, $C(O)C_{3-6}$ циклоалкила, $C(O)N(R^N)_2$, SOR^N , SO_2R^N и $SO_2N(R^N)_2$;

каждый R^C независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкокси, $N(R^N)_2$, CN, Het или C_{1-6} алкил;

n равняется 0, 1 или 2;

каждый R^D , если присутствует, независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил;

m равняется 0, 1 или 2;
каждый R^x , если присутствует, независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

p равняется 0 или 1;

R^y , если присутствует, представляет собой C_{1-6} алкил или галоген;

o равняется 0 или 1;

R^z , если присутствует, представляет собой CN, галоген, $C(O)N(R^N)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил; и

каждый R^N независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил,

при условии, что когда каждый из m , p и o равняется 0, R^1 представляет собой H, каждый из X и Y представляет собой CR^C , и по меньшей мере один R^C представляет собой F, тогда R^B отличается от F.

2. Соединение или соль по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

3. Соединение или соль по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^A представляет собой H.

4. Соединение или соль по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^A представляет собой OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N .

5. Соединение или соль по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^A представляет собой OR^N или $N(R^N)_2$.

6. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что X представляет собой N.

7. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что X представляет собой CR^C .

8. Соединение или соль по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что Y представляет собой N.

9. Соединение или соль по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что Y представляет собой CR^C .

10. Соединение или соль по п. 9, отличающееся тем, что R^C и R^B объединяются с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного конденсированного кольца, содержащего 0-1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S, и необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и C_{1-6} алкила.

11. Соединение или соль по п. 7 или 9, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^C представляет собой H.

12. Соединение или соль по п. 11, отличающееся тем, что каждый R^C представляет собой H.

13. Соединение или соль по п. 7, 9 или 11, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^C представляет собой галоген.

14. Соединение или соль по п. 13, отличающееся тем, что R^C представляет собой фтор.

15. Соединение или соль по п. 7, 9, 11, 13 или 14, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^C представляет собой C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил.

16. Соединение или соль по п. 7, 9, 11 или 13-15, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^C представляет собой $N(R^N)_2$, CN или Het.

17. Соединение или соль по любому из пп. 1-9 и 11-16, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкилен- C_{1-3} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, галоген, C_{3-6} циклоалкил, CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, NO_2 , C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, Het или OHet.

18. Соединение или соль по любому из пп. 1-9 и 11-16, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)OR^N$ или C_{1-6} галогеналкил.

19. Соединение или соль по любому из пп. 1-9 и 11-16, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил или галоген.

20. Соединение или соль по любому из пп. 1-9 и 11-16, отличающееся тем, что R^B представляет собой CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$ или C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$.

21. Соединение или соль по любому из пп. 1-9 и 11-16, отличающееся тем, что R^B представляет собой Het или OHet, и Het представляет собой незамещенный C_{3-6} циклоалкил или ароматический или неароматический 4-7-членный гетероцикл с 1-3 кольцевыми гетероатомами, замещенный 1 заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, $O-C_{1-6}$ алкила, оксо, $C(O)C_{1-6}$ алкила и SO_2C_{1-6} алкила.

22. Соединение или соль по любому из пп. 1-9 и 11-16, отличающееся тем, что R^B представляет собой $O-C_{1-3}$ алкилен- C_{1-3} алкокси, $O-C_{1-6}$ гидроксиалкил, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)_2$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)SO_2R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)OR^N$, C_{1-3} алкилен-Het, NH-Het, $NHC(O)Het$ или $NHC(O)OHet$.

23. Соединение или соль по п. 21 или 22, отличающееся тем, что Het представляет собой ароматический 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома.

24. Соединение или соль по п. 23, отличающееся тем, что Het представляет собой имидазол или оксазол.

25. Соединение или соль по п. 21 или 22, отличающееся тем, что Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома.

26. Соединение или соль по п. 25, отличающееся тем, что Het представляет собой тетрагидропиран, пиперидин, морфолин, тетрагидрофуран, пирролидин или оксетанил.

27. Соединение или соль по любому из пп. 21-26, отличающееся тем, что Het является незамещенным.

28. Соединение или соль по любому из пп. 21-26, отличающееся тем, что Het является замещенным.

29. Соединение или соль по п. 28, отличающееся тем, что Het является монозамещенным.

30. Соединение или соль по п. 28, отличающееся тем, что Het является дизамещенным.

31. Соединение или соль по любому из пп. 28-30, отличающееся тем, что Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл и замещен оксо.

32. Соединение или соль по любому из пп. 28-31, отличающееся тем, что Het замещен C_{1-6} алкилом.

33. Соединение или соль по любому из пп. 28-32, отличающееся тем, что Het замещен C_{1-6} алкокси.

34. Соединение или соль по любому из пп. 28-33, отличающееся тем, что Het замещен $C(O)R^N$ или SO_2R^N .

35. Соединение или соль по любому из пп. 28-34, отличающееся тем, что Het замещен галогеном.

36. Соединение или соль по любому из пп. 28-35, отличающееся тем, что

37. Соединение или соль по любому из пп. 28-35, отличающееся тем, что $C(O)N(R^N)_2$.

38. Соединение или соль по любому из пп. 1-9 и 11-15, отличающееся тем, что R^B представляет собой H.

39. Соединение или соль по любому из пп. 1-38, отличающееся тем, что m равняется 1, и R^x находится в положении 2 пиридина.

40. Соединение или соль по п. 1-38, отличающееся тем, что m равняется 2, необязательно когда один R^x находится в положении 2, а другой R^x находится в положении 6 пиридина.

41. Соединение или соль по п. 39 или 40, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^x представляет собой галоген или метил.

42. Соединение или соль по п. 41, отличающееся тем, что галоген представляет собой фтор.

43. Соединение или соль по любому из пп. 38-42, отличающееся тем, что X представляет собой N.

44. Соединение или соль по любому из пп. 38-43, отличающееся тем, что Y представляет собой N.

45. Соединение или соль по любому из пп. 38-44, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^C представляет собой галоген, C_{1-6} алкокси, $N(R^N)_2$, CN, Het или C_{1-6} алкил.

46. Соединение или соль по п. 45, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^C представляет собой галоген, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил.

47. Соединение или соль по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что o равняется 1, и R^z находится в *мета*-положении по отношению к кольцевому атому азота.

48. Соединение или соль по п. 47, отличающееся тем, что R^z представляет собой CN, фтор или метил.

49. Соединение или соль по любому из пп. 1-48, отличающееся тем, что p равняется 1.

50. Соединение или соль по п. 49, отличающееся тем, что R^y представляет собой метил или фтор.

51. Соединение или соль по любому из пп. 1, 17-37, 47 и 48, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H, каждый из X и Y представляет собой CH, R^A представляет собой H, m равняется 1, R^x представляет собой фтор в положении 2 пиридина, и p равняется 0.

52. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пиримидинил.

53. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пиразинил.

54. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пирадазинил.

55. Соединение или соль по любому из пп. 1-5 и 52-54, отличающееся тем, что n равняется 0.

56. Соединение или соль по любому из пп. 1-5 и 52-54, отличающееся тем, что n равняется 1.

57. Соединение или соль по любому из пп. 1-5 и 52-54, отличающееся тем, что n равняется 2.

58. Соединение или соль по п. 56 или 57, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^D представляет собой галоген.

59. Соединение или соль по п. 58, отличающееся тем, что R^D представляет собой фтор.

60. Соединение или соль по любому из пп. 56-59, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^D представляет собой C_{1-6} алкокси.

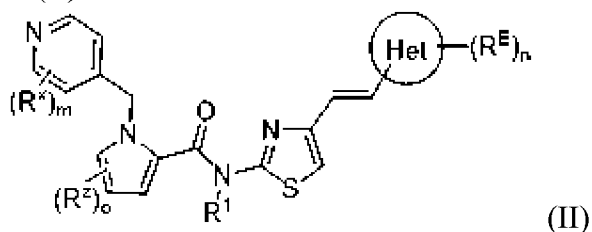
61. Соединение или соль по любому из пп. 56-60, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^D представляет собой C_{1-6} алкил.

62. Соединение или соль по любому из пп. 1-61, отличающееся тем, что каждый R^N независимо представляет собой H или метил.

63. Соединение или соль по любому из пп. 1-61, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^N представляет собой C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил.

64. Соединение или соль по п. 1, имеющее структуру, представленную в таблице А.

65. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (II):



где R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

Het представляет собой оксазол, имидазол, пиразол, изоксазол, морфолин, тетрагидрохинолин, оксазолидинон, пиперидинон, дигидрооксазол, пиразин, пиримидин, имидазо[1,2-*a*]пиридин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-*a*]пиридин, пиридин-2(1*H*)-он, 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол или хинолин, или

когда по меньшей мере один из *n* и *m* равняется 1 или 2, Het может представлять собой пиридин, и когда *n* равняется 1 или 2, Het может представлять собой диазинил;

n равняется 0, 1 или 2;

каждый R^E, если присутствует, независимо представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₀₋₆алкилен-C(O)N(R^N)₂, C₀₋₆алкилен-N(R^N)C(O)R^N, C₀₋₆алкилен-CN, C₀₋₆алкилен-OR^N, C₀₋₆алкилен-N(R^N)₂, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₀₋₆алкилен-CO₂R^N или C₀₋₆алкилен-[C(O)]₀₋₁-3-6-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

при этом когда R^E включает 3-6-членное кольцо, оно необязательно замещено 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, CN, C₁₋₆галогеналкила, CO₂R^N, C(O)R^N, CON(R^N)₂, N(R^N)COR^N и OR^N;

m равняется 0, 1 или 2;

каждый R^x, если присутствует, независимо представляет собой галоген или C₁₋₆алкил;

o равняется 0 или 1;

R^z, если присутствует, представляет собой CN, галоген, C(O)N(R^N)₂, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил или C₁₋₆галогеналкил; и

каждый R^N независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил или C₁₋₆галогеналкил.

66. Соединение или соль по п. 65, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H.

67. Соединение или соль по п. 65 или 66, отличающееся тем, что Het представляет собой оксазол.

68. Соединение или соль по п. 65 или 66, отличающееся тем, что Het представляет собой имидазол.

69. Соединение или соль по п. 65 или 66, отличающееся тем, что Het представляет собой изоксазол, морфолин, тетрагидрохинолин, оксазолидинон, пиперидинон или дигидрооксазол.

70. Соединение или соль по п. 65 или 66, отличающееся тем, что Het представляет собой пиразин, пиримидин, имидазо[1,2-*a*]пиридин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-*a*]пиридин, пиридин-2(1*H*)-он, 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол или хинолин.

71. Соединение или соль по любому из пп. 65-70, отличающееся тем, что *n* равняется 0.

72. Соединение или соль по любому из пп. 65-70, отличающееся тем, что *n* равняется 1.

73. Соединение или соль по любому из пп. 65-70, отличающееся тем, что *n* равняется 2.

74. Соединение или соль по п. 72 или 73, отличающееся тем, что Het представляет собой диазинил.

75. Соединение или соль по п. 72 или 73, отличающееся тем, что Het представляет собой пиридин.

76. Соединение или соль по любому из пп. 72-75, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой галоген.

77. Соединение или соль по п. 76, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой фтор.

78. Соединение или соль по любому из пп. 72-77, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{1-6} алкил или $C(O)N(R^N)_2$.

79. Соединение или соль по любому из пп. 72-78, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{0-6} алкилен- OR^N или C_{0-6} алкилен- $N(R^N)_2$.

80. Соединение или соль по любому из пп. 72-79, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{1-6} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{1-6} алкилен-CN, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{0-6} алкилен- $[C(O)]_{0-1}$ -3-6-членное неароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_{1-6} алкилен- CO_2R^N .

81. Соединение или соль по п. 80, отличающееся тем, что указанное 3-6-членное кольцо является незамещенным.

82. Соединение или соль по п. 80, отличающееся тем, что указанное 3-6-членное кольцо является замещенным.

83. Соединение или соль по п. 82, отличающееся тем, что указанное 3-6-членное кольцо замещено одним заместителем, выбранным из галогена, C_{1-6} алкила, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, OH, C_{1-6} алкокси, CO_2R^N , $C(O)R^N$, $CON(R^N)_2$ и $N(R^N)COR^N$.

84. Соединение или соль по любому из пп. 72-79, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{0-3} алкилен-фенил.

85. Соединение или соль по п. 84, отличающееся тем, что указанный фенил является незамещенным.

86. Соединение или соль по п. 84, отличающееся тем, что указанный фенил замещен 1 заместителем, выбранным из галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N .

87. Соединение или соль по любому из пп. 65-86, отличающееся тем, что m равняется 0.

88. Соединение или соль по любому из пп. 65-86, отличающееся тем, что m равняется 1, и R^x находится в положении 2 пиридина.

89. Соединение или соль по любому из пп. 65-86, отличающееся тем, что m равняется 2, необязательно когда один R^x находится в положении 2, а другой R^x находится в положении 6 пиридина.

90. Соединение или соль по п. 88 или 89, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^x представляет собой метил или фтор.

91. Соединение или соль по любому из пп. 88-90, отличающееся тем, что Het представляет собой пиридин.

92. Соединение или соль по любому из пп. 65-91, отличающееся тем, что n равняется 0.

93. Соединение или соль по любому из пп. 65-91, отличающееся тем, что n равняется 1.

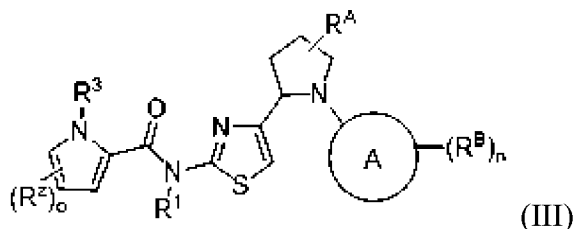
94. Соединение или соль по п. 93, отличающееся тем, что R^Z представляет собой метил или фтор.

95. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, отличающееся тем, что каждый R^N независимо представляет собой H или метил.

96. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^N представляет собой C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил.

97. Соединение или соль по п. 65, имеющее структуру, представленную в таблице В.

98. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (III):



где R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

R^A представляет собой H, C_{1-6} алкил, OR^N , $N(R^N)_2$, OC_{1-6} алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} алкилен- OR^N ;

n равняется 0, 1 или 2;

кольцо A представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых атома азота;

каждый R^B , если присутствует, независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкилен- C_{1-3} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, галоген, C_{0-3} алкилен- CO_2R^N , C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)_2$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)_2$, NO_2 , C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)OR^N$, OC_{1-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)SO_2R^N$, C_{0-3} алкилен- $OC(O)N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен-Het, C_{0-3} алкилен-OHet, C_{0-3} алкилен- $NHCO_2$ Het, C_{0-3} алкилен- $OC(O)$ Het, C_{0-3} алкилен- $N(R^N)$ Het или C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)$ Het;

Het представляет собой ароматическое или неароматическое 4-7-членное кольцо, содержащее 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S;

Het необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, OR^N , галогена, оксо, $C(O)R^N$, $C(O)N(R^N)_2$, SOR^N , $SO_2N(R^N)_2$ и SO_2R^N ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен-X, C_{2-6} алкенилен-X, C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен-X или Ag, и указанный алкилен необязательно замещен OR^N ;

X представляет собой H, OC_{1-3} алкил, $C\equiv CR^N$, CN, CO_2R^N , $CON(R^N)_2$ или Ag,

Ag представляет собой 3-10-членное ароматическое или неароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, при условии, что когда Ag представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, оно содержит 0 или 2-4 кольцевых гетероатома,

Ag необязательно замещен C_{1-3} -алкилом, C_{0-2} -алкилен-CN, $CON(R^N)_2$, тетразолом, оксазолом или 1-2 галогенами;

о равняется 0 или 1;

R^Z , если присутствует, представляет собой CN, галоген, $C(O)N(R^N)_2$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -гидроксиалкил или C_{1-6} -галогеналкил; и

каждый R^N независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -гидроксиалкил или C_{1-6} -галогеналкил.

99. Соединение или соль по п. 98, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

100. Соединение или соль по п. 98 или 99, отличающееся тем, что R^A представляет собой H.

101. Соединение или соль по п. 98 или 99, отличающееся тем, что R^A представляет собой OC_{1-6} -алкилен- $N(R^N)_2$ или OC_{1-6} -алкилен- OR^N .

102. Соединение или соль по п. 98 или 99, отличающееся тем, что R^A представляет собой OR^N или $N(R^N)_2$.

103. Соединение или соль по любому из пп. 98-102, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой фенил.

104. Соединение или соль по любому из пп. 98-102, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых атома азота.

105. Соединение или соль по п. 104, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пиридил.

106. Соединение или соль по п. 104, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой диазинил.

107. Соединение или соль по п. 106, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пиримидинил.

108. Соединение или соль по п. 106, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пиразинил.

109. Соединение или соль по п. 106, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой пирадазинил.

110. Соединение или соль по любому из пп. 98-109, отличающееся тем, что n равняется 0.

111. Соединение или соль по любому из пп. 98-109, отличающееся тем, что n равняется 1.

112. Соединение или соль по п. 111, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-6} -алкил.

113. Соединение или соль по п. 111, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -гидроксиалкил или галоген.

114. Соединение или соль по п. 111, отличающееся тем, что R^B представляет собой CO_2R^N , $N(R^N)_2$, C_{0-3} алкилен- $C(O)N(R^N)_2$ или C_{0-3} алкилен- $N(R^N)C(O)R^N$.

115. Соединение или соль по п. 111, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{3-6} циклоалкил, Het или OHet.

116. Соединение или соль по п. 115, отличающееся тем, что Het представляет собой ароматический 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома.

117. Соединение или соль по п. 115, отличающееся тем, что Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома.

118. Соединение или соль по любому из пп. 115-117, отличающееся тем, что Het является незамещенным.

119. Соединение или соль по любому из пп. 115-117, отличающееся тем, что Het является замещенным.

120. Соединение или соль по п. 119, отличающееся тем, что Het представляет собой неароматический 4-7-членный гетероцикл и замещен оксо.

121. Соединение или соль по п. 119, отличающееся тем, что Het замещен C_{1-6} алкилом.

122. Соединение или соль по п. 119, отличающееся тем, что Het замещен C_{1-6} алкокси.

123. Соединение или соль по п. 119, отличающееся тем, что Het замещен $C(O)R^N$ или SO_2R^N .

124. Соединение или соль по любому из пп. 98-123, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен-X.

125. Соединение или соль по любому из пп. 98-123, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{2-6} алкенилен-X или C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен-X.

126. Соединение или соль по любому из пп. 98-125, отличающееся тем, что X представляет собой H, OC_{1-3} алкил, CN, CO_2R^N или $CON(R^N)_2$.

127. Соединение или соль по любому из пп. 98-125, отличающееся тем, что X представляет собой $C \equiv CR^N$.

128. Соединение или соль по любому из пп. 98-125, отличающееся тем, что X или R^3 представляют собой Ag.

129. Соединение или соль по п. 128, отличающееся тем, что Ag представляет собой 3-10-членное неароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

130. Соединение или соль по п. 128, отличающееся тем, что Ag представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

131. Соединение или соль по п. 130, отличающееся тем, что Ag представляет собой фенил.

132. Соединение или соль по п. 130, отличающееся тем, что Ag представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

133. Соединение или соль по п. 130, отличающееся тем, что Ag представляет собой 5- или 7-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

134. Соединение или соль по п. 130, отличающееся тем, что Ag представляет собой 6-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 2-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

135. Соединение или соль по п. 130, отличающееся тем, что Ag представляет собой фенил, тетрагидропиран, дигидропиран, тетрагидрофуран, C₃₋₆-циклоалкил, тетразол, триазол, оксазол, тетрагидрохинолин, N-метил-тетрагидроизохинолин, тетрагидротиопиранил-диоксид, пиридинос, пиперидинон или оксетанил.

136. Соединение или соль по любому из пп. 130-135, отличающееся тем, что Ag является незамещенным.

137. Соединение или соль по любому из пп. 130-135, отличающееся тем, что Ag является замещенным, необязательно когда по меньшей мере один заместитель находится в *мета*-положении по отношению к месту присоединения.

138. Соединение или соль по п. 137, отличающееся тем, что Ag замещен C₁₋₃-алкилом, C₀₋₂-алкилен-CN или CON(R^N)₂.

139. Соединение или соль по п. 137 или 138, отличающееся тем, что Ag замещен 1 или 2 галогенами.

140. Соединение или соль по п. 139, отличающееся тем, что указанный галоген представляет собой фтор.

141. Соединение или соль по любому из пп. 88-140, отличающееся тем, что o равняется 0.

142. Соединение или соль по любому из пп. 88-140, отличающееся тем, что o равняется 1.

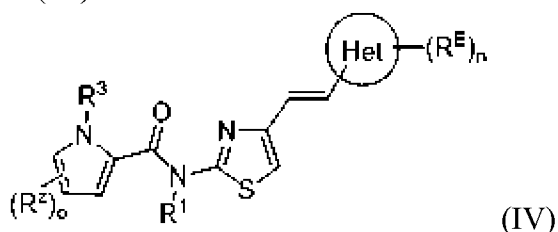
143. Соединение или соль по п. 142, отличающееся тем, что R^z представляет собой метил или фтор.

144. Соединение или соль по любому из пп. 88-143, отличающееся тем, что каждый R^N независимо представляет собой H или метил.

145. Соединение или соль по любому из пп. 88-143, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^N представляет собой C₁₋₆-гидроксиалкил или C₁₋₆-галогеналкил.

146. Соединение или соль по п. 88, имеющее структуру, представленную в таблице С.

147. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (IV):



где

R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил или SO_2C_{1-6} алкил;

Het представляет собой 3-10-членный ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S;

n равняется 0, 1 или 2; и

каждый R^E , если присутствует, независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, фенил, $C(O)N(R^N)_2$, CN, C_{0-6} алкилен- OR^N , C_{0-6} алкилен- $N(R^N)_2$, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил или CO_2R^N ;

при этом когда R^E представляет собой фенил, он необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, CO_2R^N , $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен-X, C_{2-6} алкенилен-X, Ar или C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен-X;

X представляет собой H, OC_{1-3} алкил, $C\equiv CR^N$, CN, CO_2R^N , $CON(R^N)_2$ или Ar,

Ar представляет собой 3-10-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, при условии, что когда Ar представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, оно содержит 0 или 2-4 кольцевых гетероатома;

Ar необязательно замещен C_{1-3} алкилом, C_{0-2} алкилен-CN, $CON(R^N)_2$, тетразолом, оксазолом или 1-2 галогенами;

o равняется 0 или 1;

R^Z , если присутствует, представляет собой CN, галоген, $C(O)N(R^N)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил; и

каждый R^N независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} гидроксиалкил или C_{1-6} галогеналкил.

148. Соединение или соль по п. 147, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

149. Соединение или соль по п. 147 или 148, отличающееся тем, что Het представляет собой 3-10-членный неароматический гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

150. Соединение или соль по п. 149, отличающееся тем, что Het представляет собой тетрагидропиран.

151. Соединение или соль по п. 147 или 148, отличающееся тем, что Het представляет собой 5-10-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

152. Соединение или соль по п. 151, отличающееся тем, что оксазол.

153. Соединение или соль по п. 151, отличающееся тем, что Het представляет собой имидазол.

154. Соединение или соль по п. 151, отличающееся тем, что Het представляет собой диазинил.

155. Соединение или соль по п. 154, отличающееся тем, что указанный диазинил представляет собой пиримидинил.

156. Соединение или соль по п. 154, отличающееся тем, что указанный диазинил представляет собой пиразинил.

157. Соединение или соль по п. 154, отличающееся тем, что указанный диазинил представляет собой пирадазинил.

158. Соединение или соль по п. 147 или 148, отличающееся тем, что Het представляет собой изоксазол, морфолин, тетрагидрохиолин, оксазолидинон, пиперидинон или дигидрооксазол.

159. Соединение или соль по любому из пп. 147-158, отличающееся тем, что n равняется 0.

160. Соединение или соль по любому из пп. 147-158, отличающееся тем, что n равняется 1.

161. Соединение или соль по любому из пп. 147-158, отличающееся тем, что n равняется 2.

162. Соединение или соль по п. 160 или 161, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой галоген.

163. Соединение или соль по п. 162, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой фтор.

164. Соединение или соль по любому из пп. 160-163, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{1-6} алкил или $C(O)N(R^N)_2$.

165. Соединение или соль по любому из пп. 160-164, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой C_{0-6} алкилен- OR^N или C_{0-6} алкилен- $N(R^N)_2$.

166. Соединение или соль по любому из пп. 160-165, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^E представляет собой фенил.

167. Соединение или соль по п. 166, отличающееся тем, что указанный фенил является незамещенным.

168. Соединение или соль по п. 166, отличающееся тем, что указанный фенил замещен 1 заместителем, выбранным из галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, $CON(R^N)_2$, $N(R^N)COR^N$ и OR^N .

169. Соединение или соль по любому из пп. 147-168, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкилен- X , необязательно CH_2X .

170. Соединение или соль по любому из пп. 147-168, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{2-6} алкенилен- X или C_{0-2} алкилен- C_{3-6} карбоцикл- C_{0-2} алкилен- X .

171. Соединение или соль по любому из пп. 147-170, отличающееся тем, что X представляет собой H , OC_{1-3} алкил, CN , CO_2R^N или $CON(R^N)_2$.

172. Соединение или соль по любому из пп. 147-170, отличающееся тем, что X представляет собой $C\equiv CR^N$.

173. Соединение или соль по любому из пп. 147-170, отличающееся тем, что X или R^3 представляют собой Ar .

174. Соединение или соль по п. 173, отличающееся тем, что Ag представляет собой 3-10-членное неароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

175. Соединение или соль по п. 173, отличающееся тем, что Ag представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

176. Соединение или соль по п. 173, отличающееся тем, что Ag представляет собой фенил, необязательно когда R^3 представляет собой CH_2 -фенил.

177. Соединение или соль по п. 173, отличающееся тем, что Ag представляет собой 5-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

178. Соединение или соль по п. 177, отличающееся тем, что Ag представляет собой 5- или 7-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

179. Соединение или соль по п. 177, отличающееся тем, что Ag представляет собой 6-10-членное ароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее 2-4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

180. Соединение или соль по п. 173, отличающееся тем, что Ag представляет собой фенил, тетрагидропиран, дигидропиран, тетрагидрофуран, C_{3-6} циклоалкил, тетразол, триазол, оксазол, тетрагидрохинолин, N-метил-тетрагидроизохинолин, тетрагидротиопиранил-диоксид, пиридинос, пиперидинон или оксетанил.

181. Соединение или соль по любому из пп. 173-180, отличающееся тем, что Ag является незамещенным.

182. Соединение или соль по любому из пп. 173-180, отличающееся тем, что Ag является замещенным, необязательно когда, если Ag представляет собой фенил, указанный заместитель находится в *мета*-положении по отношению к месту присоединения фенила.

183. Соединение или соль по п. 182, отличающееся тем, что Ag замещен C_{1-3} алкилом, C_{0-2} алкилен-CN или $CON(R^N)_2$.

184. Соединение или соль по п. 182 или 183, отличающееся тем, что Ag замещен 1 или 2 галогенами.

185. Соединение или соль по п. 184, отличающееся тем, что указанный галоген представляет собой фтор.

186. Соединение или соль по п. 147, имеющее структуру, представленную в таблице D.

187. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное в таблице E.

188. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из пп. 1-187 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

189. Способ ингибирования секреции белка в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением или солью по любому из пп. 1-187 в количестве, эффективном для ингибирования секреции.

190. Способ по п. 189, отличающийся тем, что указанный белок представляет собой белок контрольной точки.

191. Способ по п. 189, отличающийся тем, что указанный белок представляет собой белок клеточной поверхности, белок, ассоциированный с эндоплазматическим ретикулумом, или секретируемый белок, участвующий в регуляции противоопухолевого иммунного ответа.

192. Способ по п. 189, отличающийся тем, что указанный белок представляет собой по меньшей мере один из PD-1, PD-L1, TIM-1, LAG-3, CTLA4, BTLA, OX-40, B7H1, B7H4, CD137, CD47, CD96, CD73, CD40, VISTA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR β и их комбинаций.

193. Способ по п. 189, отличающийся тем, что указанный белок выбран из группы, состоящей из HER3, ФНО- α , IL2 и PD1.

194. Способ по любому из пп. 189-193, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт включает введение соединения субъекту, нуждающемуся в этом.

195. Способ лечения воспаления у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-187.

196. Способ лечения ракового заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-187.

197. Способ по п. 196, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой меланому, множественную миелому, рак предстательной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, плоскоклеточную карциному, лейкоз, лимфому, нейроэндокринную опухоль, рак мочевого пузыря или колоректальный рак.

198. Способ по п. 196, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака легкого, рака мочевого пузыря, колоректального рака и множественной миеломы.

199. Способ по п. 196, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой немелкоклеточную карциному легкого, плоскоклеточную карциному, лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лимфому, NPM/ALK-трансформированную анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, нейроэндокринные опухоли, рак молочной железы, мантийноклеточную лимфому, почечно-клеточную карциному, рабдомиосаркому, рак яичника, рак эндометрия, мелкоклеточную карциному, аденокарциному, карциному желудка, гепатоцеллюлярную карциному, рак поджелудочной железы, карциному щитовидной железы, анапластическую крупноклеточную лимфому, гемангиому или рак головы и шеи.

200. Способ по п. 196, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой солидную опухоль.

201. Способ по п. 196, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному, карциному желудка или рак поджелудочной железы.

202. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-187.

203. Способ по п. 202, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой псориаз, дерматит, системную склеродермию, склероз, болезнь Крона, язвенный колит; респираторный дистресс-синдром, менингит; энцефалит; увеит; колит; гломерулонефрит; экзему, астму, хроническое воспаление; атеросклероз; дефицит адгезии лейкоцитов; ревматоидный артрит; системную красную волчанку (СКВ); сахарный диабет; рассеянный склероз; синдром Рейно; аутоиммунный тиреоидит; аллергический энцефаломиелит; синдром Шегрена; юношеский диабет; туберкулез, саркоидоз, полимиозит, гранулематоз и васкулит; пернициозную анемию (болезнь Аддисона); заболевания, сопровождающиеся диapedезом лейкоцитов; воспалительное расстройство центральной нервной системы (ЦНС); синдром полиорганной недостаточности; гемолитическую анемию; миастению гравис; заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело; заболевание с образованием антител к базальной мембране клубочков; антифосфолипидный синдром; аллергический неврит; болезнь Грейвса; миастенический синдром Ламберта-Итона; буллезный пемфигоид; пузырчатку; аутоиммунные полиэндокринопатии; болезнь Рейтера; синдром мышечной скованности; болезнь Бехчета; гигантоклеточный артериит; иммунокомплексный нефрит; IgA-нефропатию; полинейропатии, ассоциированные с IgM; иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) или аутоиммунную тромбоцитопению.

204. Способ лечения иммунозависимого заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-187.

205. Способ по п. 204, отличающийся тем, что указанное иммунозависимое заболевание представляет собой ревматоидный артрит, волчанку, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз или болезнь Крона.

206. Способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-187.

207. Способ по п. 206, отличающийся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

208. Способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-187.

209. Способ по п. 208, отличающийся тем, что указанное воспалительное заболевание представляет собой бронхит, конъюнктивит, миокардит, панкреатит, хронический холецистит, бронхоэктаз, стеноз аортального клапана, рестеноз, псориаз или артрит.

По доверенности