



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125124** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)**C07D 413/14** (2006.01)**C07D 405/12** (2006.01)**C07D 409/04** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

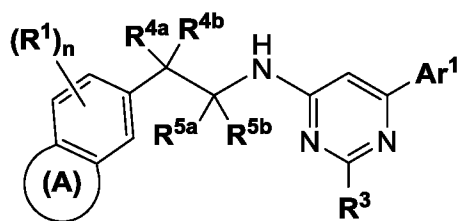
(21) Номер заявки: **а 2019 11976**
(22) Дата подання заявки: **17.05.2018**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **13.01.2022**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **PCT/EP2017/061989**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **18.05.2017**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **EP**
(41) Публікація відомостей про заяву: **25.03.2020, Бюл.№ 6**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **12.01.2022, Бюл.№ 2**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2018/062844, 17.05.2018**

(72) Винахідник(и):
**Босс Крістоф (CH),
Кормінбюф Олів'є (CH),
Фретц Хейнц (CH),
Ліотье Ізабель (CH),
Поцці Давід (CH),
Рішар-Більдштейн Сильвія (CH),
Сьєнд Ерве (CH),
Сіфферлен Тьєрі (CH)**
(73) Володілець (володільці):
**ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ЛТД,
Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (CH)**
(74) Представник:
Шапович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**WO 2015/058031 A1 (VERTEX PHARMA [US]), 23.04.2015
EP 2014657 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]),
14.01.2009
THOTA GANESH, "Evaluation of WO 2012/177618 A1 and
US-2014/0179750 A1: novel small molecule antagonists of
prostaglandin-E 2 receptor EP2", EXPERT OPINION ON
THERAPEUTIC PATENTS, 15.03.2015, vol. 25, no. 7,
doi:10.1517/13543776.2015.1025752, ISSN 1354-3776, pages
837 - 844
Chen, "Prostaglandin E2 and the protein kinase A pathway
mediate arachidonic acid induction of c-fos in human prostate
cancer cells", British Journal of cancer, vol. 82, no. 12,
(20000101), URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363249/pdf/82-6691143a.pdf>
J. F. GOODWIN ET AL., "Beyond DNA Repair: DNA-PK
Function in Cancer", CANCER DISCOVERY, 28.08.2014, vol.
4, no. 10, doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0358, ISSN 2159-
8274, pages 1126 - 1139**

(54) ПІРИМІДИНОВІ ПОХІДНІ ЯК МОДУЛЯТОРИ PGE2 РЕЦЕПТОРІВ**(57) Реферат:**

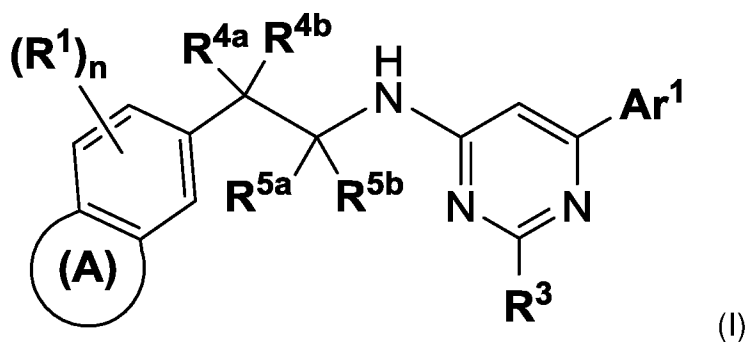
Даний винахід належить до піримідинових похідних формули (I)

UA 125124 C2



Формула (I)

де $(R^1)_n$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} та Ar^1 приймають значення, як зазначено у описі, та до їх застосування для лікування злоякісного новоутворення шляхом модулювання імунної відповіді, що включає реактивацію імунної системи у пухлині. Крім того, винахід належить до нових бензофуранових та бензотіофенових похідних формули (II) та до їх застосування як лікарські препарати, до їх одержання, до їх фармацевтично прийнятних солей, та до їх застосування як лікарські препарати, до фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька сполук формули (I), та, особливо, до їх застосування як модуляторів рецепторів простагландину-2 EP2 та/або EP4.



Даний винахід відноситься до піримідинових похідних формули (I) та їх застосування для лікування злоякісного новоутворення шляхом модулювання імунної відповіді, що включає реактивацію імунної системи у пухлині. Крім того, даний винахід відноситься до нових піримідинових похідних формули (II) та їх застосування як лікарські препарати. Винахід також стосується споріднених аспектів, включаючи способи одержання сполук, фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька сполук формули (I)/формули (II), та їх застосування як модулятори PGE2 рецепторів EP2 (що також називаються PTGER2 та що також називаються PGE2 рецептори EP2 підтипу) та/або EP4 (що також називаються PTGER4, що також називаються EP4R, та що також називаються PGE2 рецептори EP4 підтипу). Сполуки формули (I)/формули (II), особливо, можуть застосовуватися у вигляді окремих засобів або у комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами та/або хіміотерапією та/або радіотерапією та/або імунотерапією для запобігання/профілактики або лікування злоякісних новоутворень; особливо, запобігання/профілактики або лікування меланоми; раку легенів; раку сечового міхура; карцином нирок; злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту; раку ендометрію; раку яєчників; раку шийки матки; та нейробластоми.

Простагландин E2 (PGE2) є біоактивним ліпідом, який може викликати широкий спектр біологічних дій, пов'язаних із запаленням та злоякісним новоутворенням. PGE2 відноситься до простаноїдного сімейства ліпідів. Циклооксигеназа (COX) є швидкість-лімітуючим ферментом у синтезі ряду біологічних медіаторів, що називаються простаноїдами, що складається із простагландинів PGD2, PGE2, PGF2 α , простаглініну PGI2 та тромбоксану TXA2. Простаноїди функціонують через активацію семи трансмембранних пов'язаних з G-білком рецепторів (GPCR), особливо EP1, EP2, EP3 та EP4 є рецепторами для PGE2. Активація як EP2, так і EP4, за допомогою PGE2 викликає стимуляцію аденілатциклази, що приводить до підвищення рівнів цитоплазматичного cAMP з ініціюванням численних низхідних подій через його прототипну ефекторну протеїнкіназу A. Крім того, PGE2 також здатний до передачі сигналів за допомогою PI3K/AKT та Ras-MAPK/ERK сигналізації.

Злоякісні новоутворення фігурують серед основних причин смерті в усьому світі. Пухлини складаються не тільки з аномально проліферуючих злоякісних клітин, але також і функціонально підтримуючого мікрооточення. Це мікрооточення пухлини складається зі складного набору клітин, компонентів позаклітинного матриксу та сигнальних молекул, та створюється змінним зв'язком між стромальними та пухлинними клітинами. По мірі збільшення розмірів пухлин, вони викликають вироблення різноманітних факторів, які можуть допомогти росту пухлини, таких як ангіогенні фактори (що сприяють вrostанню кровоносних судин), або які можуть допомогти уникнути атаки імунної відповіді хазяїна. PGE2 є таким імуномодуляторним фактором, що продукується у пухлинах.

Добре доведено, що COX2, головним чином через PGE2, сприяє загальному зростанню пухлин та підвищує регулюється та корелює із клінічним результатом у значній відсотковій частці широко розповсюджених злоякісних новоутворень, особливо, колоректального раку, раку шлунку, стравоходу, підшлункової залози, молочної залози та раку яєчників. Високі рівні експресії COX-2 та PGE2 зв'язують із неопластичною трансформацією, ростом клітин, ангіогенезом, інвазивністю, метастазуванням та імунною евазією.

Виявлення того, що COX2 надекспресується та відіграє важливу роль у канцерогенезі у випадку злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), включаючи, серед інших, рак стравоходу, шлунку та колоректальний рак, привело до того, що COX-інгібітори (коксиби), включаючи целекоксиб, та інші нестероїдні протизапальні засоби (NSAID), включаючи аспірин, є одними з найбільш вивчених хіміопрофілактичних засобів для профілактики злоякісних новоутворень, що знаходяться на стадії розробки на сьогоднішній день (для огляду див., наприклад, Wang R та ін., Curr Pharm Des. 2013;19(1):115-25; Garcia Rodriguez LA та ін., Recent Results Cancer Res. 2013;191:67-93, Sahin IH та ін., Cancer Lett. 2014, квітень 10;345(2):249-57; Drew DA та ін., Nat Rev Cancer 2016, 16:173; Brotons C та ін., Am J Cardiovasc Drugs. 2015, квітень; 15(2):113).

На додаток до COX2 та PGE2, також і EP рецептори, особливо EP2 та EP4, аберантно надекспресуються у численних типах злоякісних новоутворень, особливо, при злоякісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та раку підшлункової залози. Крім того, надекспресія PGE2 та/або EP2 та/або EP4 корелює із прогресуванням захворювань у випадку деяких типів злоякісних новоутворень, таких як плоскоклітинна карцинома стравоходу (Kuo KT та ін., Ann Surg Onc 2009; 16(2), 352-60); плоскоклітинна карцинома легені (Alaia M та ін., Int J Oncol 2009, 34(3); 805-12); рак передміхурової залози (Miyata Y та ін., Urology 2013, 81(1):136-42); Badawi AF та Badr MZ Int J Cancer. 2003, 103(1):84-90); плоскоклітинна карцинома голови та шиї (Gallo O та ін., Hum Pathol. 2002, 33(7):708-14).

Відповідно до досліджень, виконаних з коксинами, нокаут COX1, COX2, мітосомальної простагландин Е синтази 1 (mPTGES1), EP2 або EP4 у мишей приводив до зменшення частоти та прогресування пухлин у різних моделях. Навпаки, надекспресія COX2 або mPTGES1 у трансгенних мишей приводила до збільшення частоти пухлин та пухлинного навантаження (для огляду див. Nakanishi M. та Rosenberg D.W., *Seminars in Immunopathology* 2013, 35: 123-137; Fischer SM та ін. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 Nov;4(11):1728-35; Fulton AM та ін. *Cancer Res* 2006; 66(20); 9794-97).

Декілька фармакологічних досліджень інгібування росту та прогресування пухлини із застосуванням антагоністів EP рецепторів або інгібіторів COX2 у різних моделях пухлин були проведені на мишах. Серед іншого, EP антагоністи та/або інгібітори COX2 знижували ріст пухлини та метастазування у експериментальних моделях колоректального раку (наприклад, Yang L та ін. *Cancer Res* 2006, 66(19), 9665-9672; Pozzi A. та ін. *JBC* 279(28); 29797-29804), карцином легень (Sharma S та ін. *Cancer Res* 2005 65(12), 5211-5220), шлунково-кишкового злоякісного новоутворення (Oshima H та ін. *Gastroenterology* 2011, 140(2); 596-607; Fu SL та ін. *World J Gastroenterol* 2004, 10(13); 1971-1974), раку молочної залози (Kundu N та ін., *Breast Cancer Res Treat* 117, 2009; 235-242; Ma X та ін., *Oncoimmunology* 2013; Xin X та ін. *Lab Investigation* 2012, 1-14; Markosyan N та ін.; *Breast Cancer Res* 2013, 15:R75), раку передміхурової залози (Xu S та ін., *Cell Biochem Biophys* 2014, Terada та ін. *Cancer Res* 70(4) 2010; 1606-1615), раку підшлункової залози (Al-Wadei HA та ін., *PLOS One* 2012, 7(8):e43376; Funahashi H та ін., *Cancer Res* 2007, 67(15):7068-71). Інгібітори COX2 спочатку були схвалені для лікування сімейного аденоматозного поліпозу (FAP), який є спадковим синдромом схильності до колоректального раку, але пізніше відмовилися від них у зв'язку з побічними серцево-судинними ефектами.

Механістично, PGE2 сигналізація головним чином залучена у перехресні взаємодії між пухлинними та стромальними клітинами, тим самим створюючи мікрооточення, яке сприятливе для росту пухлини. Особливо, PGE2 сигналізації через EP2 та EP4 може, наприклад, (i) пригнічувати цитотоксичність природних клітин-кілерів та вироблення ними цитокінів, (ii) спотворити поляризацію пухлино-асоційованих макрофагів на користь пухлино-промотуючих M2 макрофагів (див., наприклад, Nakanishi Y та ін. *Carcinogenesis* 2011, 32:1333-39), (iii) регулювати активацію, експансію та ефекторну функцію як Tregs (регуляторні Т-клітини), так і MDSC (супресорні клітини мієлоїдного походження), які є потужними імуносупресивними клітинами, що накопичуються у пухлинах як пацієнтів, так і експериментальних тваринних моделей (див., наприклад, Sharma S та ін., *Cancer Res* 2005, 65(12):5211-20; Sinha P та ін. *Cancer Res* 2007, 67(9), 4507-4513; Obermajer N та ін., *Blood* 2011, 118(20):5498-5505); (iv) знижуюче регулювати експресію IFN- γ , TNF- α IL-12 та IL-2 у імунних клітинах, таких як природні клітини-кілери, Т-клітини, дендритні клітини та макрофаги, порушуючи здатність цих імунних клітин індукувати апоптоз пухлинних клітин та стримувати онкогенез (див., наприклад, Bao YS та ін., *Int Immunopharmacol.* 2011;11(10):1599-605; Kim JG та Hahn YS, *Immunol Invest.* 2000;29(3):257-69; Demeuere CE та ін., *Eur J Immunol.* 1997;27(12):3526-31; Mitsuhashi M та ін., *J Leukoc Biol.* 2004;76(2):322-32; Pockaj BA та ін., *Ann Surg Oncol.* 2004;11(3):328-39); (v) пригнічувати активацію, IL-2 здатність до реагування, експансію та цитотоксичність Т-клітин, тим самим сприяючи місцевій імуносупресії (див., наприклад, Specht C та ін., *Int J Cancer* 2001;191:705-712); (vi) інгібувати дозрівання дендритних клітин, їх здатність представляти антигени та виробляти IL-12, що приводить до абортів активності цитотоксичних Т-клітин (див., наприклад, Ahmadi M та ін., *Cancer Res* 2008, 68(18):7250-9; Stolina M та ін., *J Immunol* 2000, 164:361-70); (vii) регулювати ангіогенез пухлини (утворення нових кровоносних судин для постачання живильними речовинами та киснем) шляхом підвищення рухливості клітин ендотелію та виживаності, а також шляхом збільшення експресії VEGF (фактор росту ендотелію судин) (див., наприклад, Zhang Y та Daaka Y, *Blood* 2011;118(19):5355-64; Jain S та ін., *Cancer Res.* 2008; 68(19):7750-9; Wang та Klein, *Molecular Carcinogenesis* 2007, 46:912-923); (viii) підвищувати виживаність пухлинних клітин (через PI3K/AKT та MAPK сигналізацію). Для огляду див., наприклад, Kalinski P, *J Immunol* 2012, 188(1), 21-28; Obermajer N та ін., *Oncoimmunology* 1(5), 762-4; Greenhough A та ін., *carcinogenesis* 2009, 30(3), 377-86; Wang D та Dubois RN, *Gut* 2006, 55, 115-122; Harris SG та ін. *Trends Immunol* 2002, 22, 144-150).

Було показано, що коксини роблять пухлинні клітини більш чутливими до променевої та хіміотерапії, та були виконані або тривають декілька клінічних досліджень комбінування коксинів з радіо- та/або хіміотерапією (для огляду див., наприклад, Ghosh N та ін., *Pharmacol Rep.* 2010 березень-квітень; 62(2): 233-44; Davis TW та ін., *Am J Clin Oncol.* 2003, 26(4):S58-61; див. також Higgins JP та ін., *Cancer Biol Ther* 2009, 8:1440-49).

Крім того, існують деякі докази адитивних ефектів та/або синергізму між коксинами та

інгібіторами рецепторів епідермального фактору росту (EGFR) (див., наприклад, Zhang X та ін., Clin Cancer Res. 2005, 11(17):6261-9; Yamaguchi NH та ін., J Gastrointest Oncol. 2014, 5(1):57-66); та інгібіторами ароматази (див., наприклад, Generali D та ін., Br J Cancer. 2014;111(1):46-54; Lustberg MB та ін., Clin Breast Cancer. 2011 серпень; 11(4): 221-7; Falandry C та ін., Breast Cancer Res Treat. 2009 серпень; 116(3):501-8); Chow LW та ін., J Steroid Biochem Mol Biol. 2008, 111(1-2):13-7).

Більше того, адитивні/синергічні ефекти були помічені у різних мишачих моделях пухлин, коли аспірин (інгібітор COX1/2) комбінували з анти-VEGF антитілом (Motz GT та ін.; Nat Med 2014 20(6):607) та ця комбінація у цей час проходить клінічні дослідження (NCT02659384).

Останнім часом було показано, що різні імунотерапевтичні підходи при комбінуванні можуть проявляти посилену протипухлинну ефективність. Таким чином, у зв'язку з імуномодуючими властивостями PGE2, коксиби також застосовувалися у комбінації з різними імунотерапевтичними підходами. Особливо, адитивні або навіть синергічні ефекти можна було спостерігати при комбінуванні коксибів з вакцинацією дендритними клітинами у щурячій моделі гліоми та у мишачій моделі мезотеліоми або меланоми (Zhang H та ін., Oncol Res. 2013;20(10):447-55; Veltman JD та ін., BMC Cancer. 2010;10:464; Toomey D та ін., Vaccine. 2008 червень 25;26(27-28):3540-9); із гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим фактором (GM-CSF) при пухлинах головного мозку у мишей (Eberstål S та ін., Int J Cancer. 2014 червень 1; 134(11):2748-53); з гамма-інтерфероном (IFN- γ) при пухлинах головного мозку (Eberstål S та ін., Cancer Immunol Immunother. 2012, 61(8):1191-9); з вакцинацією дендритними клітинами або з GM-CSF у мишачій моделі раку молочної залози (Hahn T та ін., Int J Cancer. 2006;118(9):2220-31); та з аденовірусною терапією інтерфероном бета (IFN- β) у мишачій моделі мезотеліоми (DeLong P та ін., Cancer Res. 2003 Nov 15;63(22):7845-52). Із зазначених міркувань, адитивні або навіть синергічні ефекти коксибів та/або EP2 та/або EP4 антагоністів також можна передбачити із засобами, що діють на цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований білок 4 (CTLA-4), такими як антитіла анти-CTLA-4; антитіла анти-TIM-3, антитіла анти-Lag-3; антитіла анти-TIGIT; або, особливо, із засобами, що діють на білок програмованої смерті клітини 1 (PD1), такими як антитіла анти-PD1 або анти-PDL1 (ліганд-1 програмованої загибелі клітини) (Yongkui Li та ін. Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374; Zelenay S та ін., Cell 2015, 162; 1-14; WO 2013/090552, що вказує на синергічний ефект подвійної EP2 та EP4 блокади у комбінації із засобами, що діють на PD1).

Аденозин є іншим ендегенним фактором із протизапальними властивостями, який генерується через активність ектонуклеотидаз, CD39 та CD73, що експресуються на різних типах клітин, включаючи регуляторні Т-клітини (Treg) (Mandapathil M та ін., J Biol Chem. 2010; 285(10):7176-86). Імунні клітини також реагують на аденозин, тому що вони несуть рецептори для ADO, які є в основному A2a/A2b типу (Hoskin DW, та ін., Int J Oncol 2008, 32:527-535). Сигналізація через аденозинові рецептори та EP2/EP4 рецептори сходиться на цитоплазматичній аденілатциклазі, приводячи до підвищувальної регуляції cAMP. Було показано, що аденозин та PGE2 діють спільно у супресії імунних відповідей, опосередкованих регуляторними Т-клітинами (Mandapathil M та ін., J Biol Chem. 2010; 285(36):27571-80; Caiazza E та ін., Biochem Pharmacol. 2016; 112:72-81).

Таким чином, дані EP2 та/або EP4 антагоністи можуть бути корисними, окремо або у комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами та/або хіміотерапією та/або радіотерапією та/або імунотерапією; особливо, у комбінації з хіміотерапією, радіотерапією, інгібіторами EGFR, інгібіторами ароматази, антиангіогенними лікарськими препаратами, інгібіторами аденозину, імунотерапією, такою як, особливо, блокада PD1 та/або PDL1, або іншими видами таргетної терапії; для запобігання/профілактики або лікування злоякісних новоутворень, особливо для запобігання/профілактики або лікування раку шкіри, включаючи меланому, включаючи метастатичну меланому; раку легень, включаючи недрібноклітинний рак легень; раку сечового міхура, включаючи рак самого сечового міхура, уротеліально-клітинну карциному; карциноми нирок, включаючи нирково-клітинну карциному, метастатичну нирково-клітинну карциному, метастатичну світлоклітинну карциному нирок; злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, включаючи колоректальний рак, метастатичний колоректальний рак, сімейний аденоматозний поліпоз (FAP), рак стравоходу, рак шлунку, рак жовчного міхура, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному та рак підшлункової залози, такий як аденокарцинома підшлункової залози або дуктальна карцинома підшлункової залози; раку ендометрію; раку яєчників; раку шийки матки; нейробластоми; раку передміхурової залози, включаючи кастраційно-резистентний рак передміхурової залози; пухлин головного мозку, включаючи метастази у головний мозок, злоякісні гліоми, мультиформну гліобластому, медуллобластому, менінгіоми; раку молочної залози, включаючи тричі негативну карциному

молочної залози; пухлин ротової порожнини; пухлин носоглотки; торакального раку; раку голови та шиї; лейкозів, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, Т-клітинний лейкоз дорослих; карцином; аденокарцином; тиреоїдної карциноми, включаючи папілярну тиреоїдну карциному; хоріокарциноми; саркоми Юінга; остеосаркоми; рабдоміосаркоми; саркоми Капоши; лімфом, включаючи лімфому Беркітта, лімфому Ходжкіна, лімфому MALT-типу; множинних мієлом; та пухлин, індукованих вірусом.

Крім того, селективні або подвійні EP2 та/або EP4 антагоністи можуть бути корисними у випадку деяких інших захворювань або розладів, що відповідають, наприклад, на лікування інгібіторами COX2, з тією перевагою, що EP2 та/або EP4 антагоністи не повинні мати потенційні серцево-судинні побічні ефекти, спостережувані з COX2 інгібіторами, які головним чином обумовлені впливом на синтез PGI₂ та TXA₂ (див., наприклад, Boyd MJ та ін., *bioorganic and medicinal chemistry letters* 21, 484, 2011). Наприклад, блокада вироблення простагландину інгібіторами COX є популярним способом лікування болю, включаючи, особливо, запальний біль та хворобливу менструацію. Таким чином, EP2 та/або EP4 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи можуть бути корисними для лікування болю, особливо, запального болю. Наприкладі EP2 нокаутних мишей показано, що EP2 антагоністи можна застосовувати для лікування запальної гіпералгезії (Reinold H та ін., *J Clin Invest* 2005, 115(3):673-9). Крім того, EP4 антагоністи впливають *in vivo* у моделях запального болю (наприклад, Murase A, *Eur J Pharmacol* 2008; Clark P, *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; Maubach KA *Br J Pharmacol.* 2009; Colucci J *Bioorg Med Chem Lett.* 2010, Boyd MJ та ін., *Bioorg Med Chem Lett* 2011, Chn Q та ін. *Br J Pharmacol* 2010, Nakao K та ін., *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 серпень; 322(2):686-94). Введення EP2 у комбінації з антагоністом EP4 показало значне, але часткове пригнічення запалення суглобів у мишачій моделі колаген-індукованого артриту (Honda T та ін. *J Exp Med* 2006, 203(2):325-35).

EP2 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи можна застосовувати для зниження жіночої фертильності, тобто було показано, що вони запобігають вагітності при застосуванні як контрацептивів на макаках (Peluffo MC та ін. *Hum Reprod* 2014). EP2 нокаутні миші мають знижену фертильність, менші розміри калу та зменшену експансію кумулюса (Matsumoto та ін., *Biology of reproduction* 2001, 64; 1557-65; Hitzaki та ін., *PNAS* 1999, 96(18), 10501-10506; Tilley SL *J Clin Invest* 1999, 103(11):1539-45; Kennedy CR та ін., *Nat Med* 1999 5(2):217-20).

Існує також обґрунтування того, що EP2 та/або EP4 антагоністи можна застосовувати для запобігання або лікування ендометріозу: наприклад, EP2, EP3 та EP4 та COX2 надекспресуються у ендометріюїдних клітинних лініях та тканинах (наприклад, Santulli P та ін. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99(3):881-90); було показано, що лікування антагоністами інгібує адгезію ендометріальних клітин *in vitro* (Lee J та ін. *Biol Reprod* 2013, 88(3):77; Lee J та ін. *Fertil Steril* 201, 93(8):2498-506); також було показано, що COX2 інгібітори зменшують ураження ендометрію у мишей за допомогою EP2 (Chuang PC та ін., *Am J Pathol* 2010, 176(2):850-60); та лікування антагоністами, як було показано, індукують апоптоз клітин ендометрію *in vitro* (Banu SK та ін., *Mol endocrinol* 2009, 23(8) 1291-305).

Подвійні EP2/EP4 антагоністи, або комбінація селективних антагоністів EP2 із селективними антагоністами EP4, можуть потенційно застосовуватися у випадку аутоімунних розладів; наприклад, було показано, що вони ефективні у мишачій моделі у випадку розсіяного склерозу (МС) (Esaki Y та ін. *PNAS* 2010, 107(27):12233-8; Schiffmann S та ін., *Biochem Pharmacol.* 2014, 87(4): 625-35; див. також Kofler DM та ін. *J Clin Invest* 2014, 124(6):2513-22). Активація EP2/EP4 сигналізації у клітинах *in vitro* (Kojima F та ін. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009, 89:26-33) зв'язує подвійні або селективні EP2 та/або EP4 антагоністи з лікуванням ревматоїдного артриту. Крім того, повідомлялося про підвищені рівні PGE(2) у синовіальній рідині та хрящах пацієнтів з остеоартритом (ОА) та було показано, що PGE2 стимулює деградацію матриксу у остеоартритних хондроцитах за допомогою рецептора EP4 (Attur M та ін., *J Immunol.* 2008;181(7):5082-8).

Надекспресію EP4 зв'язують із посиленою запальною реакцією у атеросклеротичних бляшках пацієнтів (Cipollone F та ін., *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25(9); 1925-31), тому застосування EP4 та/або подвійних EP2/EP4 антагоністів може бути показане для стабілізації бляшок та запобігання/профілактики гострих ішемічних синдромів. Крім того, дефіцит EP4 пригнічує ранній атеросклероз, ставлячи під загрозу виживаність макрофагів (Babaev VR та ін., *Cell Metab.* 2008 грудень;8(6):492-501).

EP2 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи також можуть бути корисними для лікування пневмонії: внутрішньолегенове введення апоптотичних клітин продемонструвало, що PGE(2) через EP2 викликає наступне погіршення рекрутингу лейкоцитів у легені та кліренсу *Streptococcus pneumoniae*, а також посилену генерацію IL-10 *in vivo* (Medeiros AI та ін. *J Exp Med*

2009 206(1):61-8).

Крім того, EP2 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи можуть бути корисними для лікування нейродегенеративних захворювань (для огляду див. Cimini PJ та ін., *Curr Med Chem.* 2008;15(19):1863-9). EP2 рецептор прискорює прогресування запалення у мишачій моделі аміотрофічного латерального склерозу (ALS) (Liang X та ін., *Ann Neurol* 2008, 64(3):304-14); COX2 інгібітори були показані як нейропротекторні у моделях інсульту, хвороби Паркінсона та ALS на гризунах (для огляду див. Liang X та ін. *J Mol Neurosci* 2007, 33(1):94-9), знижену нейротоксичність спостерігали у EP2 нокаутних мишах, які одержували паркінсонічний токсикант (Jin J та ін., *J Neuroinflammation* 2007, 4:2), PGE2 через EP2 збільшує нейродегенерацію у культивуємих клітинах щурів (Takadera T та ін., *Life Sci* 2006, 78(16): 1878-83); знижене амілоїдне навантаження спостерігали у мишачій моделі хвороби Альцгеймера у комбінації з EP2 нокаутними мишами (Liang X та ін. *J Neurosci* 2005, 25(44):10180-7; Keene CD та ін., *Am J Pathol.* 2010, 177(1):346-54). EP2 нульові миші захищені від CD14-залежного/опосередкованого вродженим імунітетом нейронального ушкодження при нейродегенеративному захворюванні (Shie FS та ін. *Glia* 2005, 52(1):70-7); PGE2 через EP2 підсилює експресію білку-попереднику амілоїду (APP) у культивуємих щурячих мікрогліальних клітинах (Pooler AM та ін. *Neurosci. Lett.* 2004, 362(2):127-30). EP2 антагоніст обмежує окисне ушкодження від активації вродженого імунітету (внутрішньочерепна ін'єкція LPS) у головному мозку та може застосовуватися у випадку деменції Альцгеймера або деменції, пов'язаної з ВІЛ (Montine TJ та ін., *J Neurochem* 2002, 83(2):463-70). У мишачій моделі хвороби Альцгеймера когнітивна функція може бути поліпшена шляхом генетичного та фармакологічного інгібування EP4 (Hoshino T та ін., *J Neurochem* 2012, 120(5):795-805).

EP2 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи також можуть бути корисними для лікування аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок (ADPKD): PGE2 через EP2 індукує цистогенез епітеліальних клітин нирок людини; та було знайдено, що EP2 надекспресується у зразках від хворих (Elberg G та ін., *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 293(5):F1622-32).

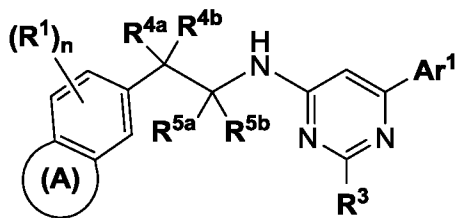
EP4 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи також можуть бути корисними для лікування остеопорозу: PGE2 стимулює резорбцію кістки головним чином через EP4 та частково через EP2 (Suzawa T та ін., *Endocrinology.* 2000, квітень; 141(4):1554-9), EP4 нокаутні миші показали ослаблену резорбцію кістки (Miyaura C та ін., *J Biol Chem* 2000, 275(26): 19819-23) та EP4 антагоністи показали часткове інгібування PGE(2)-стимульованого остеокластогенезу та остеокластичної резорбції кістки (Tomita M та ін., *Bone.* 2002, січень; 30(1):159-63).

WO 2008/152093 розкриває селективні модулятори EP2 рецепторів, які містять індольне кільце, приєднане до іншої частини молекули у положенні 3, та піримідиновий фрагмент, який, однак, не заміщений безпосередньо приєднаним ароматичним замісником. WO2006/044732 розкриває піримідинові сполуки, які є модуляторами PGD2 та, як заявлено, є корисними, наприклад, при лікуванні алергійних захворювань; однак, наприклад, ілюстративна сполука CAS 1001913-77-4, яка була протестована, виявилася неактивною у відношенні як EP2, так і EP4 рецепторів у *in vitro* аналізі, викладеному у експериментальному розділі нижче. WO 2008/006583 розкриває піримідинові похідні, які є інгібіторами ALK-5. WO 2006/044732 та WO 2008/039882 розкривають певні піримідинові похідні як антагоністи рецептору простагландину D2. Піримідин-2-ільні похідні розкриті у документах WO 2013/020945, WO 2012/127032, WO 2011/144742, WO 2011/022348, WO 2009/105220, *Bioorg. Med. Chem* 2011, 21(13) 4108-4114 та *Bioorg. Med. Chem* 2011, 21(1) 66-75. Подальші сполуки, які, як заявлено, є активними як протипухлинні засоби, розкриті у WO 2006/128129, WO 2008/008059 та *Bioorg. Med. Chem* 2013, 21(2), 540-546. WO2012/149528 розкриває 2-метилпіримідинові похідні як інгібітори індукцйбельної форми фосфофруктокінази, які, як вважають, корисні для лікування злоякісного новоутворення шляхом ослаблення росту пухлини за рахунок зниження надзвичайно високого рівня гліколізу у пухлинних клітинах. WO 2018/013840, WO 2013/163190 WO 2015/058067 та WO 2015/058031 розкривають певні інгібітори ДНК-ПК, які взаємодіють з процесами репарації ДНК. Розкриті сполуки, як вважають, корисні для сенсibiliзації пухлинних клітин шляхом прямого модулювання проліферації пухлинних клітин, та для підвищення ефективності як протипухлинної хіміотерапії, так і радіотерапії.

Даний винахід забезпечує нові піримідинові похідні формули (I)/формули (II), які є модуляторами рецепторів простагландину-2 EP2 та/або EP4. Певні сполуки даного винаходу є подвійними антагоністами, як рецептору EP2, так і рецептору EP4. Сполуки даного винаходу, таким чином, можуть бути корисними для запобігання/профілактики або лікування захворювань, які відповідають на блокування рецепторів EP2 та/або рецепторів EP4, таких як, особливо, злоякісні новоутворення; де особливим аспектом є лікування злоякісного новоутворення шляхом модулювання імунної відповіді, що включає реактивацію імунної системи у пухлині; а

також біль, включаючи, особливо, запальний біль та хворобливу менструацію; ендометріоз; гострі ішемічні синдроми у хворих з атеросклерозом; пневмонія; нейродегенеративні захворювання, включаючи аміотрофічний латеральний склероз, інсульт; хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та пов'язана з ВІЛ деменція; аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок; та для контролю жіночої фертильності.

1) Перший аспект винаходу відноситься до сполук формули (I)



Формула (I)

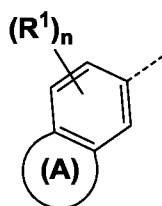
для застосування для лікування злоякісного новоутворення, де лікування зазначеного злоякісного новоутворення здійснюють шляхом модулювання імунної відповіді, що включає реактивацію імунної системи у пухлині;

де зазначене злоякісне новоутворення, особливо, являє собою злоякісне новоутворення, вибране з меланоми, включаючи метастатичну меланому; раку легень, включаючи недрібноклітинний рак легень; раку сечового міхура, включаючи рак самого сечового міхура, уротеліально-клітинну карциному; карцином нирок, включаючи нирково-клітинну карциному, метастатичну нирково-клітинну карциному, метастатичну світлоклітинну карциному нирок; злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, включаючи колоректальний рак, метастатичний колоректальний рак, сімейний аденоматозний поліпоз (FAP), рак стравоходу, рак шлунку, рак жовчного міхура, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному та рак підшлункової залози, такий як аденокарцинома підшлункової залози або дуктальна карцинома підшлункової залози; раку ендометрію; раку яєчників; раку шийки матки; нейробластоми; раку передміхурової залози, включаючи кастраційно-резистентний рак передміхурової залози; пухлин головного мозку, включаючи метастази у головний мозок, злоякісні гліоми, мультиформну гліобластому, медуллобластому, менінгіоми; раку молочної залози, включаючи тричі негативну карциному молочної залози; пухлин ротової порожнини; пухлин носоглотки; торакального раку; раку голови та шиї; лейкозів, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, Т-клітинний лейкоз дорослих; карцином; аденокарцином; тиреоїдної карциноми, включаючи папілярну тиреоїдну карциному; хоріокарциноми; саркоми Юінга; остеосаркоми; рабдіоміосаркоми; саркоми Капоши; лімфом, включаючи лімфому Беркїтта, лімфому Ходжкіна, лімфому MALT-типу; множинних мієлом; та пухлин, індукованих вірусом (особливо, таке злоякісне новоутворення вибирають з меланоми; раку легень; раку сечового міхура; карцином нирок; злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту; раку ендометрію; раку яєчників; раку шийки матки; та нейробластоми);

де зазначену сполуку необов'язково застосовують у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними засобами та/або радіотерапією та/або таргетною терапією;

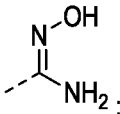
де у сполуках формули (I):

кільце (A) у фрагменті



являє собою ароматичне 5- або 6-членне кільце або неароматичне 5-7-членне кільце, де зазначене кільце (A) конденсоване з фенільною групою, та де незалежно зазначене кільце (A) необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки (особливо, така конденсована група означає бензофураніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, індоліл, індазоліл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, 2,3-дигідробензо[b]тіофеніл, бензо[1,3]діоксоліл, 1,3-дигідрізобензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, інданіл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, хроманіл, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепініл);

де зазначений фрагмент необов'язково заміщений (R¹)_n; де (R¹)_n являє собою один, два, три або чотири необов'язкові замісники (тобто зазначений фрагмент не заміщений або заміщений одним, двома, трьома або чотирма R¹), де зазначені замісники R¹ незалежно вибирають з

- (C₁₋₃)алкілу (особливо, метилу), (C₂₋₃)алкенілу (особливо, вінілу), (C₂₋₃)алкінілу (особливо, етинілу), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), -S-(C₁₋₃)алкілу (особливо, метилсульфанілу), (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано, оксо, -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил);
- R³ являє собою водень, метил або трифторметил (особливо, водень);
- R^{4a} та R^{4b} незалежно являють собою водень, метил, або R^{4a} та R^{4b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою циклопроп-1,1-діїльну групу;
- R^{5a} та R^{5b} незалежно являють собою водень, метил, або R^{5a} та R^{5b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою циклопроп-1,1-діїльну групу;
- Ag¹ являє собою
- феніл або 5- або 6-членний гетероарил (зокрема, 5-членний гетероарил, особливо, тіофеніл або тіазоліл); де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з
- (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, 1-метилпропан-1-ілу, трет-бутилу, 3-метилбутилу);
- (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси);
- (C₁₋₃)фторалкілу, де зазначений (C₁₋₃)фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси (особливо, трифторметилу, 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетилу);
- (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);
- галогену (особливо, фтору, хлору, бром);
- ціано;
- (C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл не заміщений або монозаміщений аміно (особливо, циклопропілу, 1-аміноциклопропілу);
- (C₄₋₆)циклоалкілу, що містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, не заміщений або монозаміщений гідрокси (особливо, 3-гідроксиоксетан-3-ілу);
- (C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);
- гідрокси;
- X¹-CO-R^{O1}, де
- X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, етен-1,1-дііл, -CH≡CH-, -NH-CO-, -CO- або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO-R^{O1}; та
- R^{O1} являє собою
- OH;
- O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);
- NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл або -NH₂;
- O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;
- O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;
- O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂ (особливо, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); або
- (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;
- [де, зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-C₂H₅, -CF₂-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, 1-карбоксициклопропан-1-іл];
- CO-CH₂-OH;
- 
- 2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-енілу;
- гідрокси-(C₁₋₄)алкілу (особливо, гідроксиметилу, 1-гідроксиетилу);
- дигідрокси-(C₂₋₄)алкілу (особливо, 1,2-дигідроксиетилу);

гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);

(C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-метоксиетокси);

-(CH₂)_г-CO-NR^{N3}R^{N4}, де г являє собою ціле число 0 або 1; та де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл або гідрокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CH₂-CO-NH₂, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃ або -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-ізопропіл або -CO-NH-OH);

-X²-NR^{N1}R^{N2}, де X² являє собою -(CH₂)_т, де т являє собою ціле число 0 або 1; або X² являє собою -O-CH₂-CH₂-, де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -NR^{N1}R^{N2}; та де

R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл або (C₂₋₃)фторалкіл;

або R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкіл, -CO-(C₁₋₃)алкілен-OH або -CO-O-(C₁₋₃)алкіл;

або R^{N1} та R^{N2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце не заміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки;

(особливо, така група -X²-NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, циклопропіламінометил, циклобутиламінометил, (2-метоксиетил)амінометил, (2,2,2-трифторетил)-аміно; або -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; або піролідін-1-іл, 2-окспіролідін-1-іл, 1,1-діоксоізотіазолідін-2-іл, морфолін-4-іл, азетидин-1-іл або піперидин-1-іл; або 2-(диметиламіно)-етокси);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N5} та R^{N6} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} є -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

-SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил) або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N7} та R^{N8} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -SO₂-R^{S1} є -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

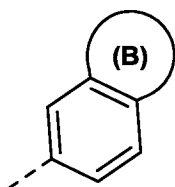
-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил), (C₃₋₆)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклобутил, оксетан-3-іл);

-(CH₂)_q-HET¹, де q являє собою ціле число 0, 1 або 2 (особливо, q означає 0, тобто HET¹ приєднаний до Ar¹ за допомогою прямого зв'язку); та де HET¹ являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл), 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (включаючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл) або 5-тіоксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-меркапто-[1,2,4]оксадіазол-3-іл);

-(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, p означає 0, тобто HET приєднаний до Ar¹ за допомогою прямого зв'язку); та де HET являє собою 5- або 6-членний гетероарил (особливо, 5-членний гетероарил, вибраний з оксазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу та тетразолілу), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, гідрокси-(C₁₋₃)алкілу (особливо, гідроксиметилу), (C₃₋₅)циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклопропілу, оксетан-3-ілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил) або гідрокси-(C₂₋₄)алкіл (особливо, 2-гідроксиетил); (особливо, така група -(CH₂)_p-HET означає 1H-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-[(2-гідроксиетил)]-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-(оксетан-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 1H-імідазол-4-іл, 5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1H-імідазол-4-іл);

або Ar¹ являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил (особливо, 9- або 10-членний біциклічний гетероарил; особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл, хінолініл, піролопідініл, або імідазопідініл); де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу

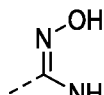
(особливо, метилу); (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси); (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу); (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену; ціано; гідрокси або - (C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, така група -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2} означає -COOH); (особливо, такий 8-10-членний біциклічний гетероарил, якщо є незаміщеним, означає 1H-бензоімідазол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індазол-5-іл, ізохінолін-7-іл, хінолін-6-іл; або, якщо є заміщеним, означає 3-карбокси-1H-індол-6-іл, 4-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-карбокси-1H-індол-2-іл, 6-карбокси-1H-індол-2-іл, 7-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл, 6-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл, 6-карбоксибензофуран-2-іл, 3-карбоксибензофуран-6-іл, 2-карбокси-бензофуран-5-іл або 2-карбоксибензофуран-6-іл);
 або Ar¹ являє собою групу структури (Ar-III):



(Ar-III),

де кільце (B) являє собою неароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню (особливо, така група (Ar-III) означає 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазоліл, 2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2,3-дигідроізоіндоліл, 2,3-дигідробензооксазоліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл або 1,2,3,4-тетрагідрофталазиніл); де зазначене кільце (B) незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізобутилу) та -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O3}, де R^{O3} являє собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, така група (Ar-III) означає 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-іл або 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл).

У підваріанті здійснення, Ar¹, особливо, являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил; де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним (особливо, дизаміщеним), де один із зазначених замісників вибирають з (C₄₋₆)циклоалкілу, що містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, незаміщений або



монозаміщений гідрокси-групою; гідрокси; -X¹-CO-R^{O1}; 2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-енілу; гідрокси-(C₂₋₄)алкокси; -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}; -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}; -SO₂-R^{S1}; -(CH₂)_q-HET¹; -(CH₂)_p-HET;

та інший із зазначених замісників, якщо присутній, незалежно вибирають з (C₁₋₆)алкілу; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкілу; (C₁₋₃)фторалкокси; галогену; ціано; (C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл не заміщений або монозаміщений аміно-групою; (C₃₋₆)циклоалкілокси; гідрокси; гідрокси-(C₁₋₄)алкілу; дигідрокси-(C₂₋₄)алкілу; гідрокси-(C₂₋₄)алкокси; (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси; -X²-NR^{N1}R^{N2}; -S-R^{S2};

де вищезазначені групи та замісники є такими, як визначено у варіанті здійснення 1);

або Ar¹ являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил, як визначено у варіанті здійснення 1); де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкілу; (C₁₋₃)фторалкокси; галогену; ціано; гідрокси або -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл;

або Ar¹ являє собою групу структури (Ar-III), як визначено у варіанті здійснення 1).

2) Другий варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де R³ являє собою водень.

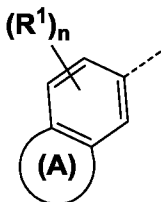
3) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де R³ являє собою метил.

4) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де R^{4a} та R^{4b} обидва являють собою водень.

5) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів

здійснення 1) - 4), де R^{5a} та R^{5b} обидва являють собою водень. Особливими сполуками формули (I) є сполуки, де R^{4a} та R^{4b} обидва являють собою водень; та R^{5a} та R^{5b} обидва являють собою водень.

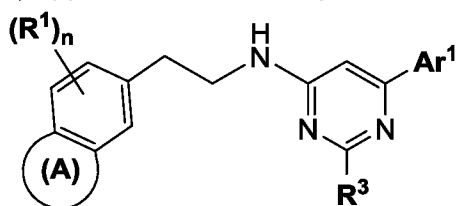
- 6) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де з урахуванням відповідних змін застосовуються характерні ознаки, визначені для фрагменту



у відповідності з варіантами здійснення 8) або 17) - 20) нижче.

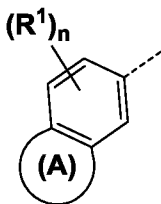
- 7) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 6), де з урахуванням відповідних змін застосовуються характерні ознаки, визначені для замісника Ar^1 у відповідності з варіантами здійснення 8) або 11) - 16) нижче.

8) Другий аспект винаходу відноситься до сполук формули (II)



Формула (II),

де у сполуках формули (II) кільце (A) у фрагменті

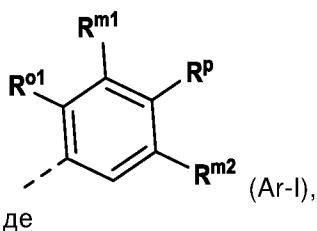


являє собою ароматичне 5- або 6-членне кільце або неароматичне 5-7-членне кільце, де зазначене кільце (A) конденсоване з фенільною групою, та де зазначене кільце (A) необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки (особливо, така конденсована група означає бензофураніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, індоліл, індазоліл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, 2,3-дигідробензо[b]тіофеніл, бензо[1,3]діоксоліл, 1,3-дигідроізобензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, інданіл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, хроманіл, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепініл); де зазначений фрагмент необов'язково заміщений $(R^1)_n$; де $(R^1)_n$ являє собою один, два, три або чотири необов'язкові замісники (тобто зазначений фрагмент не заміщений або заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^1), де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу (особливо, метилу), (C_{2-3}) алкенілу (особливо, вінілу), (C_{2-3}) алкінілу (особливо, етинілу), (C_{1-3}) алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), $-S-(C_{1-3})$ алкілу (особливо, метилсульфанілу), (C_{1-3}) фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C_{1-3}) фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано, оксо, $-NR^N R^N$, де R^N та R^N незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил);

R^3 являє собою водень, або метил (особливо, водень);

Ar^1 являє собою

фенільну групу структури (Ar-I):



R^p являє собою

(C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, не заміщений або монозаміщений гідрокси (особливо, 3-гідроксиоксетан-3-іл);

5 гідрокси;

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, етен-1,1-дііл, -CH≡CH-, -NH-CO-, -CO- або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO-R^{O1}; та

R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);

15 -NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл або -NH₂;

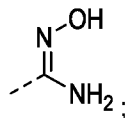
-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;

-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;

20 -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂ (особливо, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); або

(5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

[де, зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-C₂H₅, -CF₂-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, 1-карбоксициклопропан-1-іл];



30 2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

гідрокси-(C₁₋₄)алкіл (особливо, гідроксиметил, 1-гідроксиетил);

гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);

35 -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}, де r являє собою ціле число 0 або 1; та де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл або гідрокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CH₂-CO-NH₂, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃ або -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-ізопропіл або -CO-NH-OH);

40 -NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкіл або -CO-(C₁₋₃)алкілен-OH; (особливо, така група -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} являє собою -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅ або -NH-CO-CH₂-CH₂-OH);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N5} та R^{N6} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} є -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

45 -SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил) або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N7} та R^{N8} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -SO₂-R^{S1} є -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-CH₃);

50 -(CH₂)_q-HET¹, де q являє собою ціле число 0, 1 або 2 (особливо, q означає 0, тобто HET¹ приєднаний до Ar¹ за допомогою прямого зв'язку); та де HET¹ являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл), 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (включаючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл) або 5-тіоксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-меркапто-[1,2,4]оксадіазол-3-іл);

55 -(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, p означає 0, тобто HET приєднаний до Ar¹ за допомогою прямого зв'язку); та де HET являє собою 5-членний гетероарил (особливо, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл або тетразоліл), де зазначений 5-членний гетероарил є

незаміщеним або моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, гідрокси-(C₁₋₃)алкілу (особливо, гідроксиметилу), (C₃₋₅)циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклопропілу, оксетан-3-іл), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил) або гідрокси-(C₂₋₄)алкіл (особливо, 2-гідроксиетил); (особливо, така група -(CH₂)_p-HET означає 1H-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-[(2-гідроксиетил)]-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-(оксетан-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 1H-імідазол-4-іл, 5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1H-імідазол-4-іл);

R^{m1} являє собою

водень;

(C₁₋₆)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси);

(C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галоген (особливо, фтор або хлор);

(C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклопропіл);

(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси;

гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);

-X²-NR^{N1}R^{N2}, де X² являє собою прямий зв'язок; або X² являє собою -O-CH₂-CH₂*, де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -NR^{N1}R^{N2}; та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил) або (C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклопропіл); (особливо, така група -X²-NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно; або 2-(диметиламіно)-етокси);

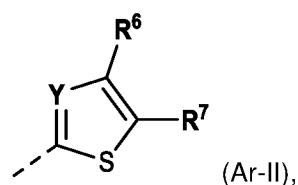
-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил) або (C₃₋₆)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклобутил, оксетан-3-іл);

де у підваріанті здійснення, R^{m1}, особливо, відрізняється від водню;

R^{m2} являє собою водень, метил, фтор або хлор; та

R^{o1} являє собою водень; або у випадку, якщо R^{m2} являє собою водень, R^{o1} являє собою водень або фтор;

або Ar¹ являє собою 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II):



де

Y являє собою CR⁸, де R⁸ являє собою, особливо, водень або галоген (зокрема, фтор, хлор); або Y являє собою N;

R⁷ являє собою

(C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, не заміщений або монозаміщений гідрокси (особливо, 3-гідроксиоксетан-3-іл);

-X¹-CO-R^{o1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-, -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-*), -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-*, -CO- або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO-R^{o1}; та

R^{o1} являє собою

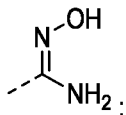
-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);

-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл або -NH₂;

-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;
 -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;
 -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂ (особливо, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); або
 (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

5 [де, зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метил-О-СO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-C₂H₅, -CF₂-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, 1-карбоксициклопропан-1-іл];



2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

гідрокси-(C₁₋₄)алкіл (особливо, гідроксиметил, 1-гідроксиетил);

15 гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}, де r являє собою ціле число 0 або 1; та де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл або гідрокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CH₂-CO-NH₂, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃ або -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-ізопропіл або -CO-NH-OH);

20 -NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкіл або -CO-(C₁₋₃)алкілен-OH; (особливо, така група -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} являє собою -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅ або -NH-CO-CH₂-CH₂-OH);

25 -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N5} та R^{N6} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} є -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

30 -SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил) або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N7} та R^{N8} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -SO₂-R^{S1} є -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-CH₃);

35 -(CH₂)_q-HET¹, де q являє собою ціле число 0, 1 або 2 (особливо, q означає 0, тобто HET¹ приєднаний до Ar¹ за допомогою прямого зв'язку); та де HET¹ являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл), 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (включаючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл) або 5-тіоксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-меркапто-[1,2,4]оксадіазол-3-іл);

40 -(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, p означає 0, тобто HET приєднаний до Ar¹ за допомогою прямого зв'язку); та де HET являє собою 5-членний гетероарил (особливо, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл або тетразоліл), де зазначений 5-членний гетероарил є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, гідрокси-(C₁₋₃)алкілу (особливо, гідроксиметилу), (C₃₋₅)циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклопропілу, оксетан-3-ілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил) або гідрокси-(C₂₋₄)алкіл (особливо, 2-гідроксиетил); (особливо, така група -(CH₂)_p-HET означає 1H-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-[(2-гідроксиетил)]-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-(оксетан-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 1H-імідазол-4-іл, 5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1H-імідазол-4-іл);

R⁶ являє собою

(C₁₋₆)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси);

55 (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галоген (особливо, фтор або хлор);

гідрокси;

(C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклопропіл);

(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

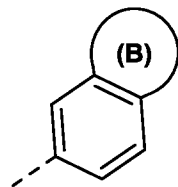
гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);

5 -X²-NR^{N1}R^{N2}, де X² являє собою прямий зв'язок; або X² являє собою -O-CH₂-CH₂*, де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -NR^{N1}R^{N2}; та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл або (C₃₋₆)циклоалкіл; (особливо, така група -X²-NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно; або 2-(диметиламіно)-етокси);

10 -S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил) або (C₃₋₆)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклобутил, оксетан-3-іл);

або Ar¹ являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил (особливо, 9- або 10-членний біциклічний гетероарил; особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл або хінолініл); де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно монозаміщений -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил) (де, особливо, така група -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2} означає -COOH); (особливо, такий 8-10-членний біциклічний гетероарил означає 3-карбокси-1H-індол-6-іл, 4-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-карбокси-1H-індол-2-іл, 6-карбокси-1H-індол-2-іл, 7-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл, 6-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл), 6-карбоксибензофуран-2-іл, 3-карбокси-бензофуран-6-іл, 2-карбоксибензофуран-5-іл або 2-карбоксибензофуран-6-іл);

або Ar¹ являє собою групу структури (Ar-III):



(Ar-III),

яку вибирають з 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-ілу, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-ілу, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-ілу, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-ілу, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолініл-6-ілу, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-ілу та 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолініл-7-ілу.

30 Сполуки формули (I)/формули (II) можуть містити один або декілька стереогенних або асиметричних центрів, таких як один або декілька асиметричних атомів вуглецю, які можуть бути присутніми у (R)-, а також (S)-конфігурації. Сполуки формули (I)/формули (II) можуть додатково охоплювати сполуки з одним або декількома подвійними зв'язками, які можуть бути присутніми у Z-, а також E-конфігурації, та/або сполуки із замісниками у кільцевій системі, які можуть бути присутніми, відносно один іншого, у цис-, а також транс-конфігурації. Таким чином, 35 сполуки формули (I)/формули (II) можуть бути присутніми у вигляді сумішей стереоізомерів або, переважно, у вигляді чистих стереоізомерів. Суміші стереоізомерів можуть бути розділені за допомогою способу, відомого фахівцеві у даній галузі техніки.

У випадку, коли окрему сполуку (або родову структуру) позначають як (R)- або (S)-енантіомер, таке позначення слід розуміти як таке, що стосується відповідної сполуки (або родової структури) у збагаченій, особливо, по суті чистій енантіомерній формі. Подібним чином, у випадку, коли конкретний асиметричний центр у сполуці позначають як такий, що знаходиться у (R)- або (S)-конфігурації або як такий, що знаходиться у певній відносній конфігурації, таке позначення слід розуміти як таке, що стосується сполуки, яка знаходиться у збагаченій, особливо, по суті чистій формі, що стосується відповідної конфігурації зазначеного асиметричного центру. За аналогією, цис- або транс-позначення слід розуміти як такі, що стосуються відповідного стереоізомеру відповідної відносної конфігурації у збагаченій, особливо, по суті чистій формі. Подібним чином, у випадку, коли окрему сполуку (або родову структуру) позначають як Z- або E-стереоізомер (або у випадку, коли конкретний подвійний зв'язок у сполуці позначають як такий, що знаходиться у Z- або E-конфігурації), таке позначення 50 слід розуміти як таке, що стосується відповідної сполуки (або родової структури) у збагаченій, особливо, по суті чистій стереоізомерній формі (або до сполуки, яка знаходиться у збагаченій, особливо, по суті чистій формі, що стосується відповідної конфігурації подвійного зв'язку).

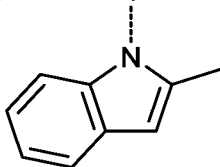
Термін "збагачений", при використанні у контексті стереоізомерів, слід розуміти у контексті даного винаходу у значенні, що відповідний стереоізомер присутній у співвідношенні щонайменше 70:30, особливо щонайменше 90:10 (тобто із чистотою щонайменше 70 мас. %, 55

особливо щонайменше 90 мас. %), по відношенню до відповідного іншого стереоізомеру/сукупності відповідних інших стереоізомерів.

Термін "по суті чистий", при використанні у контексті стереоізомерів, слід розуміти у контексті даного винаходу у значенні, що відповідний стереоізомер присутній із чистотою щонайменше 95 мас. %, особливо щонайменше 99 мас. %, по відношенню до відповідного іншого стереоізомеру/сукупності відповідних інших стереоізомерів.

Даний винахід також включає ізотопно-мічені, особливо ^2H (дейтерій) мічені сполуки формули (I)/формули (II) відповідно до варіантів здійснення 1) - 29), причому такі сполуки є ідентичними сполукам формули (I)/формули (II) за винятком того, що один або кожен з великого числа атомів був замінений на атом, що має той же самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що звичайно зустрічається у природі. Ізотопно-мічені, особливо ^2H (дейтерій) мічені сполуки формули (I)/формули (II) та їх солі включені у обсяг даного винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом ^2H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, що приводить, наприклад, до підвищеного in-vivo періоду напіввиведення або зниженого необхідного дозування, або може привести до зниженого інгібування ферментів цитохрому P450, у результаті чого, наприклад, поліпшується профіль безпеки. У одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули (I)/формули (II) не є ізотопно-міченими, або вони мічені тільки одним або декількома атомами дейтерію. У підваріанті здійснення, сполуки формули (I)/формули (II) взагалі не є ізотопно-міченими. Ізотопно-мічені сполуки формули (I)/формули (II) можна одержати за аналогією зі способами, описаними у даній заявці далі, але з використанням підходящого ізотопного варіанту придатних реагентів або вихідних речовин.

У даній заявці на патент, зв'язок, накреслений пунктирною лінією, показує точку приєднання накресленого радикалу. Наприклад, накреслений нижче радикал



являє собою 2-метил-1H-індол-1-ільну групу.

У деяких випадках, сполуки формули (I)/формули (II) можуть включати таутомерні форми. Такі таутомерні форми включені у обсяг даного винаходу. У випадку, коли таутомерні форми існують у певному залишку, та тільки одна форма такого залишку розкрита або визначена, мається на увазі, що та інша(-і) таутомерна(-и) форма(-и) також охоплена(-и) у такому розкритому залишку. Наприклад групу 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл слід розуміти як таку, що також охоплює її таутомерні форми 2-гідрокси-1H-бензо[d]імідазол-5-іл та 2-гідрокси-3H-бензо[d]імідазол-5-іл. Подібним чином, 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (що альтернативно називається 5-оксо-4H-[1,2,4]оксадіазол-3-ілом) охоплює його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, та 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (що альтернативно називається 3-оксо-2H-[1,2,4]оксадіазол-5-ілом) охоплює його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл.

Якщо для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань і т. п. використовується форма множини, тоді мається на увазі також одна єдина сполука, сіль, або т. п.

Будь-яке посилання на сполуки формули (I)/формули (II) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 29) слід розуміти як таке, що відноситься також до солей (та, особливо, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, в залежності від конкретного випадку та доцільності.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність сполуки винаходу та демонструють мінімальні небажані токсичні впливи. Такі солі включають солі приєднання неорганічних або органічних кислот та/або основ, залежно від присутності основних та/або кислотних груп у сполуці винаходу. У якості довідкової інформації див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-vch, 2008; та "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Визначення, представлені у даній заявці, призначені для застосування так само і до сполук формули (I)/формули (II), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 22), та, з урахуванням відповідних змін, по всьому опису та формулі винаходу, якщо тільки інше недвозначним чином викладене визначення не забезпечує більш широке або більш вузьке визначення. Зовсім ясно, що визначення або переважне визначення терміну визначає та може замінювати відповідний термін незалежно від (і у комбінації з) будь-якого(-им) визначення(-ям) або переважного(-им) визначення(-ям) будь-якого або всіх інших термінів, як зазначено у даній

заявці. У випадках, коли група Ar^1 або її замісники визначені додатково, такі визначення призначені для застосування з урахуванням відповідних змін також до груп (Ar-I), (Ar-II) та (Ar-III), та їх відповідних замісників.

У випадках, коли замісник вказується як необов'язковий, слід розуміти, що такий замісник може бути відсутнім (тобто відповідний залишок є незаміщеним у відношенні такого необов'язкового замісника), та у цьому випадку усі положення, що мають вільну валентність (до яких такий необов'язковий замісник міг би бути приєднаний; такі як, наприклад, кільцеві атоми вуглецю та/або кільцеві атоми азоту у ароматичному кільці, які мають вільну валентність), заміщені воднем за необхідності. Подібним чином, у випадку, коли термін "необов'язково" використовується у контексті кільцевого(-их) гетероатому(-ів), термін означає, що або відповідний(-і) необов'язковий(-і) гетероатом(-и), або т. п., відсутній(-і) (тобто визначений фрагмент не містить гетероатом(-и)/означає карбоцикл/або т. п.), або відповідний(-і) необов'язковий(-і) гетероатом(-и), або т.п., присутній(-і) відповідно до приведеного чіткого визначення.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод; особливо, фтор, хлор або бром; переважно фтор або хлор.

Термін "алкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до насиченої вуглеводневої групи із прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю. Термін " (C_{x-y}) алкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до алкільної групи відповідно наведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-6}) алкільна група містить від одного до шести атомів вуглецю. Прикладами алкільних груп є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, 3-метилбутіл, 2,2-диметилпропіл та 3,3-диметилбутіл. Для уникнення яких-небудь сумнівів слід відмітити, що у випадку, якщо група називається, наприклад, пропіл або бутіл, тоді мається на увазі н-пропіл, відповідно, н-бутіл. Кращими є метил та етил. Найкращим є метил. Кращими замісниками радикалу Ar^1 , що є фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, є метил, етил, пропіл, ізобутіл, 1-метилпропан-1-іл, трет-бутіл, 3-метилбутіл.

Термін " (C_{x-y}) алкілен-", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної алкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Переважно, точки приєднання (C_{1-y}) алкіленової групи відповідають 1,1-діільній, 1,2-діільній або 1,3-діільній схемі. У випадку, якщо (C_{0-y}) алкіленова група використовується у комбінації з іншим замісником, термін означає, що або згаданий замісник приєднаний через (C_{1-y}) алкіленову групу до решти частини молекули, або до решти частини молекули він приєднаний безпосередньо (тобто (C_0) алкіленова група являє собою прямий зв'язок, який приєднує згаданий замісник до решти частини молекули). Алкіленова група $-\text{C}_2\text{H}_4-$ відноситься до $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, якщо явно не зазначене інше. Для лінкеру X^1 , прикладами (C_{1-3}) алкіленових груп є $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, та $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, особливо $-\text{CH}_2-$ та $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Прикладами (C_{0-3}) алкіленових груп, які використовуються у замісниках (C_{0-3}) алкілен- $\text{COOR}^{\text{O}2}$ та (C_{0-3}) алкілен- $\text{COOR}^{\text{O}3}$, відповідно, є (C_0) алкілен, та метилен, відповідно.

Термін "алкокси", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до групи алкіл-О-, де алкільна група відповідає наведеному вище визначенню. Термін " (C_{x-y}) алкокси" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до алкокси групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-4}) алкокси група означає групу формули (C_{1-4}) алкіл-О-, де термін " (C_{1-4}) алкіл" приймає приведені раніше значення. Прикладами алкокси груп є метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси та трет-бутокси. Кращими є етокси та, особливо, метокси. Кращими замісниками радикалу Ar^1 , що є фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, є метокси, етокси, пропокси, бутокси, ізобутокси.

Термін "фторалкіл", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до алкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо всі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " (C_{x-y}) фторалкіл" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-3}) фторалкільна група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та у ній від одного до семи атомів водню замінені на фтор. Репрезентативні приклади фторалкільних груп включають трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил та 2,2,2-трифторетил. Кращими є (C_1) фторалкільні групи, такі як трифторметил. Прикладом " (C_{1-3}) фторалкілу, де зазначений (C_{1-3}) фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси-групою", є 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил.

Термін "фторалкокси", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до алкокси групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від одного до трьох

атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо усі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " (C_{x-y}) фторалкокси" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкокси групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-3}) фторалкокси група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та у ній від

5 одного до семи атомів водню замінені на фтор. Репрезентативні приклади фторалкокси груп включають трифторметокси, дифторметокси, 2-фторетокси, 2,2-дифторетокси та 2,2,2-трифторетокси. Кращими є (C_1) фторалкокси групи, такі як трифторметокси та дифторметокси, а також 2,2,2-трифторетокси.

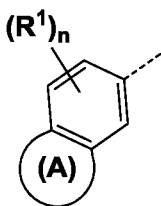
Термін "циклоалкіл", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить від трьох до шести атомів вуглецю. Термін " (C_{x-y}) циклоалкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до циклоалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{3-6}) циклоалкільна група містить від трьох до шести атомів вуглецю. Прикладами циклоалкільних груп є циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил та циклогептил. Кращими є циклопропіл, циклобутил та цикlopентил; особливо циклопропіл. Прикладом циклоалкільних груп, що містять один кільцевий атом кисню, є, особливо, оксетаніл. Прикладами (C_{3-6}) циклоалкільних груп, де згаданий (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково

20 монозаміщений аміно-групою, є циклопропіл, 1-аміноциклопропіл. Прикладами (C_{3-6}) циклоалкільних груп, де згаданий (C_{3-6}) циклоалкіл монозаміщений $-COOH$, є 1-карбоксициклопропіл, 1-карбоксициклопентил. Термін " $-(C_{x-y})$ циклоалкілен-", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної циклоалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Переважно, точки приєднання будь-якої двовалентно приєднаної циклоалкільної групи відповідають 1,1-діїльній або 1,2-діїльній схемі. Прикладами є

25 циклопропан-1,1-діїл, циклопропан-1,2-діїл, та цикlopентан-1,1-діїл; кращим є циклопропан-1,1-діїл. Прикладами (C_{3-6}) циклоалкілокси є циклобутилокси та цикlopентилокси. Алкільовані аміногрупи $-N[(C_{1-4})алкіл]_2$, які використовуються у групах $-X^1-CO-R^{O1}$, де R^{O1} являє собою $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, де R^{O4} являє собою $-N[(C_{1-4})алкіл]_2$; або, де R^{O1} являє собою $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкіл]_2$, є такими, що дві відповідні (C_{1-4}) алкільні групи вибирають незалежно. Кращим прикладом такої аміногрупи $-N[(C_{1-4})алкіл]_2$ є $-N(CH_3)_2$.

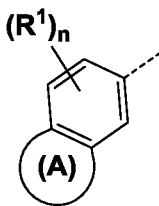
Термін "гетероцикл", який використовується окремо або у комбінації, та якщо він явно не визначений більш широким або більш вузьким чином, відноситься до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить один або два (особливо, один) кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, сірки та кисню (особливо, один атом азоту, два атоми азоту, один атом азоту та один атом кисню, або один атом азоту та один атом сірки). Термін " (C_{x-y}) гетероцикл" відноситься до такого гетероциклу, що містить від x до y кільцевих атомів. Гетероцикли не заміщені, як це чітко визначено у конкретному випадку.

Прикладами фрагменту:



40 де кільце (A) являє собою ароматичне 5- або 6-членне кільце, де зазначене кільце (A) конденсоване з фенільною групою, та де зазначене кільце (A) необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки, є індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізоітиазоліл, хінолініл, ізохінолініл, циннолініл, хіназолініл, хіноксалініл та фталазініл; особливо бензофураніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоізоітиазоліл, індоліл, індазоліл, нафтил, хінолініл та ізохінолініл. Вищезазначені групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначено у конкретному випадку.

Прикладами фрагменту:



де кільце (A) являє собою неароматичне 5-7-членне кільце, де зазначене кільце (A) конденсоване з фенільною групою, та де незалежно зазначене кільце (A) необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки, є 2,3-дигідробензо[b]тіофеніл, бензо[1,3]діоксоліл, 1,3-дигідроізобензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, інданіл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, хроманіл, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл та 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепініл. Вищезазначені групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначено у конкретному випадку.

Група, що складається з "неароматичного 5- або 6-членного кільця, конденсованого з фенільною групою, де кільце (B) містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню", яка використовується для (Ar-III), відноситься до фенільних груп, які конденсовані з (C₅₋₆)гетероциклом відповідно до приведеного вище визначення. Прикладами є 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазоліл, 2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2,3-дигідроізоіндоліл, 3-дигідробензооксазол-6-іл, 2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл та 1,2,3,4-тетрагідрофалазин-6-іл. Вищезазначені групи є незаміщеними, моно- або дизаміщеними, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C₁₋₆)алкілу та -(C₀₋₃)алкілен-COOR⁰³, де R⁰³ являє собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил); особливо, замісники незалежно вибирають з оксо, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізобутилу або -COOH; при цьому замісники приєднані до приконденсованого 5- або 6-членного неароматичного кільця. Оксозамісники переважно приєднані до кільцевого атому вуглецю, який знаходиться у альфа-положенні до кільцевого атому азоту. Кращими прикладами таких груп є 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл; а також оксозаміщені гетероциклічні групи 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазоліл, 3-оксо-2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2-оксо-1,3-дигідроіндоліл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндоліл, 2-оксо-2,3-дигідробензооксазоліл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофалазиніл; де вищезазначені групи необов'язково несуть один (додатковий) замісник, незалежно вибраний з (C₁₋₆)алкілу та -(C₀₋₃)алкілен-COOR⁰³, де R⁰³ являє собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил). Окремими прикладами є 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-іл та 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл.

Щоб уникнути сумнівів, певні групи, що мають таутомерні форми, які вважаються переважно неароматичними, такі як, наприклад, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазолільні групи, визначені у даній заявці як 8-10-членні частково ароматичні конденсовані біциклічні гетероциклічні групи, навіть незважаючи на те, що їх відповідну таутомерну форму (2-гідрокси-1H-бензо[d]імідазоліл) також можна розглядати як 8-10-членну біциклічну гетероарильну групу.

Термін "арил", який використовується окремо або у комбінації, означає феніл або нафтил, особливо феніл. Вищезгадані арильні групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначено у конкретному випадку.

Прикладами заміснику Ar¹, що являє собою феніл, є, особливо, ті, які щонайменше монозаміщені у пара-положенні відносно точки приєднання решти частини молекули. Крім того, така група Ar¹, що являє собою феніл, може нести один або два додаткові замісники, особливо, у одному або обох мета-положеннях відносно точки приєднання решти частини молекули. Відповідні замісники таких фенільних груп чітко визначені у конкретному випадку.

Термін "гетероарил", який використовується окремо або у комбінації, означає 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке містить від одного до максимум чотирьох гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з кисню, азоту та сірки. Прикладами таких гетероарильних груп є 5-членні гетероарильні групи, такі як фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл; 6-членні гетероарильні групи, такі як піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл;

та 8-10-членні біциклічні гетероарильні групи, такі як індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензотриазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, тієнопіридиніл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл, циннолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазініл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, піразолопіримідиніл, піролопіразиніл, імідазопіридиніл, імідазопіридазиніл, та імідазотіазоліл. Вищезгадані гетероарильні групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку.

У випадку замісника Ar^1 , що являє собою "5- або 6-членний гетероарил", термін означає вищезгадані 5- або 6-членні групи, такі як, особливо, піридиніл, піримідиніл, піроліл, піразоліл, ізоксазоліл, тіазоліл або тіофеніл. Особливо, термін відноситься до 5-членних груп, таких як, особливо, тіазоліл або тіофеніл; зокрема тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл. Кращим є тіофеніл, особливо тіофен-2-іл; або тіазоліл, особливо тіазол-2-іл. Вищезазначені групи заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку. Тіофен-2-іл або тіазол-2-іл, особливо, дизаміщені одним замісником у положенні 5 та другим замісником у положенні 4 (та, у випадку тіофен-2-ілу, необов'язково замісником-галогеном у положенні 3).

У випадку замісника Ar^1 , що являє собою "8-10-членний біциклічний гетероарил", термін означає вищезгадані 8-10-членні гетероарильні групи. Зокрема, термін відноситься до 9- або 10-членних гетероарильних груп, таких як, особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл, хінолініл, піролопіридиніл та імідазопіридиніл, а також бензофураніл, бензотіофеніл та бензотіазоліл. Вищезазначені групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку. Окремими прикладами є 1Н-індол-2-іл, 1Н-індол-3-іл, 1Н-індол-4-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1-метил-1Н-індол-5-іл, 1Н-індазол-5-іл, 1Н-індазол-6-іл, 1-метил-1Н-індазол-6-іл, 3-метил-1Н-індазол-6-іл, 3-метокси-1Н-індазол-6-іл, 6-метокси-1Н-індазол-5-іл, 1Н-бензоімідазол-5-іл, 2-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 2-трифторметил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 1Н-бензотриазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-6-іл, хіноксалін-6-іл, ізохінолін-7-іл, хінолін-6-іл, 1Н-піроло[2,3-с]піридин-3-іл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, імідазо[1,2-а]піридин-6-іл, 2-карбокси-1Н-індол-5-іл, 3-карбокси-1Н-індол-6-іл, 4-карбокси-1Н-індол-2-іл, 5-карбокси-1Н-індол-2-іл, 6-карбокси-1Н-індол-2-іл, 7-карбокси-1Н-індол-2-іл, 7-карбокси-1Н-індол-4-іл, 7-карбокси-1-метил-1Н-індол-4-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл, 6-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл, 6-карбоксибензофуран-2-іл, 3-карбоксибензофуран-6-іл, 2-карбоксибензофуран-5-іл та 2-карбоксибензофуран-6-іл. Кращими прикладами є 1Н-бензоімідазол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-2-іл, 1Н-індазол-5-іл, а також 8-10-членний біциклічний гетероарил, який монозаміщений $-(C_{0-3})$ алкілен- $COOR^{O2}$, такий як 3-карбокси-1Н-індол-6-іл, 4-карбокси-1Н-індол-2-іл, 5-карбокси-1Н-індол-2-іл, 6-карбокси-1Н-індол-2-іл, 7-карбокси-1Н-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл, 6-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл, 6-карбоксибензофуран-2-іл, 3-карбоксибензофуран-6-іл, 2-карбоксибензофуран-5-іл та 2-карбоксибензофуран-6-іл та, крім того, 3-карбокси-1Н-індазол-6-іл та 7-карбокси-1Н-індол-4-іл.

У випадку заміснику $-(CH_2)_p$ -НЕТ, де p являє собою ціле число 0 або 1, та де НЕТ являє собою 5- або 6-членний гетероарил, такий 5- або 6-членний гетероарил відповідає приведену вище визначенню; зокрема, являє собою азот-вмісний 5-членний гетероарил, такий як, особливо, тетразоліл або оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піразоліл або триазоліл. Вищезазначені групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку. Група $-(CH_2)_p$ - переважно відсутня, тобто p являє собою ціле число 0 та група НЕТ безпосередньо приєднана до Ar^1 . Окремими прикладами $-(CH_2)_p$ -НЕТ є, особливо, $-(CH_2)_0$ -НЕТ групи 1Н-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл; додатковими прикладами є 3-аміноізоксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-[(2-гідроксиетил)]-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-(оксетан-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 1Н-імідазол-4-іл, 5-метил-1Н-імідазол-4-іл та 2,5-диметил-1Н-імідазол-4-іл; а також 1Н-піразол-1-іл, 1Н-піразол-3-іл, 3-метилпіразол-1-іл, 1-метил-1Н-піразол-3-іл, 5-метил-1Н-піразол-3-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 4-карбокси-1Н-піразол-3-іл, 1Н-імідазол-2-іл, 3-метил-3Н-імідазол-4-іл, 2-метил-1Н-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл, 1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1Н-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1-метил-1Н-імідазол-4-іл, [1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, ізотіазол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, 4-метилтіазол-2-іл, 2-метилтіазол-4-іл, 2-аміно-5-метилтіазол-4-іл, 4,5-диметилтіазол-2-іл, 4-карбокситіазол-2-іл, 2-карбокситіазол-4-іл, 2-гідрокситіазол-4-іл, 2-аміно-2-оксоетил)тіазол-4-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-5-іл, 3-

метилізоксазол-5-іл, 4-метилізоксазол-5-іл, 4-карбокси-3-метилізоксазол-5-іл, оксазол-5-іл, 2-метилоксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-оксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-4-метилоксазол-5-іл, 4Н-[1,2,4]триазол-3-іл, 1Н-[1,2,4]триазол-1-іл, 2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл, піридин-2-іл, 4-фторпіридин-2-іл, піримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 5-метоксипіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, 6-метоксипіримідин-4-іл, 6-диметиламінопіримідин-4-іл, піразин-2-іл, 6-метоксипіразин-2-іл, 6-метоксипіридазин-3-іл, 3Н-імідазол-4-іл, 3Н-[1,2,3]триазол-4-іл, оксазол-2-іл та 4,5-диметилізоксазол-2-іл. Для уникнення сумнівів, визначені групи, що мають таутомерні форми, які можна вважати переважно ароматичними (такі як, наприклад, 3-гідроксиізоксазолільні або 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазолільні групи) визначені у даній заявці як гетероарильні групи НЕТ навіть незважаючи на те, що їх відповідну таутомерну форму (3-оксо-2,3-дигідро-2Н-ізоксазоліл, відповідно, 2-оксо-2,3-дигідро-3Н-[1,3,4]оксадіазоліл) також можна розглядати як неароматичну групу. Подібним чином, визначені групи, що мають таутомерні форми, які можна вважати переважно неароматичними (такі як 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл або 5-тіоксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл) згідно з визначенням для замісників НЕТ¹, визначені у даній заявці як такі, що не є частиною заміщеної гетероарильної групи згідно з визначенням для НЕТ навіть незважаючи на те, що їх відповідну таутомерну форму (5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазоліл, відповідно, 5-меркапто-[1,2,4]оксадіазоліл) також можна розглядати як гетероарильну групу. Слід розуміти, що відповідний таутомер включений у відповідний обсяг винаходу згідно з визначенням.

Термін "ціано" відноситься до групи -CN.

Термін "оксо" відноситься до групи =O, яка переважно приєднана до атому вуглецю або сірки у ланцюгу або кільці, як, наприклад, у випадку карбонільної групи -(CO)- або сульфонільної групи -(SO₂)-.

Прикладами "-X²-NR^{N1}R^{N2}" груп, використовуваних як замісники Ar¹, що є фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, є аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, циклопропіламінометил, циклобутиламінометил, (2-метоксиетил)амінометил, (2,2,2-трифторетил)-аміно; або -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; або піролідин-1-іл, 2-оксопіролідин-1-іл, 1,1-діоксоізотіазолідин-2-іл, морфолін-4-іл, азетидин-1-іл або піперидин-1-іл; та 2-(диметиламіно)-етокси.

Прикладами групи "-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}", використовуваної як замісники групи Ar¹, є уреїдо NH-CO-NH₂) та 3-етилуреїдо (-NH-CO-NH-C₂H₅).

Прикладами групи "-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}", де r являє собою ціле число 0 або 1", використовуваної як замісники групи Ar¹, переважно є групи, де r являє собою ціле число 0 та щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень (або, менш переважно, метил). Окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-етил, -CO-NH-O-ізопропіл, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂ та -CO-NH-O-бензил. Додатковими прикладами є -CO-NH-ізопропіл та -CO-NH-OH, а також -CO-N(CH₃)₂.

Прикладами групи "-X¹-CO-R^{O1}", використовуваної як замісники групи Ar¹, є, особливо, наступні групи:

X¹ являє собою прямий зв'язок; та R^{O1} являє собою -OH; (тобто -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH); або

X¹ являє собою прямий зв'язок; та R^{O1} являє собою -O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, або метокси); (тобто -X¹-CO-R^{O1} являє собою -CO-(C₁₋₄)алкокси (особливо, етоксикарбоніл, метоксикарбоніл)); або

X¹ являє собою прямий зв'язок; та R^{O1} являє собою -NH-SO₂-R^{S3}; де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл; (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₁₋₃)фторалкіл; феніл; або -NH₂; (тобто -X¹-CO-R^{O1} являє собою -CO-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою вищезгадані групи; особливо, метил, етил, ізопропіл, циклопропіл, трифторметил, аміно; особливо, -X¹-CO-R^{O1} являє собою -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-етил або -CO-NH-SO₂-NH₂); або

X¹ являє собою (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-*, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-*), -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-*), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH- або -CH≡CH- [у підваріанті здійснення X¹ являє собою, особливо, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -S-CH₂-* або (C₁₋₃)алкілен]; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO-R^{O1}; та R^{O1} являє собою -OH (тобто -X¹-CO-R^{O1} являє собою -X¹-COOH, де X¹ являє собою вищезгадані групи; особливо, -X¹-CO-R^{O1} являє собою -O-CH₂-COOH або -NH-CH₂-COOH; а також -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-COOH, -O-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$ або $-\text{NH-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$); або

$-\text{X}^1$ являє собою $-\text{NH-CO-}^*$ або $-\text{CO-}$; де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи $-\text{CO-R}^{\text{O}1}$; та $\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{OH}$ (тобто $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{X}^1\text{-COOH}$, де X^1 являє собою вищезгадані групи; особливо, $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{NH-CO-COOH}$, $-\text{CO-COOH}$); або

5 X^1 являє собою (C_{3-5}) циклоалкілен; та $\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{OH}$; (тобто $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$ являє собою (C_{3-6}) циклоалкіл, який монозаміщений COOH ; особливо, $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$ являє собою 1-карбоксициклопропан-1-іл або 1-карбоксициклопентан-1-іл); або

X^1 являє собою прямий зв'язок; та $\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{O-CH}_2\text{-CO-R}^{\text{O}4}$, де $\text{R}^{\text{O}4}$ являє собою гідрокси або (C_{1-4}) алкокси або $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{алкіл}]_2$; особливо, $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{CO-O-CH}_2\text{-COOH}$; або

де кожна з груп a), b), c), d), e), f) та g) утворює окремий підваріант здійснення винаходу.

Сполуки формули (I)/формули (II), які містять групу $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$, де X^1 являє собою $-\text{CH=CH-}$, можуть знаходитися у E- або Z-конфігурації. Переважно, такі групи знаходяться у E-конфігурації.

15 Кожен раз, коли група Ar^1 заміщена замісником, який містить групу карбонової кислоти $-\text{COOH}$ (наприклад, у замісниках $-(\text{C}_{0-3})\text{алкілен-COOR}^{\text{O}2}$, де $\text{R}^{\text{O}2}$ являє собою водень; $-(\text{C}_{0-3})\text{алкілен-COOR}^{\text{O}3}$, де $\text{R}^{\text{O}3}$ являє собою водень; або у замісниках $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$, де $\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{OH}$, особливо у $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$ групах a), d), e) та f), згаданий вище), така група карбонової кислоти може бути присутньою у формі пролікарської групи. Такі проліки включені у обсяг даного винаходу. У деяких випадках, сполуки, які містять такі пролікарські групи карбонової кислоти, можуть як такі проявляти біологічну активність на EP2 та/або EP4 рецептори, у той час як у інших випадках, такі сполуки, які містять такі пролікарські групи карбонової кислоти потребують (наприклад, ферментативного) розщеплення проліків для прояву біологічної активності на EP2 та/або EP4 рецептори. Проліки функціональної групи карбонової кислоти добре відомі у даній галузі техніки (див., наприклад, J. Rautio (ред.) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, том 47, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag у Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (ред.) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3).

Окремими прикладами проліків, наприклад, підходящих для $-\text{X}^1\text{-COOH}$ груп, є:

30 складноефірні групи $-\text{X}^1\text{-CO-O-P}^1$, де P^1 означає, наприклад, (C_{1-4}) алкіл; (C_{3-6}) циклоалкіл, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-3}) алкіл, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C_{1-3}) фторалкіл; гідрокси- (C_{2-4}) алкіл; або (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл (особливо, P^1 означає (C_{1-4}) алкіл, зокрема, метил або етил);

35 групи $-\text{X}^1\text{-CO-NH-SO}_2\text{-R}^{\text{S}3}$, де $\text{R}^{\text{S}3}$ являє собою (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-3}) алкіл, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C_{1-3}) фторалкіл, $-\text{NH}_2$; (особливо, $\text{R}^{\text{S}3}$ означає (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл; зокрема, метил);

групи $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$, де $\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{O-CH}_2\text{-CO-R}^{\text{O}4}$, де $\text{R}^{\text{O}4}$ являє собою гідрокси або (C_{1-4}) алкокси, або $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{алкіл}]_2$ (особливо, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CO-N}(\text{CH}_3)_2$);

40 групи $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$, де $\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{O-CH}_2\text{-O-CO-R}^{\text{O}5}$, де $\text{R}^{\text{O}5}$ являє собою (C_{1-4}) алкіл або (C_{1-4}) алкокси (особливо, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-O-CO-O-етил}$, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-O-CO-пропіл}$);

групи $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$, де $\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}[(\text{C}_{1-4})\text{алкіл}]_2$ (особливо, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$); та

групи $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{\text{O}1}$, де $\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою 5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-.

45 Прикладами "гідрокси- (C_{1-4}) алкільних" груп, використовуваних як замісники групи Ar^1 , є гідроксиметил та 1-гідроксиетил.

Прикладом "дигідрокси- (C_{2-4}) алкільних" груп, використовуваних як замісники групи Ar^1 , є 1,2-дигідроксиетил.

Прикладом "гідрокси- (C_{2-4}) алкокси" груп, використовуваних як замісники групи Ar^1 , є 2-гідроксиетокси.

Прикладом " (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкокси" груп, використовуваних як замісники групи Ar^1 , є 2-метоксиетокси.

Прикладами групи $-\text{SO}_2\text{-R}^{\text{S}1}$, використовуваної як замісники групи Ar^1 , є $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH-CH}_3$.

55 Прикладами групи $-\text{S-R}^{\text{S}2}$, використовуваної як замісники групи Ar^1 , є метилсульфаніл, етилсульфаніл, н-пропілсульфаніл, ізопропілсульфаніл, ізобутилсульфаніл, циклобутилсульфаніл та (оксетан-3-іл)-сульфаніл.

Прикладом " (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкільної" групи є 2-метоксиетил.

Прикладом "гідрокси- (C_{2-4}) алкокси" групи є 2-гідроксиетокси.

60 Прикладом "гідрокси- (C_{2-4}) алкільної" групи є 2-гідроксиетил.

Прикладом "-CO-(C₁₋₄)алкокси" групи, використовуваної як замісники групи Ar¹, є етоксикарбоніл. Такі групи також можуть бути корисні як пролікарські групи відповідного -COOH заміснику.

Кожен раз, коли для опису області числових значень застосовують слово "між", тоді його слід розуміти як таке, що значить, що кінцеві точки зазначеного діапазону явно включені у такий діапазон. Наприклад: якщо температурний діапазон описується між 40 °C та 80 °C, тоді це означає, що кінцеві точки 40 °C та 80 °C включені у діапазон; або якщо перемінна визначена як ціле число між 1 та 4, це означає, що перемінна являє собою ціле число 1, 2, 3 або 4.

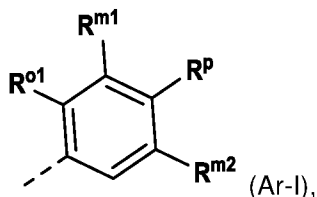
Якщо не використовують у відношенні температур, тоді термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X" у даній заявці відноситься до інтервалу, який розповсюджується від X мінус 10 % X до X плюс 10 % X, та переважно до інтервалу, який розповсюджується від X мінус 5 % X до X плюс 5 % X. У окремому випадку, що стосується температур, термін "приблизно", що знаходиться перед температурою "Y" у даній заявці відноситься до інтервалу, який розповсюджується від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, та переважно до інтервалу, який розповсюджується від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C. Крім того, термін "кімнатна температура", як використовується у даній заявці, відноситься до температури приблизно 25 °C.

Додаткові варіанти здійснення винаходу представлені нижче:

9) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 8), де R³ являє собою водень.

10) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 8), де R³ являє собою метил.

11) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 10), де Ar¹ являє собою фенільну групу структури (Ar-I):



де
R^p являє собою
-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-, -CH=CH-, -NH-CO-* або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO-R^{O1}; та

R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);

-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, або -NH₂;

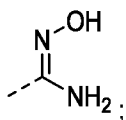
-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;

-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂ (особливо, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); або

(5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

[де, зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, 1-карбоксициклопропан-1-іл];



2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл, (де переважно

щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи - $CO-NR^{N3}R^{N4}$ є $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$ або $-CO-NH(C_2H_5)$;

$-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N5} та R^{N6} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ є $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_2H_5$);

$-(CH_2)_q-HET^1$, де q являє собою ціле число 0, 1 або 2 (особливо, q означає 0, тобто HET^1 приєднаний до Ar^1 за допомогою прямого зв'язку); та де HET^1 являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл) або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (включаючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл),

$-(CH_2)_p-HET$, де p являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, p означає 0, тобто HET приєднаний до Ar^1 за допомогою прямого зв'язку); та де HET являє собою 5-членний гетероарил (особливо, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл або тетразоліл), де зазначений 5-членний гетероарил є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4}) алкілу (особливо, метилу), (C_{1-4}) алкокси (особливо, метокси), $-COOH$, гідрокси, гідрокси- (C_{1-3}) алкілу (особливо, гідроксиметилу), (C_{3-5}) циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклопропілу, оксетан-3-ілу), або $-NR^{N9}R^{N10}$, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C_{1-3}) алкіл (особливо, метил) або гідрокси- (C_{2-4}) алкіл (особливо, 2-гідроксиетил); (особливо, така група $-(CH_2)_p-HET$ означає 1H-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-[(2-гідроксиетил)]-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-(оксетан-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 1H-імідазол-4-іл, 5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1H-імідазол-4-іл) [зокрема, HET не заміщений або монозаміщений гідрокси групою; особливо, HET означає 1H-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл або 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл];

R^{m1} являє собою

водень;

(C_{1-6}) алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил);

(C_{1-4}) алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси);

(C_{1-3}) фторалкіл (особливо, трифторметил);

(C_{1-3}) фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галоген (особливо, фтор або хлор);

(C_{3-6}) циклоалкіл (особливо, циклопропіл);

(C_{3-6}) циклоалкілокси (особливо, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси;

гідрокси- (C_{2-4}) алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);

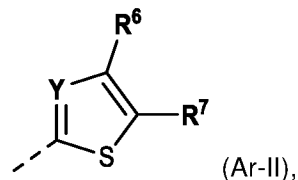
$-S-R^{S2}$, де R^{S2} являє собою (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил), (C_{3-6}) циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклобутил, оксетан-3-іл);

де у підваріанті здійснення, R^{m1} , особливо, відрізняється від водню;

R^{m2} являє собою водень, метил, фтор або хлор; та

R^{o1} являє собою водень;

або Ar^1 являє собою 5-членну гетероарильну групу структури $(Ar-II)$:



де

Y являє собою CH або N ;

R^7 являє собою

$-X^1-CO-R^{O1}$, де

X^1 являє собою прямий зв'язок, (C_{1-3}) алкілен (особливо, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкілен- $*$ (особливо, $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, $-O-C(CH_3)_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$), $-NH-(C_{1-3})$ алкілен- $*$ (особливо, $-NH-CH_2-$, $-NH-CH(CH_3)-$), $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ або (C_{3-5}) циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи $-CO-R^{O1}$; та

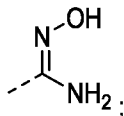
R^{O1} являє собою

$-OH$;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);

-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл або -NH₂;

5 [де, зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH(CH₃)-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, 1-карбоксициклопропан-1-іл];



10

2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃) або -CO-NH(C₂H₅);

15 -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N5} та R^{N6} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} є -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

20 -(CH₂)_q-HET¹, де q являє собою ціле число 0, 1 або 2 (особливо, q означає 0, тобто HET¹ приєднаний до Ar¹ за допомогою прямого зв'язку); та де HET¹ являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл), 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (включаючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл);

25 -(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, p означає 0, тобто HET приєднаний до Ar¹ за допомогою прямого зв'язку); та де HET являє собою 5-членний гетероарил (особливо, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл або тетразоліл), де зазначений 5-членний гетероарил є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, гідрокси-(C₁₋₃)алкілу (особливо, гідроксиметилу), (C₃₋₅)циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклопропілу, оксетан-3-ілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил) або гідрокси-(C₂₋₄)алкіл (особливо, 2-гідроксиетил); (особливо, така група -(CH₂)_p-HET означає 1H-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-аміно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-[(2-гідроксиетил)-аміно]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-гідроксиметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 5-(оксетан-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 1H-імідазол-4-іл, 5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1H-імідазол-4-іл) [зокрема, HET не заміщений або монозаміщений гідрокси групою; особливо, HET означає 1H-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл або 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл];

R⁶ являє собою

40 (C₁₋₆)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси);

(C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галоген (особливо, фтор або хлор);

45 гідрокси;

(C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклопропіл);

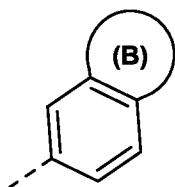
(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);

50 -S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил) або (C₃₋₆)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклобутил, оксетан-3-іл);

або Ar¹ являє собою 3-карбокси-1H-індол-6-іл, 4-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-карбокси-1H-індол-2-іл, 6-карбокси-1H-індол-2-іл, 7-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл, 6-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл, 6-карбоксибензофуран-2-іл, 3-карбоксибензофуран-6-іл, 2-карбоксибензофуран-5-іл або 2-карбоксибензофуран-6-іл;

55 або Ar¹ являє собою групу структури (Ar-III);

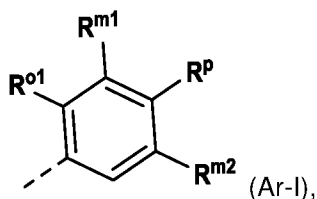


(Ar-III),

де кільце (B) являє собою 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-хіназолін-6-іл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл або 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл;

де у підваріанті здійснення, Ar^1 , особливо, означає фенільну групу структури (Ar-I) (де зокрема, R^{m1} , особливо, відрізняється від водню), або 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II), як визначено у даному описі вище.

12) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 10), де Ar^1 являє собою фенільну групу структури (Ar-I):



де

 R^p являє собою

(C_{4-6})циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C_{4-6})циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, не заміщений або монозаміщений гідрокси (особливо, 3-гідроксиоксетан-3-іл);

гідрокси;

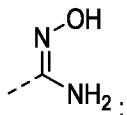
 $-X^1-CO-R^{O1}$, де

X^1 являє собою прямий зв'язок, (C_{1-3})алкілен (особливо, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкілен-* (особливо, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкілен-* (особливо, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, етен-1,1-дііл або $-NH-CO-$ *; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи $-CO-R^{O1}$; та

 R^{O1} являє собою $-OH$; $-O-(C_{1-4})$ алкіл (особливо, етокси, метокси);

$-NH-SO_2-R^{S3}$, де R^{S3} являє собою (C_{1-4})алкіл, (C_{3-6})циклоалкіл, де (C_{3-6})циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C_{3-6})циклоалкіл-(C_{1-3})алкілен, де (C_{3-6})циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C_{1-3})фторалкіл або $-NH_2$;

[де, зокрема, така група $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропіл, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$];



2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

$-CO-NR^{N3}R^{N4}$, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень або (C_{1-4})алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ є $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$ або $-CO-NH(C_2H_5)$);

HET^1 , де HET^1 являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл) або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (включаючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл); або

HET , де HET являє собою 5-членний гетероарил, вибраний з оксазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу та тетразолілу, де зазначений 5-членний гетероарил є незаміщеним або монозаміщеним, де

замісник незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, гідрокси-(C₁₋₃)алкілу (особливо, гідроксиметилу), (C₃₋₅)циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклопропілу, оксетан-3-ілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил) або гідрокси-(C₂₋₄)алкіл (особливо, 2-гідроксиетил); (особливо, така група HET означає 1H-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл);

R^{m1} являє собою

водень;

(C₁₋₆)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси);

(C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галоген (особливо, фтор або хлор);

(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси;

гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);

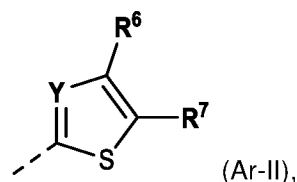
-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил) або (C₃₋₆)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклобутил, оксетан-3-іл);

де у підваріанті здійснення, R^{m1}, особливо, відрізняється від водню;

R^{m2} являє собою водень, метил, фтор або хлор; та

R^{O1} являє собою водень;

або Ar¹ являє собою 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II):



де

Y являє собою CH або N;

R⁷ являє собою

(C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, не заміщений або монозаміщений гідрокси (особливо, 3-гідроксиоксетан-3-іл);

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-, -CH=CH- або -NH-CO-*; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO-R^{O1}; та

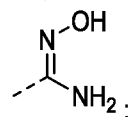
R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);

-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл або -NH₂;

[де, зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH];



2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅));

HET¹, де HET¹ являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його

таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл) або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (включаючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл;

НЕТ, де НЕТ являє собою 5-членний гетероарил, вибраний з оксазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу та тетразолілу, де зазначений 5-членний гетероарил є незаміщеним або монозаміщеним, де замісник незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, гідрокси-(C₁₋₃)алкілу (особливо, гідроксиметилу), (C₃₋₅)циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклопропілу, оксетан-3-ілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил) або гідрокси-(C₂₋₄)алкіл (особливо, 2-гідроксиетил); (особливо, така група НЕТ означає 1Н-тетразол-5-іл, 3-гідроксіізоксазол-5-іл, 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл);

R⁶ являє собою

(C₁₋₆)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси);

(C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галоген (особливо, фтор або хлор);

гідрокси;

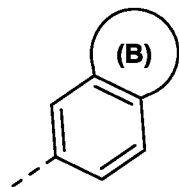
(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);

-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил) або (C₃₋₆)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклобутил, оксетан-3-іл);

або Ar¹ являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил, вибраний з індазолілу, бензоімідазолілу, індолілу, бензофуранілу, бензооксазолілу, хіноксалінілу, ізохінолінілу або хінолінілу); де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно монозаміщений -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил) (де, особливо, така група -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2} означає -COOH); (зокрема, такий 8-10-членний біциклічний гетероарил означає 3-карбокси-1Н-індол-6-іл, 4-карбокси-1Н-індол-2-іл, 5-карбокси-1Н-індол-2-іл, 6-карбокси-1Н-індол-2-іл, 7-карбокси-1Н-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл, 6-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл, 6-карбоксибензофуран-2-іл, 3-карбоксибензофуран-6-іл, 2-карбоксибензофуран-5-іл або 2-карбоксибензофуран-6-іл);

або Ar¹ являє собою групу структури (Ar-III):



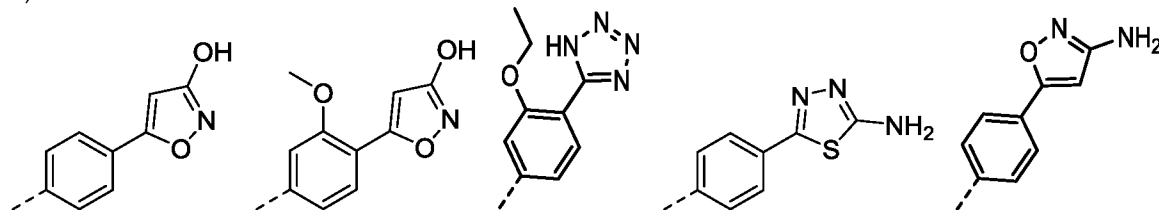
(Ar-III),

яку вибирають з 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-ілу, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-ілу, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-ілу, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-ілу, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолінін-6-ілу, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-ілу та 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолінін-7-ілу (зокрема, така група (Ar-III) означає 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл);

де у підваріанті здійснення, Ar¹, особливо, означає фенільну групу структури (Ar-I) (де зокрема, R^{m1}, особливо, відрізняється від водню), або 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II), як визначено у даному описі вище.

13) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 10), де Ar¹ являє собою групу, вибрану з:

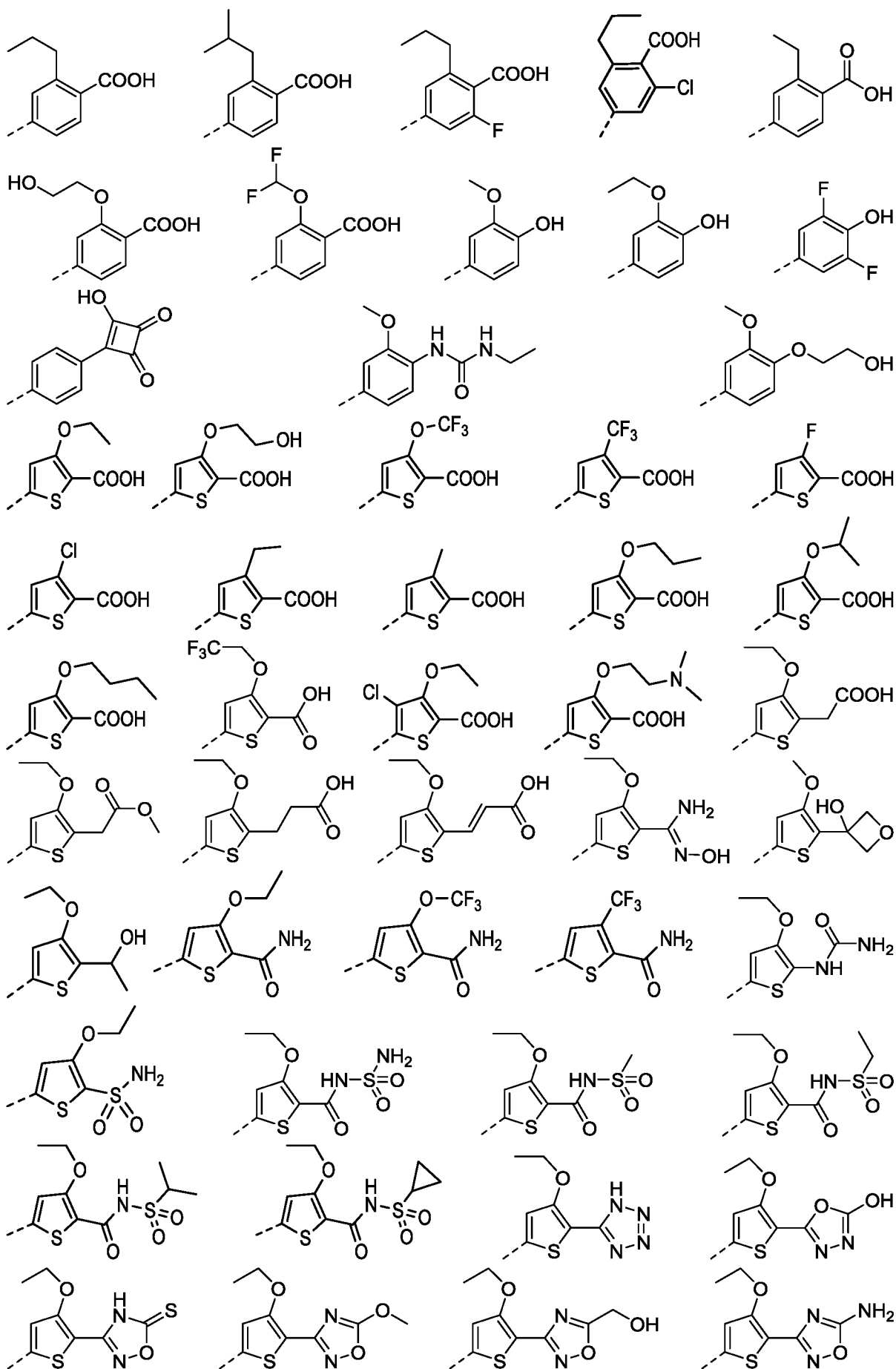
A)



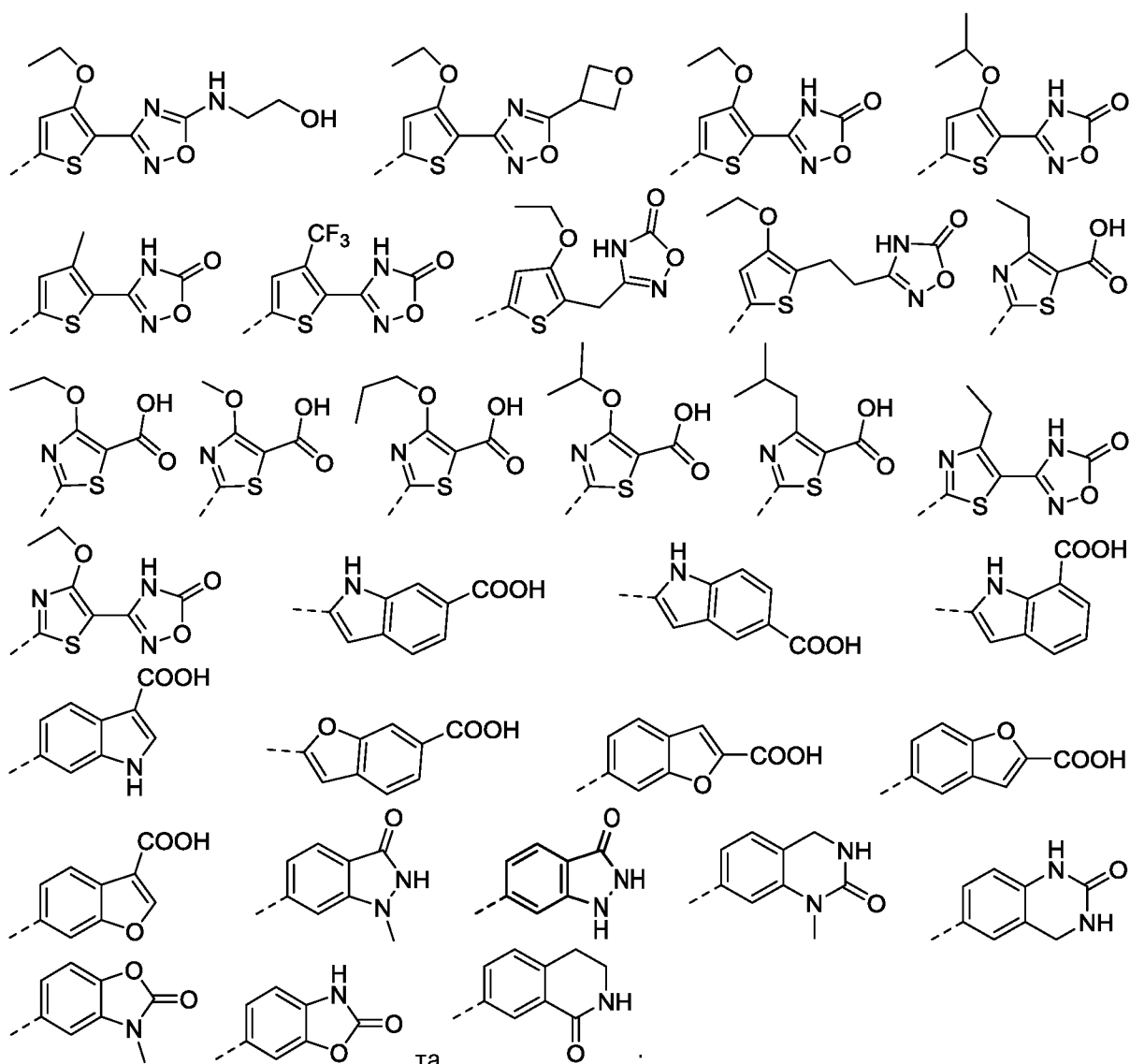


5

10

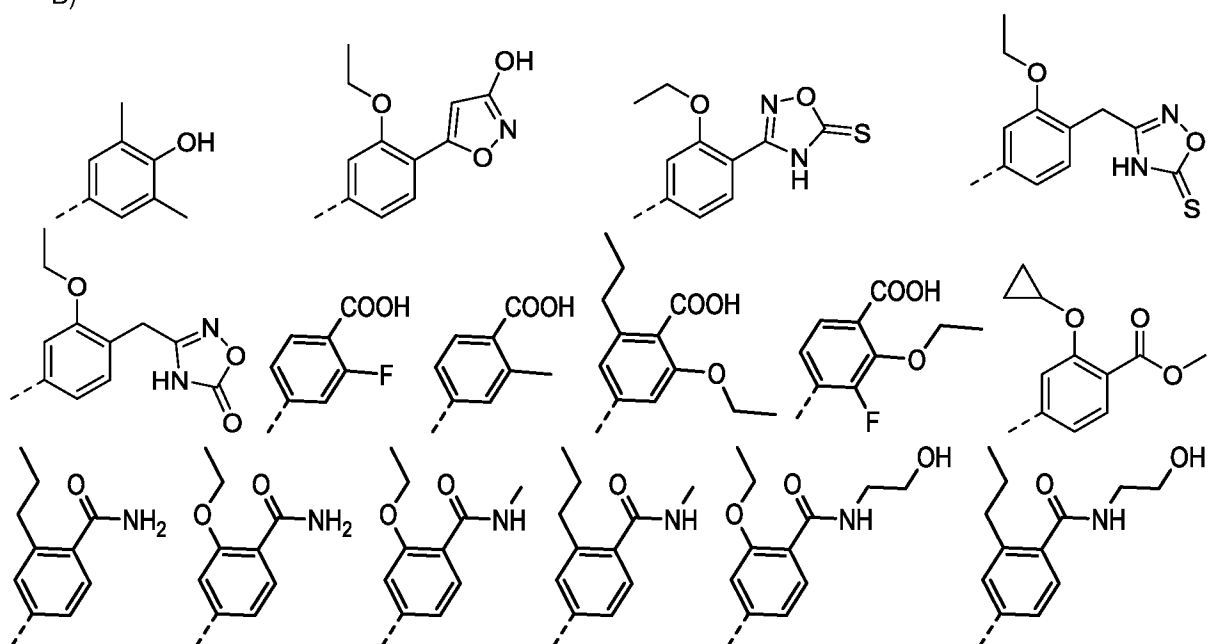


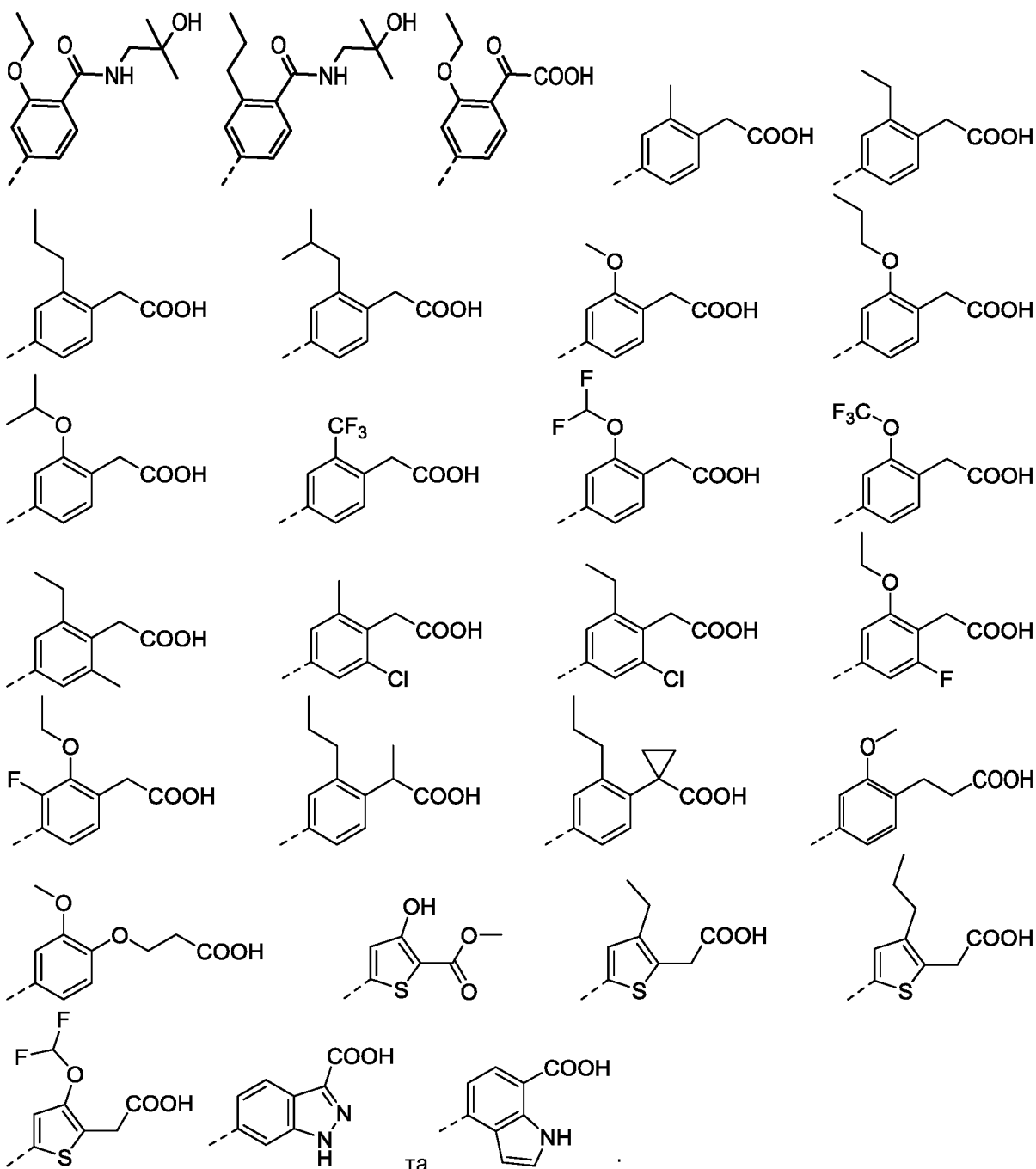
5



або, крім того, Ar¹ являє собою групу, вибрану з:
B)

10



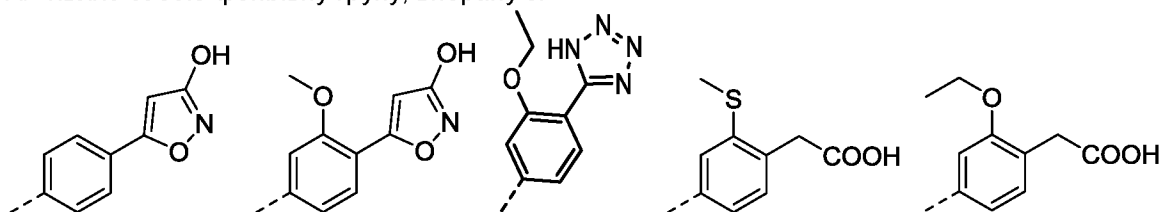


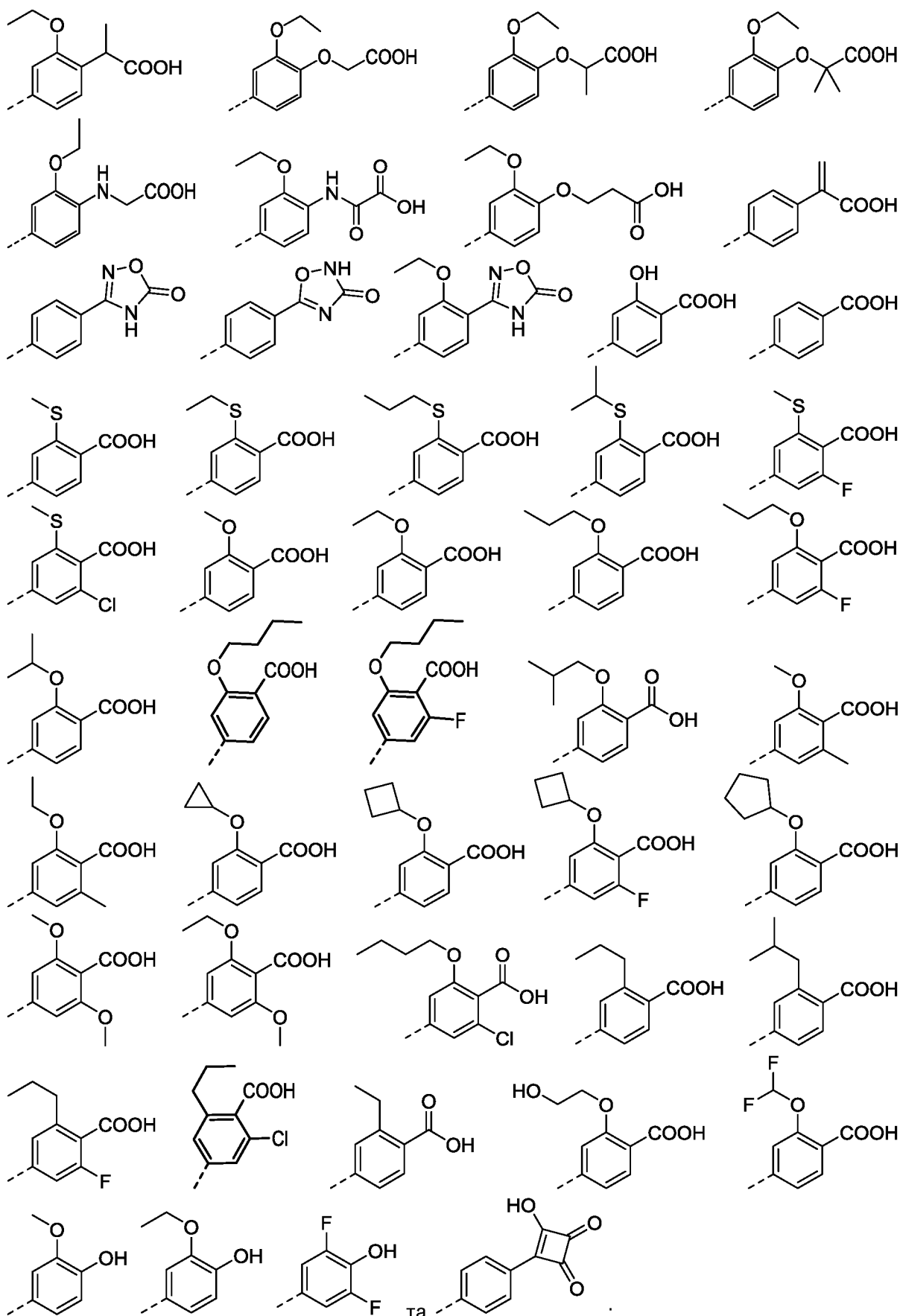
де кожна з вищезазначених груп А) та В) утворює окремий підваріант здійснення винаходу;

де у додатковому підваріанті здійснення Ar¹, особливо, означає фенільну групу (зокрема, дизаміщену фенільну групу) або тіофенільну групу, або тіазолільну групу, як визначено у групах А) та/або В) вище.

14) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 10), де

Ar¹ являє собою фенільну групу, вибрану з:





або Ar^1 являє собою тіофенільну групу, вибрану з:

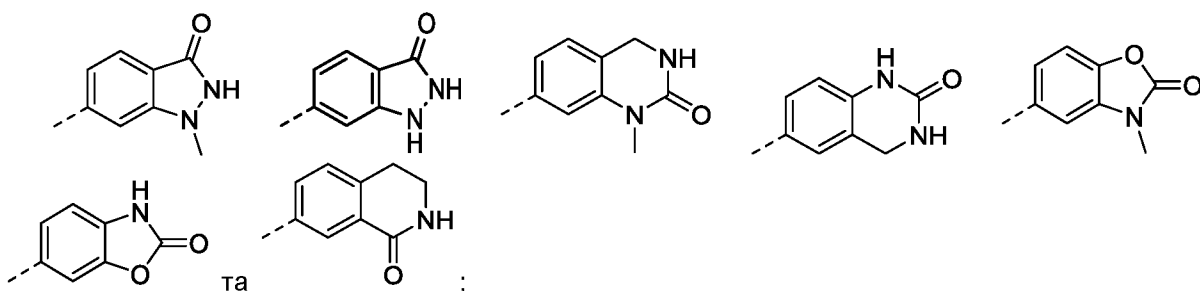


або Ar¹ являє собою тiazолільну групу, вибрану з:



або Ar¹ являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил, вибраний з

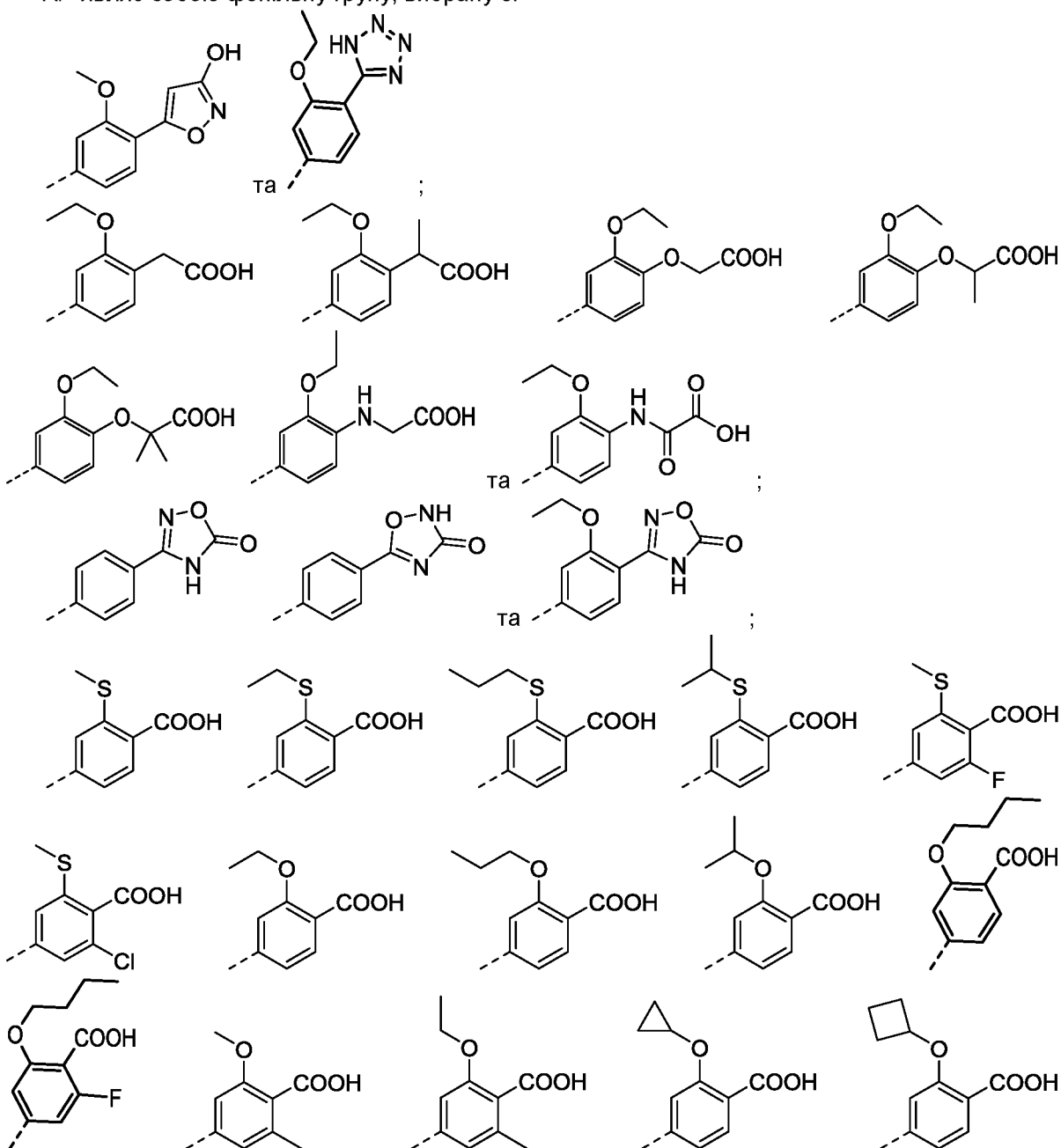
або Ar¹ являє собою групу, вибрану з:

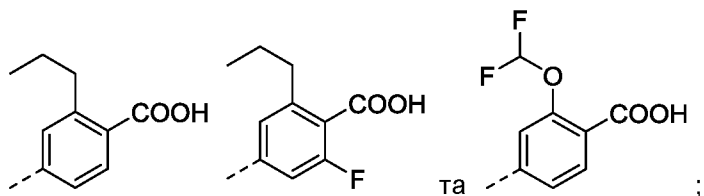
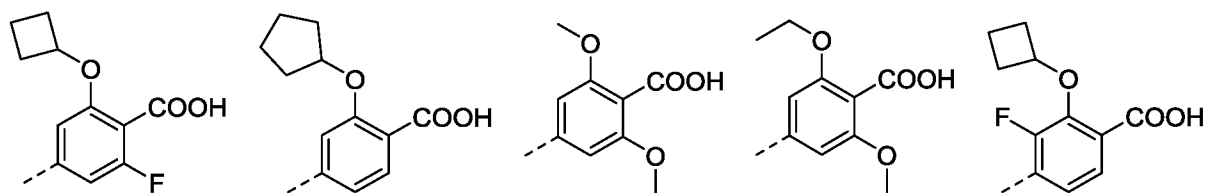


де у підваріанті здійснення, Ar^1 , особливо, означає фенільну групу (зокрема, дизаміщену фенільну групу) або тіофенільну групу, або тіазолільну групу, як визначено у даному описі вище.

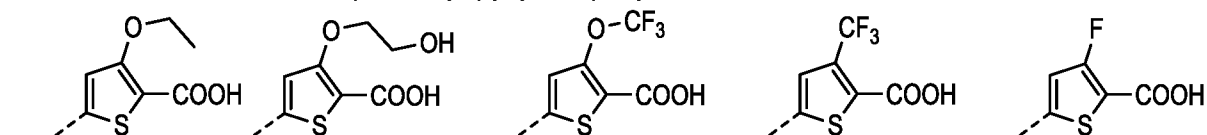
5 15) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 10), де

Ar¹ являє собою фенільну групу, вибрану з:

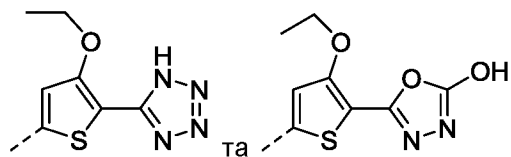
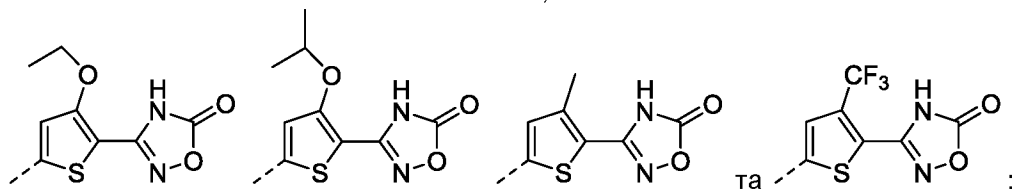
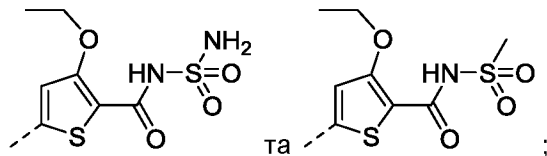
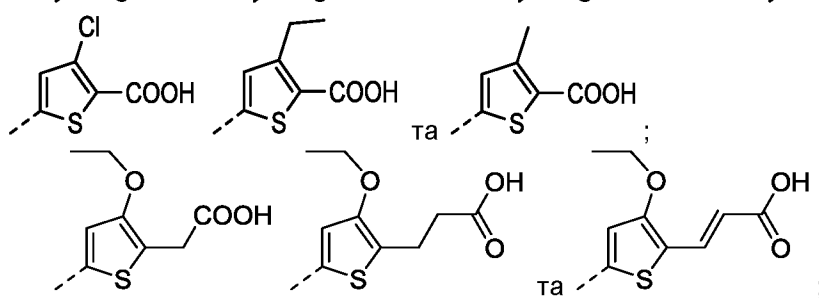




або Ar¹ являє собою тіофенільну групу, вибрану з:

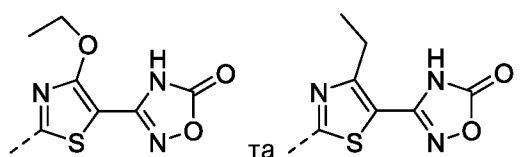
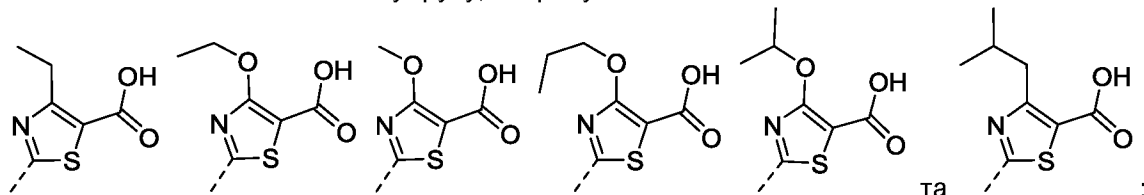


5

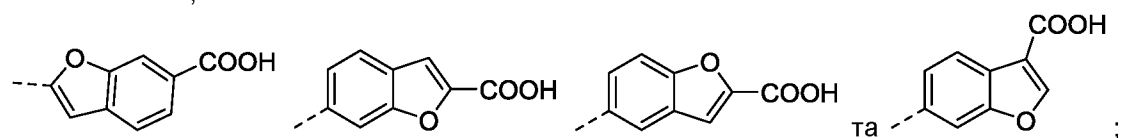
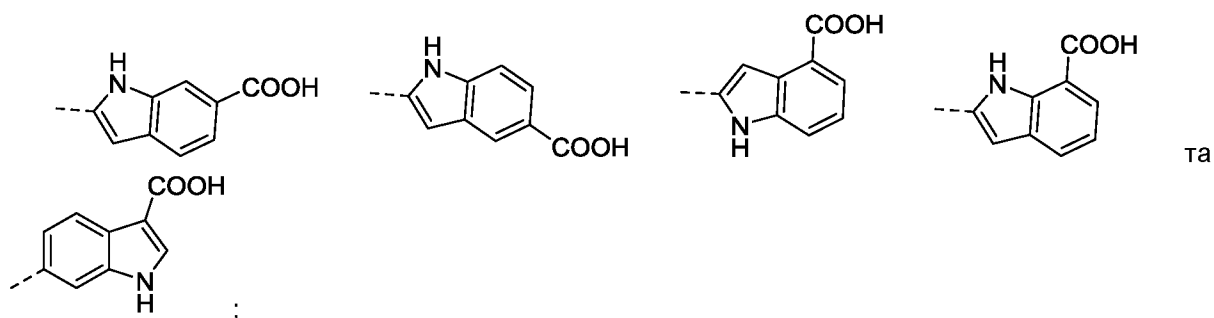


10

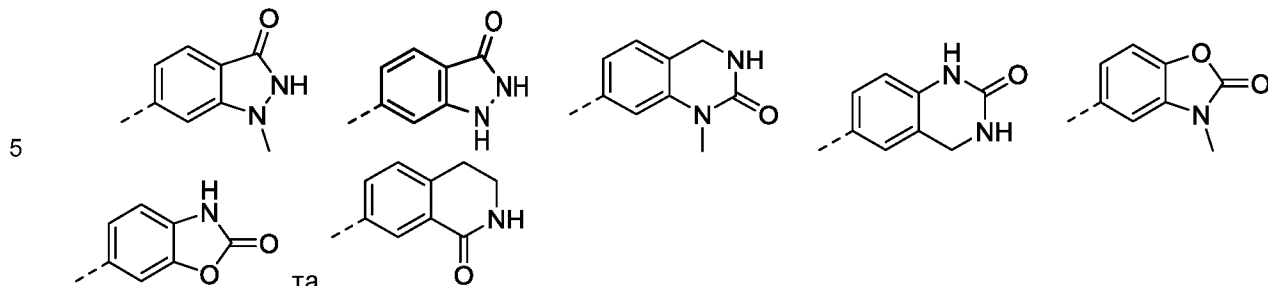
або Ar¹ являє собою тіазолільну групу, вибрану з:



або Ar¹ являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил, вибраний з



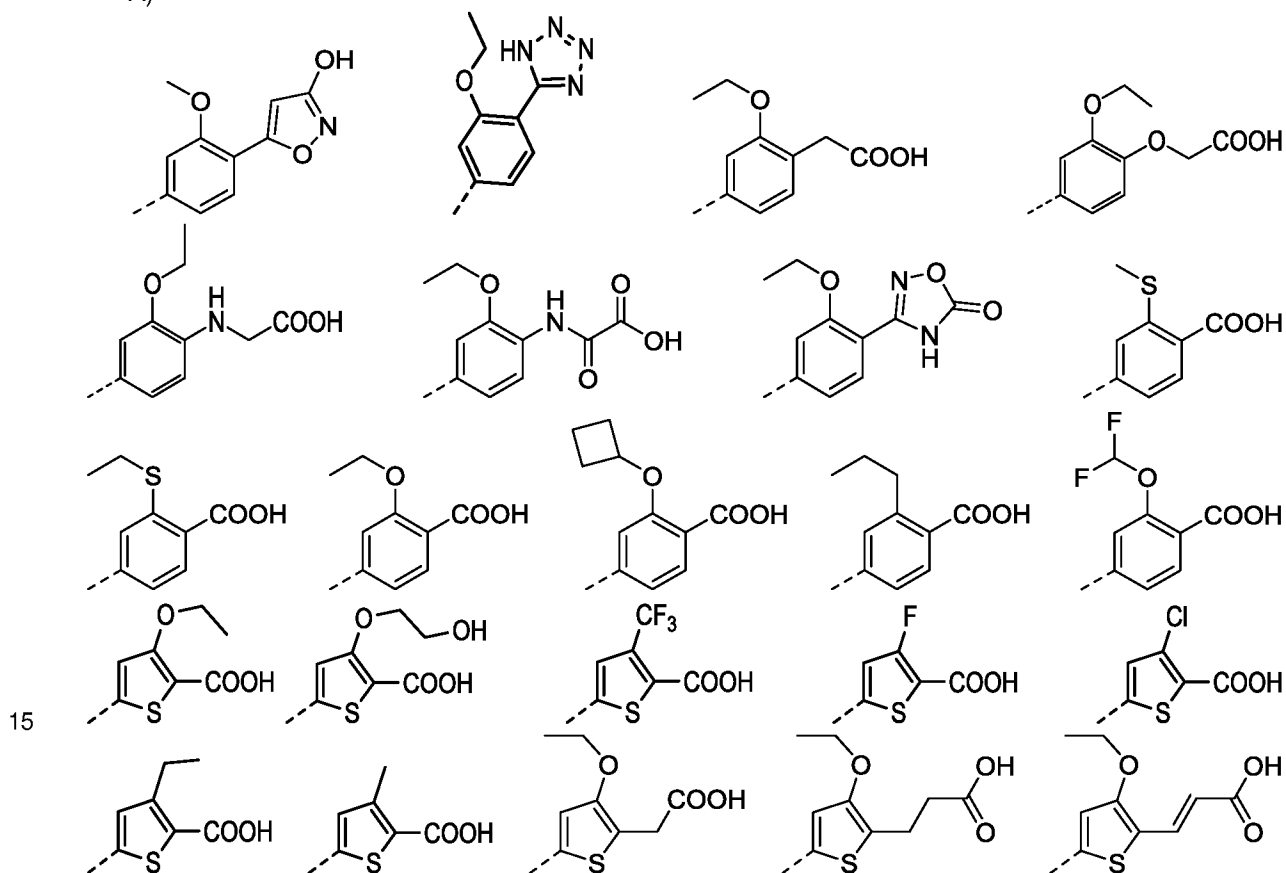
або Ar^1 являє собою групу, вибрану з:

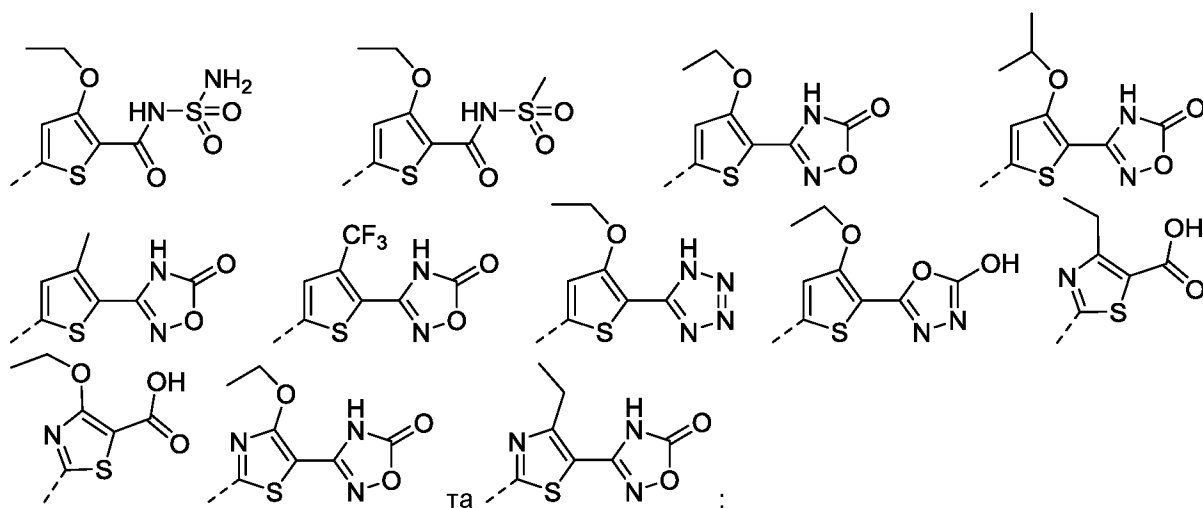


де у підваріанті здійснення, Ar^1 , особливо, означає фенільну групу (зокрема, дизаміщену фенільну групу) або тіофенільну групу, або тіазолільну групу, як визначено у даному описі вище.

16) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 10), де Ar^1 являє собою групу, вибрану з

A)

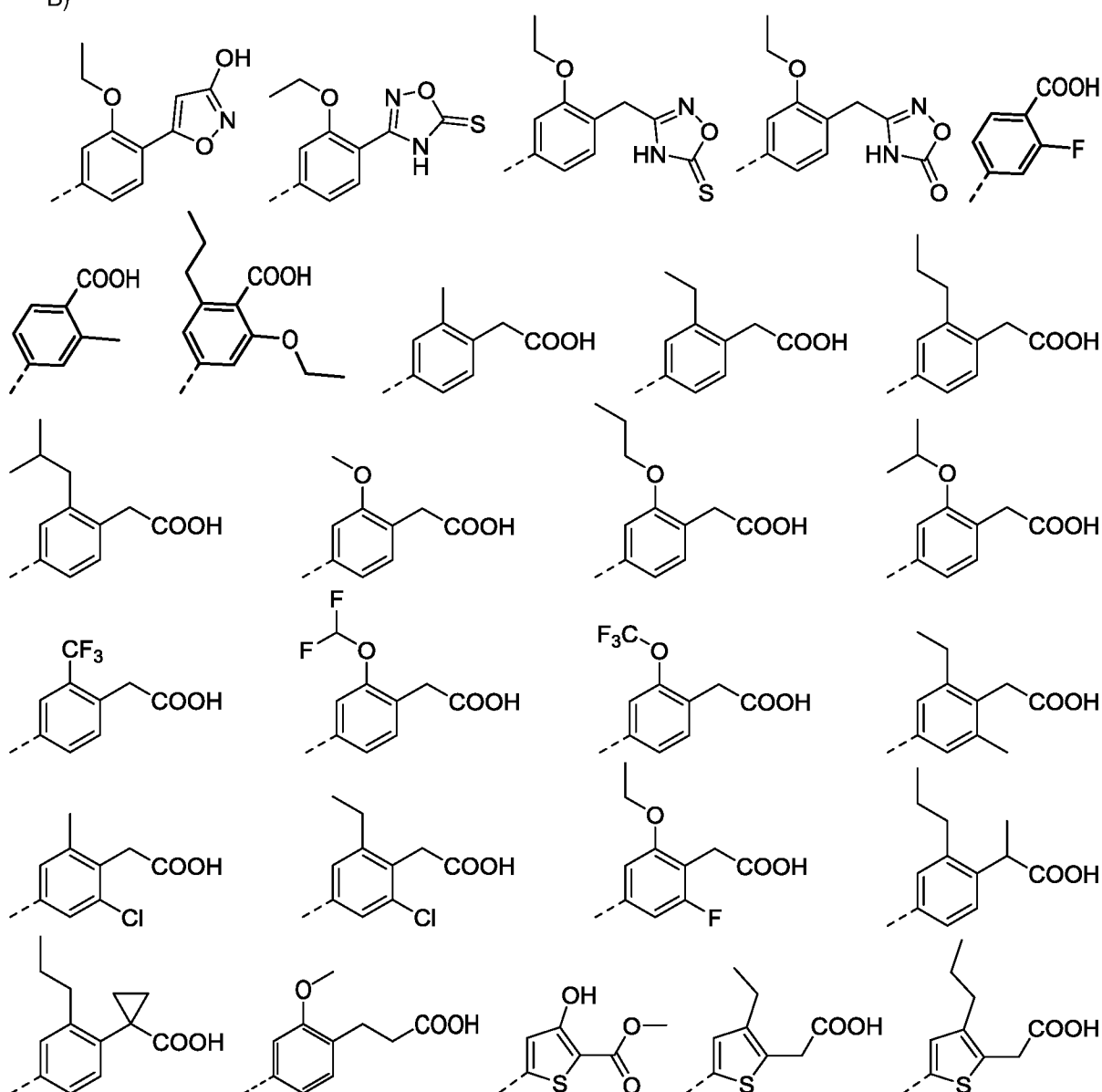




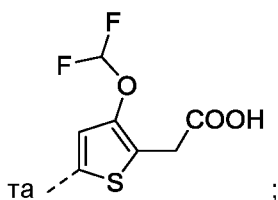
або, крім того, Ar^1 являє собою групу, вибрану з:

В)

5

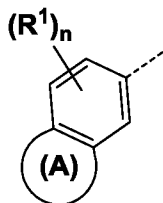


10



де кожна з вищезазначених груп А) та В) утворює окремий підваріант здійснення винаходу.

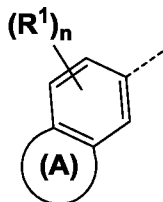
17) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 16), де у фрагменті



кільце (А) являє собою ароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де зазначене кільце (А) необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки (особливо, така конденсована група означає бензофураніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, індоліл, індазоліл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл); де зазначений фрагмент необов'язково заміщений $(R^1)_n$; де $(R^1)_n$ являє собою один, два, три або чотири необов'язкові замісники (тобто зазначений фрагмент не заміщений або заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^1), де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу (особливо, метилу), (C_{2-3}) алкенілу (особливо, вінілу), (C_{2-3}) алкінілу (особливо, етинілу), (C_{1-3}) алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), (C_{1-3}) фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C_{1-3}) фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано або $-NR^{N7}R^{N8}$, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил);

або кільце (А) являє собою неароматичне 5-7-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де зазначене кільце (А) необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки (особливо, така конденсована група означає 2,3-дигідробензо[*b*]тіофеніл, бензо[1,3]діоксоліл, 1,3-дигідроізобензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, інданіл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, хроманіл, 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепініл); де зазначений фрагмент необов'язково заміщений $(R^1)_n$; де $(R^1)_n$ являє собою один, два, три або чотири необов'язкові замісники (тобто зазначений фрагмент не заміщений або заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^1), де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу (особливо, метилу), (C_{1-3}) алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), $-S-(C_{1-3})$ алкілу (особливо, метилсульфанілу), (C_{1-3}) фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C_{1-3}) фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано або оксо.

18) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 16), де фрагмент



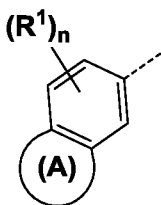
являє собою

групу, вибрану з бензофуранілу, бензотіофенілу, бензотіазолілу, бензоізотіазолілу, індолілу, індазолілу, нафтилу, хінолінілу та ізохінолінілу; де зазначена група незалежно не заміщена або заміщена $(R^1)_n$; де $(R^1)_n$ являє собою один, два, три або чотири замісники, де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу (особливо, метилу), (C_{2-3}) алкенілу (особливо, вінілу), (C_{2-3}) алкінілу (особливо, етинілу), (C_{1-3}) алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), $-S-(C_{1-3})$ алкілу (особливо, метилсульфанілу), (C_{1-3}) фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C_{1-3}) фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано або $-NR^{N7}R^{N8}$, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил); [особливо зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу

(особливо, метилу), (C₂₋₃)алкенілу (особливо, вінілу), (C₂₋₃)алкінілу (особливо, етинілу), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил)]; або

групу, вибрану з 2,3-дигідробензо[b]тіофенілу, бензо[1,3]діоксолілу, 1,3-дигідроізобензофуранілу, 2,3-дигідробензофуранілу, інданілу, 5,6,7,8-тетрагідронафталінілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу, хроманілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазинілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу та 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепінілу; де зазначена група незалежно не заміщена або заміщена (R¹)_n; де (R¹)_n являє собою один, два або три замісники, де зазначені замісники R¹ незалежно вибирають з (C₁₋₃)алкілу (особливо, метилу), (C₂₋₃)алкенілу (особливо, вінілу), (C₂₋₃)алкінілу (особливо, етинілу), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), -S-(C₁₋₃)алкілу (особливо, метилсульфанілу), (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано, оксо або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил); [особливо зазначені замісники R¹ незалежно вибирають з (C₁₋₃)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), -S-(C₁₋₃)алкілу (особливо, метилсульфанілу), (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано або оксо].

19) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 16), де фрагмент



являє собою групу, вибрану з наступних груп а), b), c) та d):

бензотіофен-5-іл, бензотіофен-6-іл, 6-метилбензотіофен-5-іл, 3-метилбензотіофен-5-іл, 4-метилбензотіофен-5-іл, 6-метоксибензотіофен-5-іл, 5-метоксибензотіофен-6-іл, 6-ціанобензотіофен-5-іл, 3-ціанобензотіофен-5-іл, 6-етоксибензотіофен-5-іл, 4-фтор-7-метокси-2-метилбензотіофен-6-іл, бензоізотіазол-5-іл, бензотіазол-5-іл, бензотіазол-6-іл, бензофуран-5-іл, бензофуран-6-іл, 6-фторбензофуран-5-іл, 6-метоксибензофуран-5-іл, 5-метоксибензофуран-6-іл, 2-фтор-5-метоксибензофуран-6-іл, 6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл, 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-іл, бензооксазол-6-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1-метил-1H-індол-6-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл, 6-фтор-1-метил-1H-індол-5-іл, 1,3-диметил-1H-індол-5-іл, 1-етил-1H-індол-6-іл або 5-метокси-1-метил-1H-індазол-6-іл;

нафталін-2-іл, 3-хлорнафталін-2-іл, 1-хлорнафталін-2-іл, 8-фторнафталін-2-іл, 1-фторнафталін-2-іл, 3-метилнафталін-2-іл, 1-метилнафталін-2-іл, 1-амінонафталін-2-іл, 3-етинілнафталін-2-іл, 1-етинілнафталін-2-іл, 1-вінілнафталін-2-іл, 1,3-дифторнафталін-2-іл, 3-метоксинафталін-2-іл, 3-ціанонафталін-2-іл, 1-ціанонафталін-2-іл, 3-метиламінонафталін-2-іл, 1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл, 4-хлор-3-метоксинафталін-2-іл, 4-фтор-3-метоксинафталін-2-іл, 3-етоксинафталін-2-іл, 3-метокси-1-метилнафталін-2-іл, 3-ціано-1-фторнафталін-2-іл, 3-ціано-1-метилнафталін-2-іл, 3-ізопропоксинафталін-2-іл або 3-дифторметоксинафталін-2-іл;

хінолін-6-іл, 6-фторізохінолін-7-іл, 7-фторізохінолін-6-іл, 5-фторхінолін-6-іл, 7-метилхінолін-6-іл, 8-метилхінолін-7-іл, 4-хлор-7-метилхінолін-6-іл, 7-хлор-8-метилхінолін-6-іл, 5,8-дифторхінолін-6-іл або 7-хлор-8-фторхінолін-6-іл, 5,7-дифторхінолін-6-іл; та

2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл, бензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-хлор-2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-дифторметоксибензо[1,3]діоксол-5-іл, 1,3-дигідроізобензофуран-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-6-іл, індан-5-іл, 3-метокси-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 8-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 8-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 8-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метилсульфаніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, хроман-7-іл, хроман-6-іл, 6-хлор-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-іл, 7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іл, 7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл, 7-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл, 7-метокси-1-метил-2-оксо-

1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл або 8-метокси-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іл;
або зазначений фрагмент являє собою групу, вибрану з наступних груп е), ф) та г):

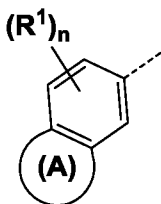
7-метилбензотіофен-5-іл, 7-метилбензотіофен-6-іл, 4-фторбензотіофен-5-іл, 7-фторбензотіофен-5-іл, 7-хлорбензотіофен-5-іл, 3-хлорбензотіофен-5-іл, 3-хлор-7-фторбензотіофен-5-іл, 7-фтор-6-метоксибензотіофен-5-іл, 7-трифторметилбензотіофен-5-іл;

3-етокси-1-фторнафталін-2-іл, 3-етокси-1-метилнафталін-2-іл; та

7-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 5-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-дифторметокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл;

де вищезазначені групи а) - d), та, відповідно, вищезазначені групи е) - г) утворюють окремий підваріант здійснення.

20) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 16), де фрагмент



являє собою

являє собою групу, вибрану з наступних груп а), b), c) та d):

бензотіофен-5-іл, 6-метилбензотіофен-5-іл, 4-метилбензотіофен-5-іл, 6-метоксибензотіофен-5-іл, 5-метоксибензотіофен-6-іл, 3-ціанобензотіофен-5-іл, 6-етоксибензотіофен-5-іл, бензотіазол-5-іл, бензофуран-5-іл, 6-фторбензофуран-5-іл, 6-метоксибензофуран-5-іл, 5-метоксибензофуран-6-іл, 6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл, 1H-індол-5-іл або 1H-індол-6-іл;

1-метилнафталін-2-іл, 1-етинілнафталін-2-іл, 3-метоксинафталін-2-іл, 1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл, 3-етоксинафталін-2-іл, 3-метокси-1-метилнафталін-2-іл або 3-ціано-1-метилнафталін-2-іл;

7-хлор-8-фторхінолін-6-іл або 5,7-дифторхінолін-6-іл; та

2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл, бензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-метокси-бензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-дифторметокси-бензо[1,3]діоксол-5-іл, 7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл або 7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іл;

або зазначений фрагмент являє собою групу, вибрану з наступних груп е) та ф):

7-метилбензотіофен-6-іл, 4-фторбензотіофен-5-іл, 7-хлорбензотіофен-5-іл або 7-фтор-6-метоксибензотіофен-5-іл; та

7-етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл або 7-дифторметокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл;

де вищезазначені групи а) - d), та, відповідно, вищезазначені групи е) та ф) утворюють окремий підваріант здійснення.

21) Таким чином, винахід відноситься до сполук формули (I), як визначено у варіанті здійснення 1), для застосування у відповідності з варіантом здійснення 1), або до таких сполук, додатково обмежених характерними ознаками будь-якого з варіантів здійснення 2) - 20), при розгляді їх відповідних залежностей; до їх фармацевтично прийнятних солей; та до застосування таких сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), та як додатково описано тут нижче. Для уникнення яких-небудь сумнівів слід відмітити, особливо, що наступні варіанти здійснення, які відносяться до сполук формули (I) таким чином можливі та мають на увазі та даним конкретно розкриваються у індивідуалізованій формі:

1, 2+1, 12+1, 12+2+1, 15+1, 15+2+1, 16+1, 16+2+1, 19+1, 19+2+1, 19+15+1, 19+15+2+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 20+1, 20+2+1, 20+15+1, 20+15+2+1, 20+16+1, 20+16+2+1.

Уведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, у той час як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Іншими словами, "20+16+2+1", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 20), залежного від варіанту здійснення 16), залежного від варіанту здійснення 2), залежного від варіанту здійснення 1), тобто варіант "20+16+2+1" відповідає сполукам формули (I) у відповідності з варіантом

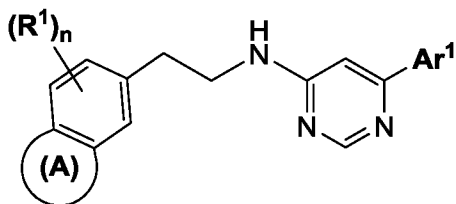
здійснення 1), які додатково обмежені всіма структурними ознаками варіантів здійснення 2), 16) та 20).

22) Таким чином, винахід відноситься до сполук формули (II), як визначено у варіанті здійснення 8), або до таких сполук, які додатково обмежені характерними ознаками будь-якого з варіантів здійснення 9) - 20), при розгляді їх відповідних залежностей; до їх фармацевтично прийнятних солей; та до застосування таких сполук як лікарські засоби, особливо, для попередження/профілактики або лікування захворювань, які відповідають на блокування рецепторів EP2 та/або рецепторів EP4, як описано тут нижче. Для уникнення яких-небудь сумнівів слід відмітити, особливо, що наступні варіанти здійснення, які відносяться до сполук формули (II), таким чином можливі та мають на увазі та даним конкретно розкриваються у індивідуалізованій формі:

8, 9+8, 11+8, 11+9+8, 12+8, 12+9+8, 13+8, 13+9+8, 14+8, 14+9+8, 15+8, 15+9+8, 16+8, 16+9+8, 17+8, 17+9+8, 17+11+8, 17+11+9+8, 17+12+8, 17+12+9+8, 17+13+8, 17+13+9+8, 17+14+8, 17+14+9+8, 18+8, 18+9+8, 18+11+8, 18+11+9+8, 18+12+8, 18+12+9+8, 18+13+8, 18+13+9+8, 18+14+8, 18+14+9+8, 19+8, 19+9+8, 19+15+8, 19+15+9+8, 19+16+8, 19+16+9+8, 20+8, 20+9+8, 20+15+8, 20+15+9+8, 20+16+8, 20+16+9+8.

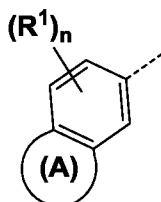
У приведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, у той час як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Іншими словами, "20+16+9+8", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 20), залежного від варіанту здійснення 16), залежного від варіанту здійснення 9), залежного від варіанту здійснення 8), тобто варіант "20+16+9+8" відповідає сполукам формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 8), які додатково обмежені всіма структурними ознаками варіантів здійснення 9), 16) та 20).

23) Третій аспект винаходу відноситься до сполук формули (III)



Формула (III),

де у сполуках формули (III) фрагмент



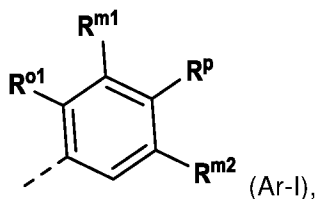
являє собою

групу, вибрану з бензофуранілу, бензотіофенілу, бензотіазолілу, бензоізотіазолілу, індолілу, індазолілу, нафтилу, хінолінілу та ізохінолінілу; де зазначена група незалежно не заміщена або заміщена $(R^1)_n$; де $(R^1)_n$ являє собою один, два, три або чотири замісники, де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу (особливо, метилу), (C_{2-3}) алкенілу (особливо, вінілу), (C_{2-3}) алкінілу (особливо, етинілу), (C_{1-3}) алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), (C_{1-3}) фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C_{1-3}) фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано або $-NR^{N7}R^{N8}$, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил); або

групу, вибрану з 2,3-дигідробензо[b]тіофенілу, бензо[1,3]діоксолілу, 1,3-дигідроізобензофуранілу, 2,3-дигідробензофуранілу, інданілу, 5,6,7,8-тетрагідронафталінілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу, хроманілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазінілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу та 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепінілу; де зазначена група незалежно не заміщена або заміщена $(R^1)_n$; де $(R^1)_n$ являє собою один, два або три замісники, де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу (особливо, метилу), (C_{1-3}) алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси), галогену (особливо, фтору або хлору), $-S-(C_{1-3})$ алкілу (особливо, метилсульфанілу), (C_{1-3}) фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C_{1-3}) фторалкокси (особливо, трифторметокси, дифторметокси), ціано або оксо;

та Ar^1 являє собою

фенільну групу структури (Ar-I):



де

 R^p являє собою $-X^1-CO-R^{O1}$, де

- 5 X^1 являє собою прямий зв'язок, (C_{1-3}) алкілен (особливо, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-(C_{1-3})$ алкілен-* (особливо, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкілен-* (особливо, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-CH=CH-$, $-NH-CO-$ * або (C_{3-5}) циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи $-CO-R^{O1}$; та

 R^{O1} являє собою

- 10 $-OH$;

 $-O-(C_{1-4})$ алкіл (особливо, етокси, метокси);

$-NH-SO_2-R^{S3}$, де R^{S3} являє собою (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-3}) алкілен, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C_{1-3}) фторалкіл або $-NH_2$;

- 15 [де, зокрема, така група $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропіл, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, 1-карбоксициклопропан-1-іл];

- 20 HET^1 , де HET^1 являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл) або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (включаючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл); або

- 25 HET , де HET являє собою 5-членний гетероарил, вибраний з оксазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу або тетразолілу; зокрема, ізоксазолілу, оксадіазолілу та тетразолілу, де зазначений 5-членний гетероарил не заміщений або монозаміщений $-COOH$, гідрокси, гідрокси- (C_{1-3}) алкілом (особливо, гідроксиметилом) або $-NR^{N9}R^{N10}$, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C_{1-3}) алкіл (особливо, метил) або гідрокси- (C_{2-4}) алкіл (особливо, 2-гідроксиетил); [зокрема, HET не заміщений або монозаміщений гідрокси; особливо, HET означає 1H-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл або 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл];

 R^{m1} являє собою (C_{1-6}) алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил); (C_{1-4}) алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси); (C_{1-3}) фторалкіл (особливо, трифторметил);

- 35 (C_{1-3}) фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

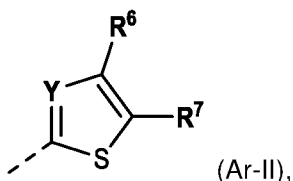
галоген (особливо, фтор або хлор);

 (C_{3-6}) циклоалкіл (особливо, циклопропіл); (C_{3-6}) циклоалкілокси (особливо, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси);гідрокси- (C_{2-4}) алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси); або

- 40 $-S-R^{S2}$, де R^{S2} являє собою (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил) або (C_{3-6}) циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклобутил, оксетан-3-іл);

 R^{m2} являє собою водень, метил, фтор або хлор; та R^{O1} являє собою водень;

- 45 або Ar^1 являє собою 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II):



де

Y являє собою CH або N;

 R^7 являє собою

- 50 $-X^1-CO-R^{O1}$, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-, -CO- або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO-R^{O1};

5 та

R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);

10 -NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл або -NH₂;

[де, зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, 1-карбоксициклопропан-1-іл];

НЕТ¹, де НЕТ¹ являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (включаючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл) або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (включаючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл); або

20 НЕТ, де НЕТ являє собою 5-членний гетероарил, вибраний з оксазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу або тетразолілу; зокрема, ізоксазолілу, оксадіазолілу та тетразолілу, де зазначений 5-членний гетероарил не заміщений або монозаміщений -COOH, гідрокси, гідрокси-(C₁₋₃)алкілом (особливо, гідроксиметилом) або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил) або гідрокси-(C₂₋₄)алкіл (особливо, 2-гідроксиетил); [зокрема, НЕТ не заміщений або монозаміщений гідрокси групою; особливо, НЕТ означає 1Н-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл або 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-4-іл];

R⁶ являє собою

(C₁₋₆)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил);

30 (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси);

(C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галоген (особливо, фтор або хлор);

(C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклопропіл);

35 (C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси); або

-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил) або (C₃₋₆)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, циклобутил, оксетан-3-іл).

40 24) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули (I), як визначено у варіанті здійснення 1), для застосування у відповідності з варіантом здійснення 1), які вибирають з наступних сполук:

[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етил]-(6-хінолін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін;

[2-(1Н-Індол-6-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;

45 [2-(1Н-Індол-6-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін;

Амід 5-{6-[2-(1Н-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етил]-(6-ізохінолін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін; та

[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін.

50 25) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 8), які вибирають з наступних сполук:

3-Етокси-5-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

55 3-Етокси-5-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

3-Етокси-5-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

60 5-{6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-

- 2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 5 3-Етоксис-5-{6-[2-(3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 10 3-Етоксис-5-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(5-метоксибензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 5-[6-[2-(2,3-Дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 15 3-Етоксис-5-{6-[2-(1-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 4-[6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойна кислота;
 20 3-Етоксис-5-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(3-етоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 25 3-Етоксис-5-{6-[2-(1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 2-Циклбутокси-4-[6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-бензойна кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 30 5-[6-[2-(3-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 4-[6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-пропіл-бензойна кислота;
 4-[6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойна кислота;
 35 3-Етоксис-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(1H-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(6-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 40 3-Етоксис-5-{6-[2-(8-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 45 5-[6-[2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 5-[6-[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 50 5-[6-[2-(3-Дифторметоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 5-[6-(2-Бензофуран-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 55 3-(2-Гідроксиетокси)-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 60 5-[6-(2-Бензофуран-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

- 4-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота;
- 5 5-{6-(2-Хроман-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 3-{3-Етокси-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл}-пропіонова кислота;
- 10 4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 15 5-{6-[2-(6-Ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 5-{6-[2-(2,3-Дигідробензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 20 2-Етокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Фтор-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(6-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
- 25 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота;
- 30 6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота;
 2-Дифторметокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 35 6-{6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота;
 5-{6-[2-(7-Хлор-8-метилхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 40 5-{6-(2-Бензотіазол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 5-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота;
- 45 5-{6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-2-метилпіримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 4-{6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
- 50 (2-Етокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 55 2-Етокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота;
- 60 (2-Етокси-4-{6-[2-(3-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота;
 3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 2-Етокси-4-{6-[2-(3-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 55 5-{6-(2-Бензо[1,3]діоксол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота;
- 60 4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
 5-{6-[2-(7-Хлор-8-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова

- кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова
 кислота;
 5 {6-[2-(6-Дифторметоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-
 2-карбонова кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-
 фенокси)-оцтова кислота;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота;
 10 4-{6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-2-циклобутокси-бензойна кислота;
 2-Етокси-4-{6-[2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-{6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-4-карбонова кислота;
 4-{6-[2-(6-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 4-{6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота;
 15 5-{6-(2-Бензо[d]ізотіазол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 4-{6-[2-(7-Етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 метилсульфанілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 метилсульфанілбензойна кислота;
 20 (2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова
 кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова
 кислота;
 5-{6-(2-Бензооксазол-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 25 (3-Етокси-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтова
 кислота;
 2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(5-Метоксибензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 метилсульфанілбензойна кислота;
 30 4-{6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-
 оцтова кислота;
 2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота;
 35 (2-Етокси-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова
 кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(3-етоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова
 кислота;
 5-{6-[2-(1,3-Дигідроізобензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-
 40 карбонова кислота;
 2-Бутокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-етоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 45 2-Етокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 5-{6-[2-(4-Хлор-7-метилхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокси-тіофен-2-карбонова
 кислота;
 4-{6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропокси-бензойна кислота;
 (2-Етокси-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 50 фенокси)-оцтова кислота;
 3-(3-Етокси-5-{6-[2-(1Н-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-
 5(4Н)-он [таутомерна форма: 3-(5-(6-((2-(1Н-індол-5-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-
 етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
 3-{5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-іл}-
 55 [1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он [таутомерна форма: 3-(5-(6-((2-(бензо[b]тіофен-5-
 іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
 3-(3-Етокси-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-
 тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он [таутомерна форма: 3-(3-етокси-5-(6-((2-(7-метил-2,3-
 дигідробензо[b]1,4]діоксин-6-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
 60 3-(3-Етокси-5-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-

- [1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(3-етокси-5-(6-((2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
 3-(3-Етоксидіазол-5-(6-((2-(1H-індол-6-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(5-(6-((2-(1H-індол-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
 3-(5-(6-(2-Бензо[1,3]діоксол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокси-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(5-(6-((2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
 3-(3-Етоксидіазол-5-(6-((2-(7-фторхінолін-6-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(3-етокси-5-(6-((2-(7-фторхінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
 {6-[4-Етоксидіазол-5-(1H-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-етил]аміно};
 4-Етоксидіазол-2-(6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-тіазол-5-карбонова кислота;
 3-(4-Етоксидіазол-2-(6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(4-етокси-2-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
 3-(4-Етил-2-(6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(4-етил-2-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
 3-Етоксидіазол-5-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-N-сульфамойлтіофен-2-карбоксамід; та
 N-(3-Етоксидіазол-5-(6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-тіофен-2-карбоніл)-метансульфонамід.
 26) На додаток до сполук, перерахованих у варіанті 25), подальші сполуки формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 8) вибирають з наступних сполук:
 2-Циклобутоксидіазол-4-(6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-бензойна кислота;
 4-(6-[2-(6-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-2-метилсульфанілбензойна кислота;
 (2-Етоксидіазол-4-(6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-феніл)-оцтова кислота;
 4-(6-[2-(6-Метоксибензофуран-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-2-метилсульфанілбензойна кислота;
 2-Циклобутоксидіазол-4-(6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-бензойна кислота;
 6-(6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-бензофуран-3-карбонова кислота;
 4-(6-[2-(4-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-2-метилсульфанілбензойна кислота;
 2-Циклобутоксидіазол-4-(6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-бензойна кислота;
 4-(6-[2-(3-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-2-метилсульфанілбензойна кислота;
 2-Циклобутоксидіазол-4-(6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-бензойна кислота;
 2-Етоксидіазол-4-(6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-бензойна кислота;
 (4-(6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-2-метилсульфанілфеніл)-оцтова кислота;
 2-Етоксидіазол-4-(6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-бензойна кислота;
 2-(2-Етоксидіазол-4-(6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-фенокси)-пропіонова кислота;
 4-(6-[2-(6-Фторбензофуран-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-2-метил-сульфанілбензойна кислота;
 4-(6-(2-Бензофуран-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-метилсульфаніл-бензойна кислота;
 4-(6-(2-Бензофуран-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-метилсульфаніл-бензойна кислота;
 2-Етоксидіазол-4-(6-[2-(6-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-бензойна кислота;
 2-Етоксидіазол-4-(6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил)аміно]піримідин-4-іл)-

бензойна кислота;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

5 4-{6-[2-(6-Метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;

2-Етокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

10 2-Етокси-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

та 2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота.

15 27) На додаток до сполук, перерахованих у варіантах 25) та 26), подальші сполуки формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 8) вибирають з наступних сполук:

3-Етокси-5-{6-[2-(1-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

20 3-Етокси-5-{6-[2-(6-фтор-1-метил-1Н-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

3-Етокси-5-{6-[2-(8-метокси-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

25 3-Етокси-5-{6-[2-(8-метилхінолін-7-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

3-Етокси-5-{6-[2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

30 5-{6-[2-(1-Ціанонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

3-Етокси-5-{6-[2-(2-нафталін-2-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-тіофен-2-карбонова кислота;

(2-Етокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;

35 3-Етокси-5-{6-[2-(3-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

3-Етокси-5-{6-[2-(індан-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-тіофен-2-карбонова кислота};

5-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

40 4-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;

5-{6-[2-(4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(Хроман-7-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота};

3-Етокси-5-{6-[2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

45 (2-Етокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;

5-{6-[2-(3-Хлорнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

50 3-Етокси-5-{6-[2-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

3-Етокси-5-{6-[2-(8-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

3-Етокси-5-{6-[2-(5-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

55 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метилсульфаніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

5-{6-[2-(1-Амінонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(7-Фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;

60 4-{6-[2-(3-Ціано-1-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;

- 3-Етокси-5-{6-[2-(1-вінілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 2-Ізобутил-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 3-Етокси-5-{6-[2-(7-метилсульфаніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(6-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота;
- 4-{6-[2-(3-Ціанонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота;
- 5-{6-[2-(5,8-Дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- (2-Етокси-4-{6-[2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота;
- 5-{6-[2-(1-Хлорнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-{6-[2-(2-Бензотіазол-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота};
- 4-{6-[2-(3-Ціанонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-бензойна кислота;
- 3-Етокси-5-{6-[2-(4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тіофен-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 3-Етокси-5-{6-[2-(8-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 3-Етокси-5-{6-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 3-Етокси-5-{6-[2-(6-фторізохінолін-7-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота;
- 5-{6-[2-(7-Фторізохінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифтор-метилтіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутоксibenзойна кислота;
- 5-{6-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілфеніл)-оцтова кислота;
- {4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифенокси}-оцтова кислота;
- (2-Етокси-4-{6-[2-(3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота;
- 2-Етокси-4-{6-[2-(4-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 5-{6-[2-(1,3-Дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокси-тіофен-2-карбонова кислота;
- 3-{3-Етокси-5-[6-(2-хінолін-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-тіофен-2-іл}-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(3-етокси-5-(6-((2-(хінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]; та
- 3-{3-Етокси-5-[6-(2-нафталін-2-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-тіофен-2-іл}-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(3-етокси-5-(6-((2-(нафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол].
- 27) На додаток до сполук, перерахованих у варіантах 25) та 26), подальші сполуки формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 8) вибирають з наступних сполук:
- 5-{6-[2-(7-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокси-тіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(7-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-сульфанілбензойна кислота;
- 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 3-Етокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-сульфанілбензойна кислота;
- 2-Етокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

- 3-Етокси-5-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-сульфанілбензойна кислота;
- 5 (2-Етокси-6-фтор-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- (2-Етокси-6-фтор-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- 10 3-Етокси-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 15 4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- (2-Метокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтова
- 20 кислота;
- (2-Метокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- (2-Метокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- 25 (4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота;
- (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота;
- (4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота;
- 30 (4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 3-Етокси-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова
- 35 кислота;
- (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксифеніл)-оцтова кислота;
- (4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксифеніл)-оцтова кислота;
- 40 2-Етокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- (4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота;
- 45 (2-Етокси-6-фтор-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- (2-Етокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- 50 4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
- (4-{6-[2-(7-Етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота;
- (2-Етокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-фторфеніл)-оцтова кислота;
- 55 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
- 60 (2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-

- оцтова кислота;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 бензойна кислота;
 4-{6-[2-(5-Фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 5 пропілфеніл)-оцтова кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилфеніл)-
 оцтова кислота;
 (2-Ізобутил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-
 феніл)-оцтова кислота;
 10 4-{6-[2-(7-Етоксидокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 ізобутилфеніл)-оцтова кислота;
 4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна
 кислота;
 15 4-{6-[2-(7-Етоксидокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 ізобутилбензойна кислота;
 2-Етоксидокси-4-{6-[2-(3-етоксидокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(3-Етоксидокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 20 метилсульфанілбензойна кислота;
 (2-Етоксидокси-4-{6-[2-(3-етоксидокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова
 кислота;
 3-(2-Етоксидокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феноксидокси)-
 пропіонова кислота;
 25 3-(2-Етоксидокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феноксидокси)-
 пропіонова кислота;
 4-{6-[2-(7-Етоксидокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 ізопропоксифеніл)-оцтова кислота;
 (2-Ізопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-
 30 піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
 4-{6-[2-(7-Етоксидокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 трифторметоксифеніл)-оцтова кислота;
 4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 трифторметоксифеніл)-оцтова кислота;
 35 4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутоксибензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксидфеніл)-оцтова
 40 кислота;
 2-Ізопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-
 піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 5-{6-[2-(7-Дифторметокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-
 етоксидтіофен-2-карбонова кислота;
 45 (2-Метокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-
 піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
 2-Етоксидокси-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-
 4-іл}-бензойна кислота;
 2-Етоксидокси-4-{6-[2-(3-етоксидокси-1-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 50 кислота;
 3-(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеноксидокси)-
 пропіонова кислота;
 2-Етоксидокси-4-{6-[2-(7-етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 бензойна кислота;
 55 4-{6-[2-(7-Етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 пропілфеніл)-оцтова кислота;
 (2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-
 піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
 (2-Дифторметокси-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-
 60 піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;

- (2-Дифторметокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- (2-Етил-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- 5 (2-Етил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- 2-Етил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 10 2-Циклопропокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 15 (4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтова кислота;
- 3-(2-Етокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(2-етокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];
- 20 {6-[3-Етокси-4-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-бензо[b]тіофен-5-іл)-етил]-амін;
- 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойна кислота;
- (3-Етокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтова кислота;
- 25 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензамід;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 30 (4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтова кислота;
- (4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота;
- 2-(4-{6-[2-(7-Етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-пропіонова кислота;
- 35 4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Дифторметокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
- (4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота;
- 40 (4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтова кислота;
- (4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтова кислота;
- 45 (4-{6-[2-(7-Етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтова кислота;
- (4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота;
- (2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;
- 50 2-Етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Циклопропокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 55 (3-Дифторметокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтова кислота; та
- 3-(2-Етокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-тіон [таутомерна форма: 3-(2-етокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-тіол].
- 60

28) На додаток до сполук, перерахованих у варіантах 25), 26) та 27), подальші сполуки формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 8), вибирають з наступних сполук:

(4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибеніл)-оцтова кислота;

5 2-Бутоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

2-Етоксид-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

(4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксибеніл)-оцтова кислота;

10 (4-{6-[2-(7-Етоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбеніл)-оцтова кислота;

2-Етил-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

15 4-{6-[2-(7-Етоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота;

2-Циклопропокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота; та

(4-{6-[2-(7-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбеніл)-оцтова кислота.

20 29) На додаток до сполук, перерахованих у варіантах 25), 26), 27) та 28), подальші сполуки формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 8) вибирають з наступних сполук:

(4-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибеніл)-оцтова кислота;

25 (2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;

(2-Етоксид-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;

(2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;

30 (2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;

(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбеніл)-оцтова кислота;

35 (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбеніл)-оцтова кислота;

4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;

2-Ізобутил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

40 3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феноксид)-пропіонова кислота;

(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропоксибеніл)-оцтова кислота;

3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеноксид)-пропіонова кислота;

45 3-Етил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-гідроксиетил)-бензамід;

50 (4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксибеніл)-оцтова кислота;

2-{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-іл)етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбеніл}-пропіонова кислота;

2-(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбеніл)-пропіонова кислота;

55 3-Етоксид-5-{6-[2-(7-трифторметилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

3-(4-{6-((2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол];

60 7-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1-метил-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он;

4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,6-диметилфенол;
2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

3-(3-Етоксис-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-пропіонова кислота;

3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4-гідроксициклобут-3-ен-1,2-діон;

(2-Етоксис-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оксооцтова кислота;

Складний метиловий ефір 2-циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;

(2-Хлор-6-етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота;

(2-Етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилфеніл)-оцтова кислота;

(3-Етил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтова кислота;

5-(2-Етоксис-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-ізоксазол-3-ол [таутомерна форма: 5-(2-етоксис-4-(6-((2-(7-фтор-бензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)ізоксазол-3(2H)-он];

5-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-ізоксазол-3-ол [таутомерна форма: 5-(4-(6-((2-(7-фтор-бензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-метоксифеніл)ізоксазол-3(2H)-он]; та

(5-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропіл-тіофен-2-іл)-оцтова кислота.

Сполуки формули (I)/формули (II) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 29) та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального (як, особливо, перорального, наприклад, у формі таблетки або капсули) або парентерального введення (включаючи місцеве нанесення або інгаляцію).

Виготовлення фармацевтичних композицій можна здійснювати за способом, відомим будь-якому спеціалісту у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковано Lippincott Williams & Wilkins]) шляхом введення описаних сполук формули (I)/формули (II) або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, у галенову лікарську форму разом з придатними, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями та, за необхідності, звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами.

Даний винахід також відноситься до способу попередження/профілактики або лікування захворювання або розладу, згаданих у даній заявці, що включає введення суб'єкту фармацевтично активної кількості сполуки формули (I)/формули (II) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 29).

У переважному варіанті здійснення винаходу, кількість, що вводиться, складає між 1 мг та 2000 мг на добу, зокрема, між 5 мг та 1000 мг на добу, більш переважно між 25 мг та 500 мг на добу, особливо, між 50 мг та 200 мг на добу.

У випадках, коли для опису області числових значень застосовують слово "між", тоді його слід розуміти як таке, що значить, що кінцеві точки зазначеного діапазону явно включені у такий діапазон. Наприклад: якщо температурний діапазон описується між 40 °C та 80 °C, тоді це означає, що кінцеві точки 40 °C та 80 °C включені у діапазон; або якщо змінна визначена як ціле число між 1 та 4, це означає, що змінна являє собою ціле число 1, 2, 3 або 4.

Якщо не використовують відносно температур, тоді термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X" у даній заявці відноситься до інтервалу, який розповсюджується від X мінус 10 % X до X плюс 10 % X, та переважно до інтервалу, який розповсюджується від X мінус 5 % X до X плюс 5 % X. У окремому випадку, що стосується температур, термін "приблизно", що знаходиться перед температурою "Y" у даній заявці відноситься до інтервалу, який розповсюджується від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, та переважно до інтервалу, який розповсюджується від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C.

Для уникнення яких-небудь сумнівів слід зазначити, що якщо сполуки описуються як

придатні для попередження/профілактики або лікування певних захворювань, такі сполуки також придатні для застосування для приготування лікарського засобу для попередження/профілактики або лікування зазначених захворювань. Подібним чином, такі сполуки також придатні для способу попередження/профілактики або лікування таких

5 захворювань, що включає введенню суб'єктові (ссавцеві, особливо, людині), який цього потребує, ефективної кількості такої сполуки.

Сполуки формули (I)/формули (II) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 29) є корисними для попередження/профілактики або лікування розладів, що стосуються рецепторів EP2 та/або EP4.

10 Певні сполуки формули (I)/формули (II) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 29) демонструють свою біологічну активність як модулятори рецепторів простагландину-2 EP2 та/або EP4 у біологічному оточенні (тобто у присутності одного або декількох ферментів, здатних руйнувати ковалентний зв'язок, приєднаний до карбонільної групи, таких як амідаза, естераза або будь-який придатний їх еквівалент, здатний знімати пролікарську групу із групи

15 карбонової кислоти).

Захворюваннями або розладами, що стосуються EP2 та/або EP4 рецепторів, є, особливо, злаякісне новоутворення (особливо меланома, включаючи метастатичну меланому; рак легенів, включаючи недрібноклітинний рак легенів; рак сечового міхура, включаючи рак самого сечового міхура, уротеліально-клітинну карциному; карциноми нирок, включаючи нирково-клітинну карциному, метастатичну нирково-клітинну карциному, метастатичну світлоклітинну карциному нирок; злаякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту, включаючи колоректальний рак, метастатичний колоректальний рак, сімейний аденоматозний поліпоз (FAP), рак стравоходу, рак шлунку, рак жовчного міхура, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному, та рак підшлункової залози, такий як аденокарцинома підшлункової залози або дуктальна карцинома підшлункової залози; рак ендометрію; рак яєчників; рак шийки матки; нейробластома; рак передміхурової залози, включаючи кастраційно-резистентний рак передміхурової залози; пухлини головного мозку, включаючи метастази у головний мозок, злаякісні гліоми, мультиформна гліобластома, медулобластома, менінгіоми; рак молочної залози, включаючи тричі негативну карциному молочної залози; пухлини ротової порожнини; пухлини носоглотки; торакальний рак; рак голови та шиї; лейкози, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, Т-клітинний лейкоз дорослих; карциноми; аденокарциноми; тиреоїдна карцинома, включаючи папілярну тиреоїдну карциному; хоріокарцинома; саркома Юінга; остеосаркома; рабдоміосаркома; саркома Капоши; лімфома, включаючи лімфому Беркітта, лімфому Ходжкіна, лімфому MALT-типу; множинні мієломи; та пухлини, індуковані вірусом; особливо, меланома; рак легенів; рак сечового міхура; карциноми нирок; злаякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту; рак ендометрію; рак яєчників; рак шийки матки; та нейробластома);

а також подальші захворювання або розлади, що стосуються EP2 та/або EP4 рецепторів, такі як:

40 біль (особливо запальний біль та хвороблива менструація);
ендометріоз;
аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок;
гострі ішемічні синдроми у хворих з атеросклерозом;
пневмонія; та
нейродегенеративні захворювання, включаючи аміотрофічний латеральний склероз, удар;
45 хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та зв'язану з ВІЛ деменцію;
та, на додаток до цього, EP2 та/або EP4 антагоністи можна застосовувати для контролю жіночої фертильності.

Сполуки формули (I)/формули (II) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 29), зокрема, є корисними як терапевтичні засоби для попередження/профілактики або лікування злаякісного новоутворення. Їх можна застосовувати у вигляді окремих терапевтичних засобів або у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними засобами та/або радіотерапією та/або таргетною терапією. Таке комбіноване лікування можна здійснювати одночасно, роздільно або впродовж деякого часу.

55 Таким чином, винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять фармацевтично прийнятну речовину-носії, та:

сполука формули (I)/формули (II) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 29);
та один або декілька цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів.

Таким чином, винахід також відноситься до набору, що містить

60 фармацевтичну композицію, де зазначена композиція містить фармацевтично прийнятну речовину-носії, та:

сполуку формули (I)/формули (II) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 29); та інструкції, як застосовувати зазначену фармацевтичну композицію для попередження/профілактики або лікування злоякісного новоутворення, у комбінації з хіміотерапією та/або радіотерапією та/або таргетною терапією.

5 Терміни "радіотерапія" або "променева терапія" або "радіаційна онкологія", які відносяться до медичного застосування іонізуючого випромінювання для попередження/профілактики (ад'ювантна терапія) та/або лікування злоякісного новоутворення; включаючи зовнішню та внутрішню радіотерапію.

10 Термін "таргетна терапія" відноситься до запобігання/профілактики (ад'ювантна терапія) та/або лікування злоякісного новоутворення одним або декількома антинеопластичними засобами, такими як невеликі молекули або антитіла, які діють на конкретні типи злоякісних клітин або стромальних клітин. Деякі типи таргетної терапії блокують дію певних ферментів, білків або інших молекул, залучених у ріст та поширення злоякісних клітин. Інші типи таргетної терапії допомагають імунній системі вбивати злоякісні клітини (імунотерапія); або інгібують

15 ангіогенез, ріст та утворення нових кровоносних судин у пухлині; або доставляють токсичні речовини безпосередньо у злоякісні клітини та вбивають їх. Прикладом таргетної терапії, яка, зокрема, є придатною для комбінування зі сполуками даного винаходу, є імунотерапія, особливо імунотерапія, націлена на рецептор програмованої смерті клітини 1 (PD-1 рецептор) або його ліганд PD-L1 (Zelenay та ін., 2015, Cell 162, 1-14; Yongkui Li та ін..., Oncoimmunology

20 2016, 5(2):e1074374).

При застосуванні у комбінації із сполуками формули (I)/формули (II), термін "таргетна терапія" особливо відноситься до засобів, таких як:

Інгібітори рецептору епідермального фактору росту (EGFR) або блокуючі антитіла (наприклад, гефінітиб, ерлотиніб, афатиніб, ікотиніб, лапатиніб, панітумумаб, залутумумаб, німотузумаб, матузумаб та цетуксимаб);

25

Інгібітори RAS/RAF/MEK шляху (наприклад, вемурафеніб, сорафеніб, дабрафеніб, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, траметиніб (GSK1120212), кобіметиніб (GDC-0973/XL518), бініметиніб (MEK162, ARRY-162), селуметиніб (AZD6244));

Інгібітори ароматази (наприклад, ексеместан, летрозол, анастрозол, ворозол, форместан, фадрозол);

30

Інгібітори ангіогенезу, особливо, інгібітори VEGF сигналізації, такі як бевацумаб (авастин), рамуцирумаб, сорафеніб або акситиніб;

Інгібітори імунних контрольних точок (наприклад: анти-PD1 антитіла, такі як пембролізумаб (ламбролізумаб, MK-3475), ніволумаб, підилізумаб (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; злиті білки, таргетовані на PD-1, такі як AMP-224; невеликі молекули - анти-PD1 засоби, такі як, наприклад, сполуки, розкриті у WO 2015/033299, WO 2015/044900 та WO 2015/034820; анти-PD1L антитіла, такі як BMS-936559, атезолізумаб (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, авелумаб (MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736); анти-PDL2 антитіла, такі як AMP224; анти-CTLA-4 антитіла, такі як іпілімумаб, тремілумаб; анти-лімфоцитактивуючий ген 3 (LAG-3) антитіла, такі як BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; анти-Т-клітинний імуноглобулін муцин-3 (TIM-3) антитіла, такі як MBG453; анти-CD137/4-1BB антитіла, такі як BMS-663513/урелумаб, PF-05082566; анти-Т-клітинний імунорецептор з Ig та ITIM доменами (TIGIT) антитіла, такі як RG6058 (анти-TIGIT, MTIG7192A);

35

40

Методи, що включають вакцинацію (наприклад, вакцинація дендритними клітинами, вакцинація пептидом або білком (наприклад, gp100 пептидом або MAGE-A3 пептидом);

45

Повторне введення отриманих від хворих або аллогенних (чужих) злоякісних клітин, генетично модифікованих для секреції імуномодуючих факторів, таких як вакцина на основі трансфікованих геном гранулоцитарного-моноцитарного колонієстимулюючого фактору (GM-CSF) пухлинних клітин (GVAX) або вакцина на основі трансфікованих геном ліганду fms-подібної тирозинкінази-1 (Flt-3) пухлинних клітин (FVAX), або вакцина на основі GM-CSF пухлинних клітин, збагачених Toll-подібним рецептором (TEGVAX);

50

Адоптивна імунотерапія на основі Т-клітин, включаючи сконструйовані Т-клітини з химерним антигенним рецептором (CAR) (наприклад, CTL019);

Терапія на основі цитокінів або імуноцитокінів (наприклад, альфа-інтерферон, бета-інтерферон, гамма-інтерферон, інтерлейкін 2, інтерлейкін 15);

55

Агоністи Toll-подібних рецепторів (TLR) (наприклад, резиквімод, іміквімод, глюкопіранозил-ліпід А, CpG олігодезоксинуклеотиди);

Аналоги талідоміду (наприклад, леналідомід, помалідомід);

Інгібітори індоламін-2,3-діоксигенази (IDO) та/або триптофан-2,3-діоксигенази (TDO) (наприклад, RG6078/NLG919/GDC-0919; індоксимод/1MT (1-метилтриптофан),

60

INCB024360/епакадостат, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

Активатори Т-клітинних костимулюючих рецепторів (наприклад, антитіла анти-OX40/CD134 (надсімейство рецепторів факторів некрозу пухлини, член 4, такі як RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), анти-OX40-ліганд/CD252; анти-глюкокортикоїд-індукований ген сімейства TNFR (GITR) (такі як TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), анти-CD40 (суперсімейство рецепторів TNF, член 5) (такі як дацетузмаб (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); анти-CD40-ліганд антитіла (такі як BG9588); анти-CD27 антитіла, такі як варлілумаб);

Молекули, які зв'язують пухлиноспецифічний антиген, а також поверхневий маркер Т-клітин, як, наприклад, біспецифічні антитіла (наприклад, RG7802 таргетоване на CEA та CD3) або фрагменти антитіл, міметичні білки - антитіла, такі як розроблені білки з анкіриновим повтором (DARPINS), що залучає Т-клітини біспецифічний активатор (BITE, наприклад, AMG103, AMG330);

Антитіла або інгібітори з низькою молекулярною масою, таргетовані на рецептор колонієстимулюючого фактору-1 (CSF-1R) (наприклад, емактузмаб (RG7155), кабіралізмаб (FPA-008), PLX3397);

Агенти, таргетовані на контрольні точки імунних клітин природних клітин-кілерів, такі як антитіла проти імуноглобуліноподібних рецепторів клітин-кілерів (KIR), наприклад, лірилумаб (IPH2102/BMS-986015);

Агенти, таргетовані на аденозинові рецептори або ектонуклеази CD39 та CD73, які перетворюють АТФ у аденозин, такі як MEDI9447 (анти-CD73 антитіло), PBF-509; CPI-444 (антагоніст рецептору аденозину A2a).

При застосуванні у комбінації зі сполуками формули (I)/формули (II), інгібітори імунних контрольних точок, такі як перераховані у пункті d) та, особливо, ті, які таргетовані на рецептор програмованої смерті клітини 1 (PD-1 рецептор) або його ліганд PD-L1, є кращими.

Термін "хіміотерапія" відноситься до лікування злоякісного новоутворення одним або декількома цитотоксичними антинеопластичними засобами ("цитотоксичними хіміотерапевтичними засобами"). Хіміотерапію часто застосовують у комбінації з іншими видами лікування злоякісних новоутворень, такими як променева терапія або хірургічне втручання. Термін, особливо, відноситься до звичайних цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів, дія яких викликає загибель клітин, які діляться занадто швидко, що є однією з головних властивостей більшості ракових клітин. При хіміотерапії можна застосовувати один лікарський препарат за приймання (однокомпонентна хіміотерапія) або декілька лікарських препаратів відразу (комбінована хіміотерапія або поліхіміотерапія). Хіміотерапія з використанням лікарських препаратів, які набувають цитотоксичної активності тільки при впливі світла, називається фотохіміотерапією або фотодинамічною терапією.

Термін "цитотоксичний хіміотерапевтичний засіб" або "хіміотерапевтичний засіб", як використовується у даній заявці, відноситься до активного антинеопластичного засобу, який індукуює апоптоз або некротичну загибель клітин. При застосуванні у комбінації зі сполуками формули (I)/формули (II), термін особливо відноситься до звичайних цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів, таких як:

алкілюючі засоби (наприклад, мехлоретамін, хлорамбуцил, циклофосфамід, іфосфамід, стрептозоцин, кармустин, ломустин, мелфалан, дакарбазин, темозоломід, фотемустин, тіотепа або алтретамін; особливо циклофосфамід, кармустин, мелфалан, дакарбазин або темозоломід);

лікарські препарати на основі платини (особливо, цисплатин, карбоплатин або оксалиплатин);

антиметаболітні лікарські препарати (наприклад, 5-фторурацил, фолієва кислота/лейковорин, капецитабін, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабін, цитарабін, флударабін або пеметрексед; особливо, 5-фторурацил, фолієва кислота/лейковорин, капецитабін, метотрексат, гемцитабін або пеметрексед);

протипухлинні антибіотики (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, актиноміцин-D, блеоміцин, мітоміцин-С або мітоксантрон; особливо доксорубіцин);

інгібітори мітозу (наприклад, паклітаксел, доцетаксел, іксабепілон, вінбластин, вінкрисдин, вінорелбін, віндезин або естрамустин; особливо паклітаксел, доцетаксел, іксабепілон або вінкрисдин); або

інгібітори топоізомерази (наприклад, етопозид, теніпозид, топотекан, іринотекан, дифломотекан або еломотекан; особливо етопозид або іринотекан).

При застосуванні у комбінації зі сполуками формули (I)/формули (II), кращими цитотоксичними хіміотерапевтичними засобами є вищезгадані алкілюючі засоби (особливо

фотемустин, циклофосфамід, іфосфамід, кармустин, дакарбазин та їх проліки, такі як, особливо, темозоломід; або фармацевтично прийнятні солі цих сполук; зокрема темозоломід); інгібітори мітозу (особливо паклітаксел, доцетаксел, іксабепілон; або фармацевтично прийнятні солі цих сполук; зокрема паклітаксел); лікарські препарати на основі платини (особливо

5 цисплатин, оксалиплатин та карбоплатин); а також етопозид та гемцитабін.
Хіміотерапію можна здійснювати з лікувальною метою або для продовження життя або пом'якшення симптомів.

Комбінована хіміотерапія означає застосування лікарських препаратів з іншими видами лікування злоякісних новоутворень, такими як променева терапія або хірургічне втручання.

10 Індукційна хіміотерапія є терапією "першої лінії" злоякісного новоутворення хіміотерапевтичним лікарським препаратом. Цей тип хіміотерапії застосовують для лікувальної мети.

Закріплюючу хіміотерапію здійснюють після ремісії з метою продовжити загальний час життя без ознак захворювання та поліпшити загальну виживаність. Лікарський препарат, що вводиться у цьому випадку, являє собою той же лікарський препарат, за допомогою якого була досягнута ремісія.

Посилена хіміотерапія ідентична закріплюючій хіміотерапії, але застосовують лікарський препарат інший, ніж застосовували для індукційної хіміотерапії.

20 Комбінована хіміотерапія включає лікування пацієнта декількома різними лікарськими препаратами одночасно. Лікарські препарати відрізняються за механізмом дії та побічними ефектами. Найбільшою перевагою є мінімізація шансів розвитку резистентності до якого-небудь одного препарату. Також лікарські препарати часто можна застосовувати у більш низьких дозах, що знижує токсичність.

25 Неоад'ювантну хіміотерапію здійснюють до місцевого лікування, такого як хірургічне втручання, та вона призначена для зменшення первинної пухлини. Її також здійснюють для злоякісних новоутворень з високим ризиком мікрометастатичного захворювання.

Ад'ювантну хіміотерапію здійснюють після місцевого лікування (радіотерапії або хірургічного втручання). Її можна застосовувати при наявності невеликого числа доказів наявності раку, але і присутності ризику рецидиву.http://en.wikipedia.org/wiki/Chemotherapy-cite_note-isbn0-470-09254-8-22 Вона також корисна для індукування загибелі будь-яких ракових клітин, які поширилися у інші частини тіла. Ці мікрометастази можна лікувати ад'ювантною хіміотерапією та можна зменшити частоту рецидивів, викликаних цими розосередженими клітинами.

Підтримуюча хіміотерапія являє собою повторне лікування низькими дозами для продовження ремісії.

35 Рятувальну хіміотерапію або паліативну хіміотерапію здійснюють без лікувальної мети, а просто, щоб зменшити пухлинне навантаження та збільшити тривалість життя. Для цих режимів у цілому очікується кращий профіль токсичності.

Термін "одночасно", коли він відноситься до виду введення, означає у даній заявці те, що зазначений вид введення полягає у введенні двох або більшого числа активних компонентів та/або здійснення методів лікування у приблизно один і той же час; де слід розуміти, що одночасне введення приведе до впливу на суб'єкта двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування у один і той же час. Коли введення здійснюється одночасно, зазначені два або більше число активних компонентів можна вводити у комбінації фіксованих доз, або у еквівалентній комбінації нефіксованих доз (наприклад, з використанням двох або більшого числа різних фармацевтичних композицій, що підлягають введенню одним і тим же шляхом введення у приблизно один і той же час), або за допомогою комбінації нефіксованих доз з використанням двох або більшого числа різних шляхів введення; де зазначене введення приводить до практично одночасного впливу на суб'єкта двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування. Наприклад, при застосуванні у комбінації з хіміотерапією та/або придатною таргетною терапією, EP2/EP4 антагоністи даного винаходу передбачається застосовувати "одночасно".

Термін "комбінація фіксованих доз", коли він відноситься до виду введення, означає у даній заявці те, що зазначений вид введення полягає у введенні однієї єдиної фармацевтичної композиції, що містить два або більше число активних компонентів.

55 Термін "роздільно", коли він відноситься до виду введення, означає у даній заявці те, що зазначений вид введення полягає у введенні двох або більшого числа активних компонентів та/або здійснення методів лікування у різні моменти часу; де слід розуміти, що окреме введення приведе до фази лікування (наприклад, щонайменше 1 година, особливо щонайменше 6 годин, особливо, щонайменше 12 годин), де суб'єкт зазнає впливу двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування у один і той же час; але окремо введення може також

привести до фази лікування, де впродовж певного періоду часу (наприклад, щонайменше 12 годин, особливо, щонайменше одного дня) суб'єкт піддається впливу тільки одного із двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування. Роздільне введення, особливо, відноситься до ситуацій, де щонайменше один з активних компонентів та/або методів лікування вводять/здійснюють із періодичністю, яка суттєво відрізняється від щоденного (такого як один раз або два рази на день) введення/здійснення (наприклад, де один активний компонент та/або метод лікування вводять/здійснюють, наприклад, один раз або два рази на день, а інший вводять/здійснюють, наприклад, раз на два дні, або один раз на тиждень або із ще більшими проміжками). Наприклад, при застосуванні у комбінації з радіотерапією, EP2/EP4 антагоністи даного винаходу передбачається застосовувати "роздільно".

Під введенням "впродовж деякого часу" у даній заявці мається на увазі наступне введення/здійснення двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування у різний час. Термін, зокрема, відноситься до методу введення/здійснення, у відповідності з яким усе введення/здійснення одного з активних компонентів та/або методів лікування завершують до початку введення/здійснення іншого/інших. Таким чином, можна вводити/здійснювати один з активних компонентів та/або методів лікування впродовж декількох місяців перед введенням/здійсненням іншого/інших активного(-их) компоненту(-ів) та/або методу(-ів) лікування.

Введення "впродовж деякого часу" також охоплює ситуації, де сполука формули (I)/формули (II) буде застосовуватися для лікування, яке починається після припинення первісного хіміотерапевтичного (наприклад, індукційної хіміотерапії) та/або радіотерапевтичного лікування та/або таргетної терапії, де необов'язково зазначене лікування буде здійснюватися у комбінації з додатковим/триваючим хіміотерапевтичним та/або радіотерапевтичним лікуванням та/або таргетною терапією (наприклад, у комбінації із закріплюючою хіміотерапією, посиленою хіміотерапією, ад'ювантною хіміотерапією, або підтримуючою хіміотерапією; або їх радіотерапевтичними еквівалентами); де таке додаткове/триваюче хіміотерапевтичне та/або радіотерапевтичне лікування та/або така таргетна терапія будуть здійснюватися одночасно, роздільно, або впродовж деякого часу у розумінні "здійснення не з тією ж самою періодичністю".

Сполуки формули (I)/формули (II), як визначено у варіантах здійснення 1) - 29), також є корисними у способі модулювання імунної відповіді у суб'єкта, що має пухлину, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I)/формули (II) [де, особливо, зазначене введення зазначеної ефективної кількості приводить до фармакологічно активного блокування рецепторів EP2, або рецепторів EP4, або як EP2, так і EP4 рецепторів]; де зазначена ефективна кількість реактивує імунну систему у пухлині зазначеного суб'єкта; де, особливо, зазначена ефективна кількість:

протидіє поляризації пухлина-асоційованих макрофагів на користь пухлино-промотуючих M2 макрофагів; та/або

понижуюче регулює активацію, експансію та/або ефекторну функцію імуносупресивних клітин, які накопичуються у пухлині (особливо, регуляторних Т-клітин (Tregs) та/або супресорних клітин мієлоїдного походження (MDSC)); та/або

підвищуюче регулює IFN- γ та/або TNF- α та/або IL-12 та/або IL-2 експресію у імунних клітинах, таких як природні клітини-кілери, Т-клітини, дендритні клітини та макрофаги (що приводить до індукції апоптозу пухлинних клітин та/або стримування онкогенезу); та/або

безпосередньо або побічно протидіє пригніченій активації, IL-2 відповідаєності та експансії цитотоксичних Т-клітин (тим самим зменшуючи місцеву імуносупресію).

Сполуки формули (I)/формули (II), як визначено у варіантах здійснення 1) - 29), також є корисними у способі зменшення швидкості росту пухлини та/або зменшення розміру пухлини у суб'єкта, що має пухлину, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I)/формули (II) [де, особливо, зазначене введення зазначеної ефективної кількості приводить до фармакологічно активного блокування рецепторів EP2, або рецепторів EP4, або як EP2, так і EP4 рецепторів]; де зазначена ефективна кількість понижуюче регулює ангіогенез пухлини (особливо, шляхом зменшення рухливості клітин ендотелію та/або виживаності, та/або шляхом зменшення експресії VEGF (фактор росту ендотелію судин)); та/або, де зазначена ефективна кількість знижує виживаність пухлинних клітин та/або індукує апоптоз пухлинних клітин (особливо, шляхом інгібування PI3K/AKT та MAPK сигналізації).

Сполуки формули (I)/формули (II), як визначено у варіантах здійснення 1) - 29), також є корисними у способі модуляції імунної відповіді у суб'єкта, що має пухлину, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I)/формули (II) [де, особливо, зазначене введення зазначеної ефективної кількості приводить до фармакологічно активного блокування рецепторів EP2, або рецепторів EP4, або як EP2, так і EP4 рецепторів]; де зазначена ефективна кількість реактивує імунну систему у пухлині зазначеного суб'єкта; де зазначена ефективна

кількість активує цитотоксичність та вироблення цитокінів природними клітинами-кілерами та/або цитотоксичними Т-клітинами.

Крім того, будь-які переваги та (під-)варіанти здійснення, зазначені для сполук формули (II) (або для самих сполук, їх солей, композицій, що містять сполуки або їх солі, або для застосувань сполук або їх солей, і т. д.), застосовуються з урахуванням відповідних змін, до сполук формули (I).

Одержання сполук формули (I)/формули (II):

Сполуки формули (I)/формули (II) можна одержати за допомогою добре відомих літературних методів, за допомогою методів, наведених нижче, за допомогою методів, наведених у експериментальному розділі нижче, або за допомогою аналогічних методів. Оптимальні умови реакцій можуть варіюватися в залежності від конкретно використовуваних реагентів або розчиннику, але такі умови може визначити фахівець у даній галузі за допомогою рутинних методик оптимізації. У деяких випадках порядок проведення нижченаведених реакційних схем та/або реакційних стадій можна варіювати для того, щоб сприяти протіканню реакції або уникнути небажаних продуктів реакції. У загальній послідовності реакцій, викладеній нижче, родові групи R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} та Ar^1 є такими, як визначено для формули (I)/формули (II). Інші скорочення, використовувані у даній заявці, чітко визначені, або є такими, як визначено у експериментальному розділі. У деяких випадках родові групи R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} та Ar^1 можуть бути несумісними із сукупністю інших груп, проілюстрованою на схемах нижче, та тому будуть потребувати використання захисних груп (PG). Застосування захисних груп добре відомо у даній галузі техніки (див., наприклад, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для цілей даного обговорення буде передбачатися, що такі захисні групи за необхідності знаходяться на своїх місцях. У деяких випадках кінцевий продукт можна додатково модифікувати, наприклад, шляхом маніпулювання із замісниками з одержанням нового кінцевого продукту. Ці маніпуляції можуть включати, без обмеження перерахованими, відновлення, окиснення, алкілювання, ацилювання, гідроліз та каталізовані перехідним металом реакції крос-сполучення, які широко відомі фахівцям у даній галузі техніки. Отримані сполуки також можна перетворити у солі, особливо фармацевтично прийнятні солі, за допомогою способу, відомого per se.

Сполуки формули (I)/формули (II) даного винаходу можна одержати у відповідності із загальною послідовністю реакцій, викладеною нижче.

Загальний шлях синтезу, який дозволяє одержати сполуки формули (I)/формули (II), представлений на схемі 1. Таким чином, попередники A3 можна одержати за реакціями нуклеофільного ароматичного заміщення між первинними амінами A1 та піримідинами A2 (де X означає хлор, бром або йод) у присутності основи, такої як TEA, DIPEA або K_2CO_3 , у розчиннику, такому як ізопропанол, бутанол, ДМФА або ТГФ, при КТ або при підвищених температурах. Сполуки формули (I) можна одержати за допомогою реакції перехресного сполучення Сузукі шляхом взаємодії піримідингалогенідних похідних A3 з бороновими кислотами або бороновими ефірами A4. Типові реакції перехресного сполучення Сузукі можна провести у присутності основи, такої як K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 або CsF, та каталізатору, такого як $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ або $Pd(OAc)_2$, у розчиннику, такому як етанол, ТГФ, вода або їх суміші, як правило, при підвищених температурах. Боронові кислоти або боронові ефіри A4 можна одержати з комерційних джерел або синтезувати за методами, описаними у літературі, або методами, відомими спеціалісту у даній галузі техніки. Похідна боронової кислоти може бути утворена за реакцією борилювання Міяура, шляхом перехресного сполучення біс(пінаколато)дибору з арилгалогенідами або трифлатами у присутності основи, такої як ацетат калію, та каталізатору, такого як $Pd(dppf)Cl_2$. Альтернативно, похідна боронової кислоти може бути утворена шляхом виконання послідовності літіювання/борилювання, як правило, при низьких температурах, використовуючи бутиллітій або діізопропіламід літію як основу, та триізопропілборат або складний пінаколовий ефір ізопропоксидоронової кислоти, у розчиннику, такому як діетиловий ефір або ТГФ. У одному з варіантів, сполуки формули (I) можна одержати за реакціями нуклеофільного ароматичного заміщення між первинними амінами A1 та заміщеними піримідингалогенідами A5, де X означає хлор, бром або йод (схема 1).

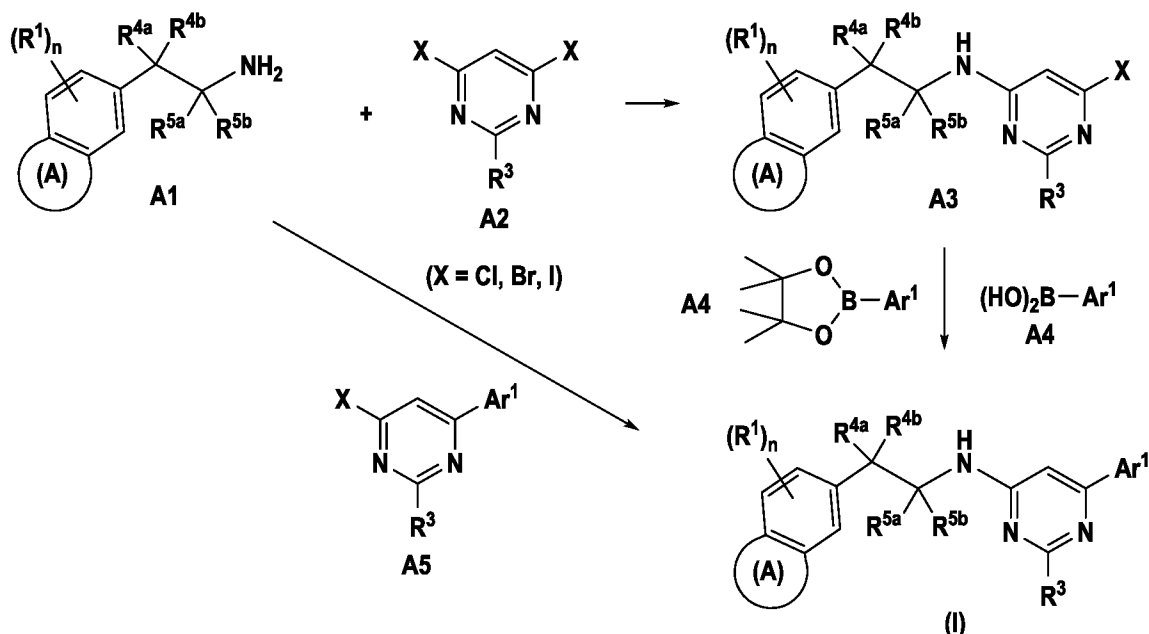


Схема 1. Загальні шляхи одержання сполук формули (I); на схемі 1, X являє собою Cl, Br або I.

Альтернативно, сполуки формули (I) можна синтезувати за реакцією сполуки формули A1 зі сполукою формули A5, де X являє собою OH, у присутності агенту сполучення, такого як гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)-трис(диметиламіно)-фосфонію (BOP), гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)-трипіролідинофосфонію (PyBOP) або гексахлорциклотрифосфазен, у присутності основи, такої як DBU, DIPEA або TEA, у розчиннику, такому як ТГФ, MeCN або ДМФА, при низьких температурах або при КТ, або при підвищених температурах.

Одержання потрібних первинних амінів A1 описане на схемі 2. Аміноетильовані ароматичні сполуки або гетероароматичні сполуки B3 можна одержати за допомогою реакцій перехресного сполучення Сузукі-Міяури шляхом взаємодії відповідних ароматичних або гетероароматичних електрофілів B1 (броміди, йодіди або трифлати) з Вос-захищеними β -аміноетилтрифторборатами калію B2. Такі реакції перехресного сполучення можна виконати, використовуючи описані умови $[Pd(dppf)Cl_2]$ або комбінація $Pd(OAc)_2$ та RuPhos як каталітичну систему, Cs_2CO_3 як основу, у суміші толуол/ H_2O , при підвищених температурах]. Відповідні первинні аміни A1 можна одержати після зняття Вос-захисту з похідних B3 у кислих умовах, та потім їх можна перетворити у сполуки формули (I) шляхом виконання послідовностей синтезу, описаних на схемі 1. У одному з варіантів, представленому на схемі 2, первинні аміни A1 можна одержати виходячи з карбонільних попередників B4 та нітросполук B5 за допомогою реакції Генрі (бутиламін/оцтова кислота/молекулярні сита/ $90^\circ C$) та наступного відновлення одержаних нітроалкенів B6 (алюмогідрид літію/ТГФ/ $80^\circ C$).

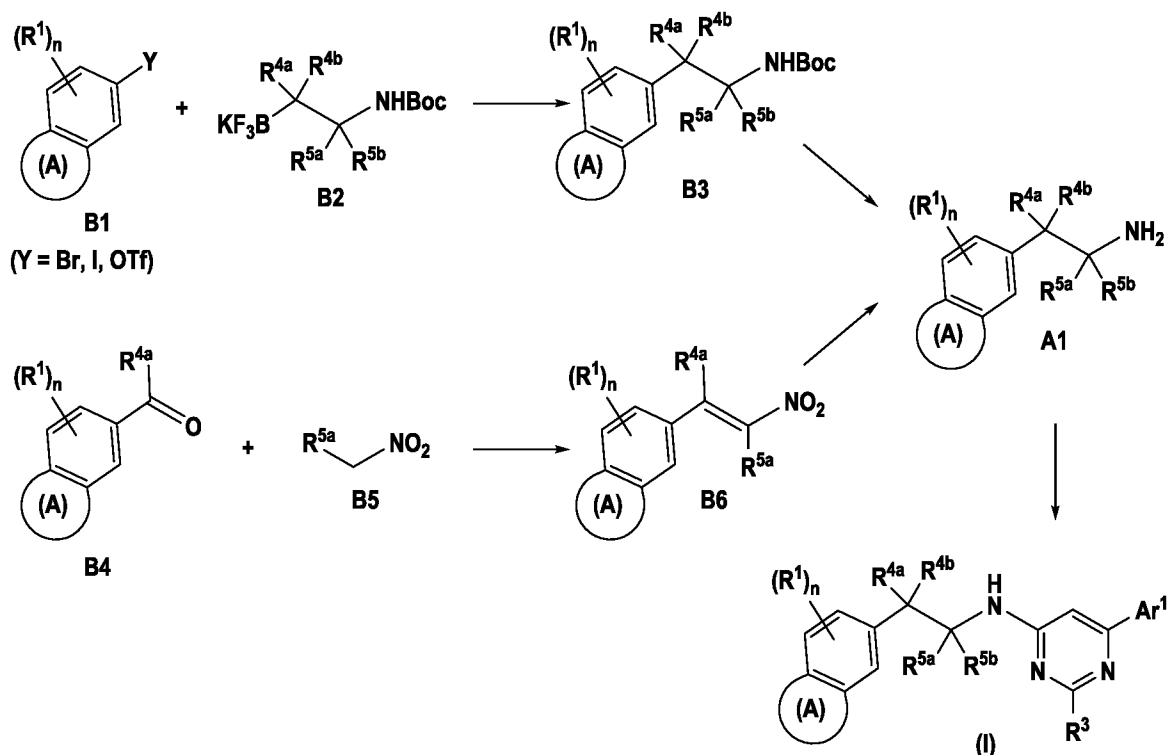


Схема 2. Одержання заміщених β -аміноетил-ароматичних сполук та гетероароматичних сполук A1; на схемі 2, Y являє собою Br, I або OTf.

- Окремий метод одержання β -аміноетил-ароматичних сполук/гетероароматичних сполук C9, що несуть два орто-замісники (R^{1a} та R^{1b}), описаний на схемі 3. Похідні C9 можна синтезувати із застосуванням підходу на основі направленою металювання, використовуючи метоксиметильний (МOM) фрагмент як орто-направляючу групу. MOM-захищені похідні (C2/C5) можна одержати з відповідних гідроксиароматичних сполук/гетероароматичних сполук C1 та C4 (NaH/MeOCH₂Cl/ДМФА) та потім їх можна регіоселективно перетворити у відповідні похідні C3 шляхом орто-літійування (n-BuLi/ТГФ/-78 °C) та наступного гасіння підходящим електрофільним реагентом. Метоксиметильну групу у C3 можна видалити у м'яких кислих умовах з одержанням похідних C6, які можна перетворити у відповідні трифлати C7 з наступним сполученням з Вос-захищеними β -аміноетилтрифторборатами калію B2. Зняття Вос-захисту з отриманих у результаті продуктів C8 може забезпечити відповідні первинні аміни C9, які можна перетворити у сполуки формули (I) у відповідності з послідовностями, описаними на схемі 1.

- Заміщені бензотіофени, відповідні сполуки формули (I), можна одержати відповідно до шляху синтезу, описаного на схемі 4. Орто-фторбензальдегіди або орто-хлорбензальдегіди D1 можна піддати нуклеофільному ароматичному заміщенню шляхом обробки метилтіогліколятом D2 у присутності основи (K₂CO₃/ДМФА), та у результаті наступного замикання кільця при підвищених температурах можна одержати похідні бензотіофену D3. Лужний гідроліз складноєфірної функціональності у D3 з наступним опосередкованим міддю декарбоксилюванням отриманих у результаті бензотіофен-2-карбонових кислот (CuO/ДМФА/140 °C) може забезпечити похідні D4. Наступне аміноетилування Сузукі-Міяурі бромбензотіофенів D4 з використанням Вос-захищених β -аміноетилтрифторборатів калію B2 може дати похідні D5, які можна перетворити у первинні аміни D6 після зняття Вос-захисту у кислих умовах. На закінчення, цільові продукти D7, що відповідають сполукам формули (I), можна одержати шляхом виконання послідовностей, описаних на схемі 1.

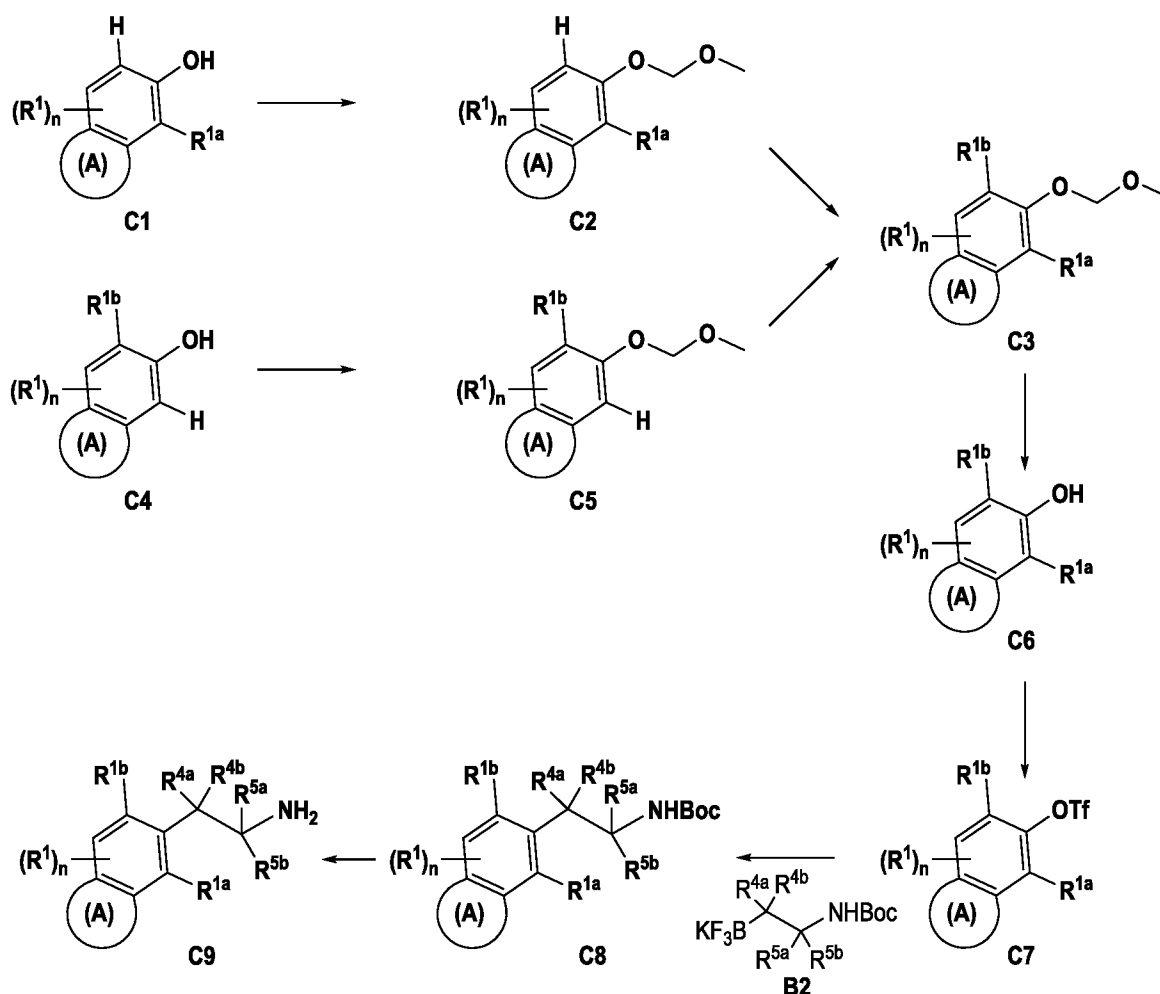


Схема 3. Одержання заміщених β -аміноетил-ароматичних сполук/гетероароматичних сполук C9, що несуть орто-замісники R^{1a} та R^{1b} ; на схемі 3, замісники R^{1a} та R^{1b} приймають значення згідно з визначенням для замісника R^1 .

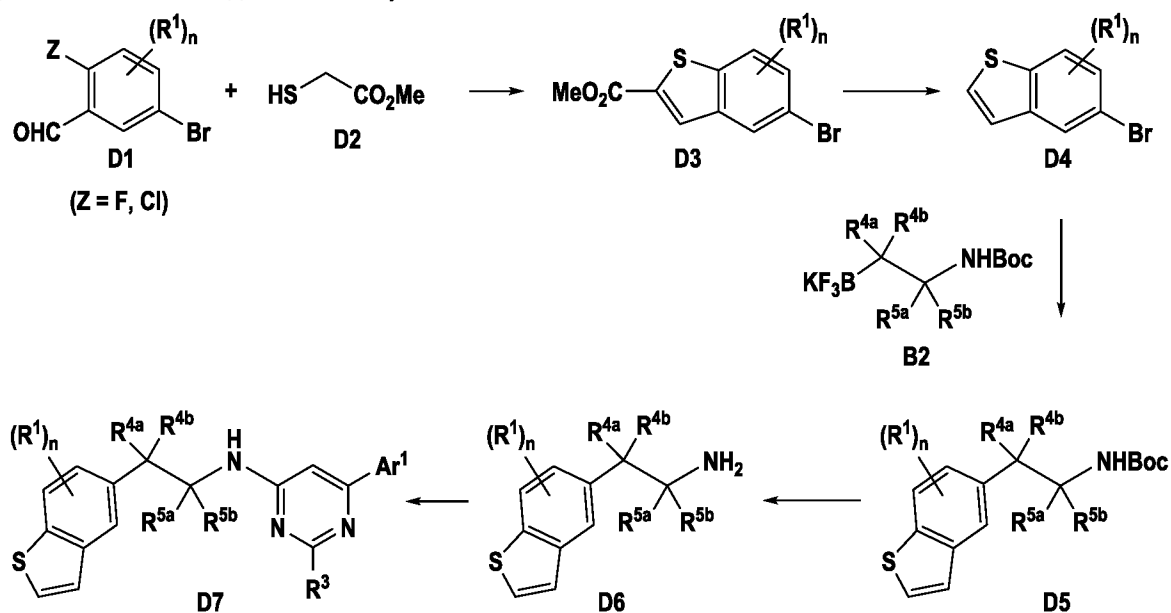


Схема 4. Одержання заміщених бензотіофенів D7, що відповідають сполукам формули (I); на схемі 4, Z являє собою F або Cl.

Заміщені бензофурані, що відповідають сполукам формули (I), можна одержати відповідно

до шляху синтезу, показаного на схемі 5. Орто-гідроксибензальдегіди E1 можна перетворити у відповідні феноксицтові кислоти E3 шляхом О-алкілювання етилбромацетатом E2 з наступним омиленням складноєфірної функціональності. Наступне нагрівання отриманих у результаті карбонових кислот E3 з ацетатом натрію у ангідриді оцтової кислоти може забезпечити заміщені бензофурани E4. Аміноетилування Сузуки-Міяурі бромбензофуранів E4 з використанням Вос- захищених β-аміноетилтрифторборатів калію B2 потім може дати похідні E5, які можна перетворити у первинні аміни E6 після зняття Вос-захисту у кислих умовах. Цільові продукти E7, що відповідають сполукам формули (I), на закінчення можна одержати з E6 за допомогою методів, описаних на схемі 1.

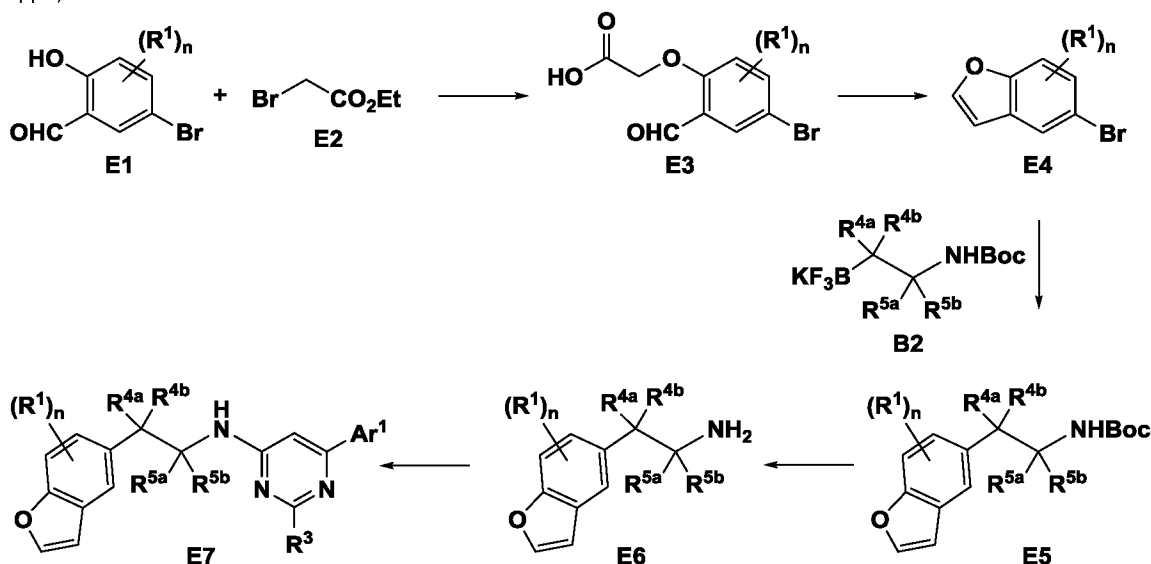


Схема 5. Одержання заміщених бензофуранів E7, що відповідають сполукам формули (I). Наступні приклади приведені для ілюстрації винаходу. Ці приклади є виключно ілюстративними та не повинні розглядатися як обмежуючі винахід яким-небудь чином.

Експериментальний розділ

I. Хімія

Усі температури вказані у °C. Комерційно доступні вихідні речовини використовували у тому вигляді, як вони були одержані, без додаткового очищення. Якщо не вказано інше, усі реакції проводили у висушеній у сушильній шафі скляній посудині у атмосфері азоту. Сполуки очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі або за допомогою препаративної ВЕРХ. Сполуки, описані у винаході, характеризували даними, отриманими при виконанні РХ-МС (час утримання t_R приведений у хвилинали; молекулярна маса, отримана з мас-спектру, приведена у г/моль), використовуючи умови, перераховані нижче. У випадках, коли сполуки даного винаходу спостерігаються у вигляді суміші конформаційних ізомерів, що особливо помітно за їх РХ-МС спектрами, приведений час утримання найбільш розповсюдженого конформеру. У деяких випадках сполуки виділяють після очищення у формі відповідної солі амонію (*1), або відповідної солі мурашиної кислоти (*2); такі сполуки відповідним чином відмічені.

Обладнання для аналітичної РХ-МС:

ВЕРХ насос: Бінарний градієнтний насос, Agilent G4220A або еквівалентний

Автодозатор: Gilson LH215 (з інжектором Gilson 845z) або еквівалентний

Колонкове відділення: Dionex TCC-3000RS або еквівалентне

Дегазатор: Dionex SRD-3200 або еквівалентний

Підживлюючий насос: Dionex HPG-3200SD або еквівалентний

ДМД: Agilent G4212A або еквівалентний

МС детектор: Одноквадрупольний мас-аналізатор, Thermo Finnigan MSQPlus або еквівалентний

ВДСР: Sedere SEDEX 90 або еквівалентний

РХ-МС з кислотними умовами

Метод А: Колонка: Zorbax SB-aq (3,5 мкм, 4,6 × 50 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0,04 % ТФОК [елюент В]. Градієнт: 95 % В → 5 % В за 1,5 хвил. (потік: 4,5 мл/хвил.). Детектування: УФ/Видим. + МС.

Метод В: Колонка: Zorbax RRHD SB-aq (1,8 мкм, 2,1 × 50 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0,04 % ТФОК [елюент В]. Градієнт: 95 % В → 5 % В за 2,0 хвил. (потік: 0,8 мл/хвил.).

Детектування: УФ/Видим. + МС.

Метод С: Колонка: Waters XBridge C18 (2,5 мкм, 4,6 × 30 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0,04 % ТФОК [елюент В]. Градієнт: 95 % В → 5 % В за 1,5 хвил. (потік: 4,5 мл/хвил.). Детектування: УФ/Видим. + МС.

- 5 Метод D: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, МС: Waters SQ Detector, ДМД: Acquity UPLC PDA Detector, ВДСР (випарювальний детектор світлового розсіювання): Acquity UPLC ELSD. Колонка ACQUITY UPLC CSH C18 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм від Waters, термостатована у Acquity UPLC Column Manager при 60 °С. Елюенти: А: H₂O+0,05 % мурашиної кислоти; В: MeCN+0,045 % мурашиної кислоти. Метод: Градієнт: 2 % В → 98 % В за 2,0 хвил. Потік: 1,0 мл/хвил. Детектування: УФ 214 нм та ВДСР, та МС, t_R приведено у хвилинах.

РХ-МС з основними умовами

Метод Е: Колонка: Waters BEH C₁₈ (3,0 × 50 мм, 2,5 мкм). Елюенти: А: вода/NH₃ [с(NH₃) = 13 ммоль/л], В: MeCN, Метод: від 5 % В до 95 % В за 2 хвил., Потік 1,6 мл/хвил., УФ детектування: 214 нм.

- 15 Обладнання для препаративної ВЕРХ:

ВЕРХ насос: Gilson 333/334, оснащений Gilson LH215

Дегазатор: Dionex SRD-3200

Підживлюючий насос: Dionex ISO-3100A

ДМД: Dionex DAD-3000

- 20 МС детектор: одноквадрупольний мас-аналізатор, Thermo Finnigan MSQ Plus

Розділювач потоку: MRA100-000

ВДСР: Polymer Laboratories PL-ELS1000

Препаративна ВЕРХ з основними умовами

Колонка: Waters XBridge (10 мкм, 75 × 30 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0,5 % NH₄OH (25 % водн.) [елюент В]; градієнт див. Таблицю 1 (потік: 75 мл/хвил.), вихідний відсотковий вміст елюенту А (х) визначають в залежності від полярності сполуки, яку піддають очищенню. Детектування: УФ/Видим. + МС

Таблиця 1

t (хвил.)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Елюент А (%)	х	х	95	95	х	х
Елюент В (%)	100-х	100-х	5	5	100-х	100-х

- 30 Препаративна ВЕРХ з кислотними умовами

Колонка: Waters Atlantis Т3 (10 мкм, 75 × 30 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0,5 % HCO₂H [елюент В]; градієнт див. Таблицю 2 (потік: 75 мл/хвил.), вихідний відсотковий вміст елюенту А (х) визначають в залежності від полярності сполуки, яку піддають очищенню. Детектування: УФ/Видим. + МС

35

Таблиця 2

t (хвил.)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Елюент А (%)	х	х	95	95	х	х
Елюент В (%)	100-х	100-х	5	5	100-х	100-х

Скорочення (застосовувані вище або нижче):

АсОН оцтова кислота

безв. безводний

- 40 водн. водний

атм. атмосфера

Вос трет-бутоксикарбоніл

ВОР гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)- тріс(диметиламіно)-фосфонію

BuLi н-бутиллітій

- 45 дн. дні

DBU 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

ДХМ дихлорметан

DIBAL/DIBAL-H гідрид діізобутилалюмінію

DIPEA діізопропілетиламін, основу Хюніга

	DMAP	4-диметиламінопіридин
	ДМФА	диметилформаїд
	ДМСО	диметилсульфоксид
5	dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
	EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід
	Et	етил
	Et ₂ O	діетиловий ефір
	EtOAc	етилацетат
	EtOH	етанол
10	Прикл.	приклад
	ФХ	флеш-хроматографія на силікагелі
	год.	година(-и)
	HATU	гексафторфосфат 3-оксиду (1-[біс(диметиламіно)метилєн]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- b]піридинію
15	hept	гептан(-и)
	HCl	соляна кислота або хлороводень
	HOBT	1-гїдроксибензотриазол
	ВЕРХ	високоефективна рїдинна хроматографія
	H ₂ SO ₄	сірчана кислота
20	ВВ	високий вакуум
	ⁱ Bu	ізобутил
	ⁱ Pr	ізопропіл
	ЛАН	алюмогїдрид літію
25	PX-MC	рїдинна хроматографія - мас-спектрометрія
	Лїт.	
	Джерела інформації:	
	M	моль/л
	Me	метил
30	MeCN	ацетонїтрил
	MeOH	метанол
	MgSO ₄	сульфат магнію
	мл	мілілітр
	хвил.	хвилина(-и)
35	MOM	метоксиметил
	MX	мікрохвильовий(-а)
	NaHCO ₃	гїдрокарбонат натрію
	NaOH	гїдроксид натрію
	NMP	N-метил-2-піролідон
40	ⁿ Pr	н-пропіл
	OAc	ацетат
	Pd(OAc) ₂	ацетат паладію(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	трїс(дїбензилїденацетон)дїпаладій(0)
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	дїхлорид біс(трифенїлфосфїн)паладію(II)
45	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-біс(дифенїлфосфїно)фероцен]дїхлорпаладій(II)
	Pd(dppf)Cl ₂ ·ДХМ	комплекс [1,1'-біс(дифенїлфосфїно)-фероцен]дїхлорпаладію (II) 3
	дїхлорметаном	
	Pd(PPh ₃) ₄	тетракїс(трифенїлфосфїн)паладій(0)
	Ph	фенїл
50	PPh ₃	трифенїлфосфїн
	преп.	препаративний(-а)
	PTFE	полїтетрафторетїлен
	PуВОР	гексафторфосфат (бензотриазол-1-їлоксї)- трипіролідїнофосфонїю
	рац	рацемїчний(-а)
55	PC	реакційна сумїш
	КТ	кімнатна температура
	RuPhos	2-дїциклогексїлфосфїно-2',6'-дїїзопропоксїбіфенїл
	с	секунда(-и)
	насич.	насичений (якщо не вказано їнше: насич. водн.)
60	Selectfluor	біс(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дїазонїй- біцїкло[2.2.2]октану

	tBu	трет-бутил = третинний бутил
	TEA	триетиламін
	Tf	трифторметансульфоніл
	ТФОК	трифтороцтова кислота
5	ТГФ	тетрагідрофуран
	ТШХ	тонкошарова хроматографія
	TMEDA	N, N,N',N'-тетраметилетилендіамін
	тозил	п-толуолсульфоніл
	t _R	час утримання
10	трифлат	трифторметансульфонат
	ксантфос	4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен
	А - Одержання попередників та проміжних сполук	
	А.1. Синтез піримідингалогенідних похідних формули (А3)	
	А.1.1. 6-Хлор-N-(2-(3-етоксинафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін	
15	До розчину гідрохлориду 2-(3-етоксинафталін-2-іл)етан-1-аміну (560 мг, 2,16 ммоль) у 2-пропанолі (22 мл) при КТ додають ТЕА (1,05 мл, 7,54 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (398 мг, 2,67 ммоль). РС нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °С) у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. та потім дають охолотитися до КТ. Додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO ₄ , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(3-етоксинафталін-2-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді не зовсім білої твердої речовини (570 мг, 80 %). РХ-МС А: t _R =0,99 хвил.; [M+H] ⁺ = 328,09.	
25	А.1.1.1. Гідрохлорид 2-(3-етоксинафталін-2-іл)етан-1-аміну	
	До розчину трет-бутил (2-(3-етоксинафталін-2-іл)етил)карбамату (680 мг, 2,16 ммоль) у ДХМ (20 мл) додають 4 М HCl у діоксані (4,30 мл, 17,20 ммоль), та РС перемішують впродовж ночі при КТ. РС потім концентрують при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду 2-(3-етоксинафталін-2-іл)етан-1-аміну у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (560 мг, кількісний). РХ-МС А: t _R =0,62 хвил.; [M+H] ⁺ = 216,16.	
30	А.1.1.2. Трет-бутил (2-(3-етоксинафталін-2-іл)етил)карбамат	
	Суміш 2-бром-3-етоксинафталіну (682 мг, 2,66 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (751 мг, 2,99 ммоль) та карбонату цезію (2,658 г, 8,15 ммоль) у толуолі (15 мл) та воді (5 мл) дегазують три рази. Потім додають ацетат паладію(II) (30,6 мг, 0,13 ммоль) та RuPhos (134 мг, 0,27 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ. Додають воду, та РС два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO ₄ , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(3-етоксинафталін-2-іл)етил)карбамату у вигляді не зовсім білої твердої речовини (680 мг, 81 %). РХ-МС А: t _R =0,99 хвил.; [M+H] ⁺ = 316,19.	
40	А.1.1.3. 2-Бром-3-етоксинафталін	
	Розчин 3-бромнафталін-2-олу (600 мг, 2,66 ммоль) у безводн. ДМФА (14 мл) при КТ обробляють карбонатом цезію (868 мг, 2,66 ммоль) та йодетаном (0,235 мл, 2,92 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1,25 год. Додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою Et ₂ O. Об'єднані органічні шари потім два рази промивають водою, сушать над безводн. MgSO ₄ , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-бром-3-етоксинафталіну у вигляді безбарвної твердої речовини (682 мг, кількісний). РХ-МС А: t _R =0,97 хвил.; без іонізації.	
50	А.1.2. 6-Хлор-N-(2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін	
	Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(1-метилнафталін-2-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: t _R =0,94 хвил.; [M+H] ⁺ = 298,08.	
55	А.1.2.1. Гідрохлорид 2-(1-метилнафталін-2-іл)етан-1-аміну	
	Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: t _R =0,58 хвил.; [M+H] ⁺ = 186,21.	
	А.1.2.2. Трет-бутил (2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)карбамат	
60	Суміш 2-бром-1-метилнафталіну (1,000 г, 4,52 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (1,147 г, 4,56 ммоль) та карбонату цезію	

(4,421 г, 13,56 ммоль) у толуолі (30 мл) та воді (10 мл) дегазують три рази. Потім додають Pd(dppf)Cl_2 (185 мг, 0,22 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ. Додають воду, та PC два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання трет-бутил (2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)карбамату у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (933 мг, 72 %). PX-MC A: $t_R=0,97$ хвил.; без іонізації.

A.1.3. 6-Хлор-N-(2-(8-фторнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(8-фторнафталін-2-іл)етан-1-аміну. PX-MC B: $t_R=1,03$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302,23$.

A.1.3.1. Гідрохлорид 2-(8-фторнафталін-2-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(8-фторнафталін-2-іл)етил)карбамат. PX-MC B: $t_R=0,59$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 190,22$.

A.1.3.2. Трет-бутил (2-(8-фторнафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 8-фторнафталін-2-іл трифторметансульфонат. PX-MC B: $t_R=1,05$ хвил.; без іонізації.

A.1.3.3. 8-Фторнафталін-2-іл трифторметансульфонат

Розчин 8-фторнафталін-2-олу (640 мг, 3,87 ммоль) та TEA (1,40 мл, 10,04 ммоль) у безводн. ДХМ (38 мл) при КТ обробляють порціями 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)метансульфонамідом (1,678 г, 4,65 ммоль), та PC перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 8-фторнафталін-2-іл трифторметан-сульфонату у вигляді жовтого масла (1,33 г, кількісний). PX-MC B: $t_R=1,09$ хвил.; без іонізації.

A.1.4. 6-Хлор-N-(2-(3-метоксинафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(3-метоксинафталін-2-іл)етан-1-амін. PX-MC A: $t_R=0,94$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314,08$.

A.1.4.1. 2-(3-Метоксинафталін-2-іл)етан-1-амін

До розчину 3-метокси-2-нафталальдегіду (2,00 г, 10,74 ммоль) у нітрометані (20 мл) послідовно додають 4Å молекулярні сита (100 мг), бутиламін (0,126 мл, 1,27 ммоль) та оцтову кислоту (0,125 мл, 2,18 ммоль). PC нагрівають до 90 °C у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. PC потім фільтрують та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/ДХМ = 1/1) забезпечує одержання 2-метокси-3-(2-нітровініл)нафталіну у вигляді жовтої твердої речовини (1,49 г, 61 %). PX-MC A: $t_R=0,95$ хвил.; без іонізації.

До охолодженого (0 °C) розчину 2-метокси-3-(2-нітровініл)нафталіну (1,49 г, 6,49 ммоль) у безводн. ТГФ (10 мл) краплями додають розчин алюмогідриду літію (2 М у ТГФ, 11,4 мл, 22,8 ммоль). Суміш потім нагрівають у посудині із зворотним холодильником (80 °C) у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. Охолоджену (0 °C) PC послідовно обробляють водою (0,9 мл), 15 % водн. NaOH (0,9 мл) та водою (2,6 мл). Отриману у результаті гетерогенну суміш потім фільтрують та відділену тверду речовину промивають за допомогою Et_2O . Шари фільтрату розділяють та водний шар екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(3-метоксинафталін-2-іл)етан-1-аміну у вигляді жовтого масла (1,30 г, 99 %). PX-MC A: $t_R=0,58$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202,20$.

A.1.5. 6-Хлор-N-(2-(нафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(нафталін-2-іл)етан-1-амін. PX-MC A: $t_R=0,91$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 283,93$.

A.1.5.1. 2-(Нафталін-2-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 2-нафталальдегід. PX-MC A: $t_R=0,55$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 172,12$.

A.1.6. 6-Хлор-N-(2-(3-метилнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(3-метилнафталін-2-іл)етан-1-амін. PX-MC A: $t_R=0,95$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298,11$.

A.1.6.1. 2-(3-Метилнафталін-2-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для

A.1.4.1., використовуючи 3-метил-2-нафталальдегід. РХ-МС А: $t_R=0,59$ хвил.; $[M+H]^+ = 186,28$.

A.1.6.2. 3-Метил-2-нафталальдегід

До охолодженого (-78°C) розчину 2-бром-3-метилнафталіну (733 мг, 3,31 ммоль) у безводн. ТГФ (44 мл) додають розчин BuLi (1,6 М у гексанах, 2,10 мл, 3,36 ммоль), та РС додатково перемішують при -78°C у атмосфері азоту впродовж 2 хвил. До раніше отриманої суміші потім додають розчин безв. ДМФА (363 мг, 4,97 ммоль) у безводн. ТГФ (3 мл) та перемішування при -78°C продовжують впродовж 45 хвил. РС потім обробляють краплями насич. водн. NH_4Cl (10 мл) та дають нагрітися до КТ. Потім додають воду (40 мл) та Et_2O (100 мл) та шари розділяють. Водн. шар додатково екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/ДХМ = 1/1) забезпечує одержання 3-метил-2-нафталальдегіду у вигляді безбарвної твердої речовини (0,42 г, 74 %). РХ-МС А: $t_R=0,87$ хвил.; без іонізації.

A.1.7. 6-Хлор-N-(2-(1-фторнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(1-фторнафталін-2-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,93$ хвил.; $[M+H]^+ = 302,04$.

A.1.7.1. Гідрохлорид 2-(1-фторнафталін-2-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1-фторнафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,56$ хвил.; $[M+H]^+ = 190,16$.

A.1.7.2. Трет-бутил (2-(1-фторнафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.2.2., використовуючи 2-бром-1-фторнафталін. РХ-МС А: $t_R=0,95$ хвил.; без іонізації.

A.1.8. 6-Хлор-N-(2-(3-(дифторметокси)нафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(3-(дифторметокси)нафталін-2-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,95$ хвил.; $[M+H]^+ = 350,11$.

A.1.8.1. Гідрохлорид 2-(3-(дифторметокси)нафталін-2-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-(дифторметокси)нафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,63$ хвил.; $[M+H]^+ = 238,17$.

A.1.8.2. Трет-бутил (2-(3-(дифторметокси)нафталін-2-іл)етил)-карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 2-бром-3-(дифторметокси)нафталін. РХ-МС А: $t_R=0,97$ хвил.; без іонізації.

A.1.8.3. 2-Бром-3-(дифторметокси)нафталін

До охолодженого (0°C) розчину 3-бромнафталін-2-олу (515 мг, 2,29 ммоль) у MeCN (13 мл) та воді (13 мл) додають гідроксид калію (2,56 г, 45,62 ммоль). Суміш перемішують при КТ впродовж 30 хвил., та потім охолоджують до -78°C . До охолодженої суміші у вигляді однієї порції додають діетил (бромдифторметил)фосфонат (1,24 г, 4,57 ммоль) та перемішування потім продовжують при КТ впродовж ночі. Додають Et_2O , шари розділяють та водний шар додатково екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари послідовно промивають 1 М водн. NaOH, водою та сольовим розчином та потім сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $\text{EtOAc}=3/7$) забезпечує одержання 2-бром-3-(дифторметокси)нафталіну у вигляді блідо-жовтого масла (432 мг, 69 %). РХ-МС А: $t_R=0,95$ хвил.; без іонізації.

A.1.9. 6-Хлор-N-(2-(3-хлорнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(3-хлорнафталін-2-іл)етан-1-амін. РХ-МС А: $t_R=0,96$ хвил.; $[M+H]^+ = 317,99$.

A.1.9.1. 2-(3-Хлорнафталін-2-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 3-хлор-2-нафталальдегід. РХ-МС А: $t_R=0,60$ хвил.; $[M+H]^+ = 206,27$.

A.1.9.2. 3-Хлор-2-нафталальдегід

До охолодженої (0°C) суспензії хлорхромату піридинію (906 мг, 4,20 ммоль) у ДХМ (10 мл) додають розчин (3-хлорнафталін-2-іл)метанолу (540 мг, 2,80 ммоль) у ДХМ (25 мл). Отриману у результаті чорну суспензію додатково перемішують у атмосфері азоту при 0°C впродовж 15 хвил. та потім при КТ впродовж ночі. РС потім фільтрують через целіт та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (ДХМ) забезпечує одержання 3-хлор-2-нафталальдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (504 мг, 94 %). РХ-МС А:

$t_R=0,89$ хвил.; без іонізації.

A.1.9.3. (3-Хлорнафталін-2-іл)метанол

До охолодженого ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) розчину метил 3-хлор-2-нафтоату (660 мг, 2,99 ммоль) у безводн. толуолі (20 мл) краплями додають розчин DIBAL-H (1 М у толуолі, 9,0 мл, 9,0 ммоль). Суміш додатково перемішують при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. та потім дають нагрітися до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перемішування при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ продовжують впродовж 30 хвил. та охолоджену РС послідовно обробляють водою (8 мл) та 1 н. водн. NaOH (16 мл). Суміші потім дають нагрітися до КТ, додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням (3-хлорнафталін-2-іл)метанолу у вигляді блідо-рожевої твердої речовини (540 мг, 94 %). PX-MC A: $t_R=0,79$ хвил.; без іонізації.

A.1.9.4. Метил 3-хлор-2-нафтоат

До розчину 3-хлор-2-нафтоїної кислоти (770 мг, 3,18 ммоль) у безводн. ДМФА (18 мл) при КТ додають карбонат цезію (1,457 г, 4,47 ммоль) та йодметан (0,469 мл, 7,46 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 3-хлор-2-нафтоату у вигляді помаранчевої твердої речовини (660 мг, 94 %). PX-MC A: $t_R=0,90$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221,20$.

A.1.9.5. 3-Хлор-2-нафтоїна кислота

До охолодженого ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) розчину 3-аміно-2-нафтоїної кислоти (700 мг, 3,18 ммоль) у MeCN (16 мл), воді (8 мл) та 12 М водн. HCl (2,15 мл) краплями додають розчин нітриту натрію (241 мг, 3,50 ммоль) у воді (2,5 мл). РС додатково перемішують при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 1 год. та потім до охолодженої суміші краплями додають розчин хлориду міді(І) (1,888 г, 19,10 ммоль) у 2 М водн. HCl (5 мл). Перемішування при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ продовжують впродовж 10 хвил. та суміш потім нагрівають до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 45 хвил. Отриманій у результаті РС потім дають охолотитися до КТ та виливають на суміш лід/вода. Реакційну суміш три рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 3-хлор-2-нафтоїної кислоти у вигляді коричневої твердої речовини (770 мг, кількісний). PX-MC A: $t_R=0,77$ хвил.; без іонізації.

A.1.10. 6-Хлор-N-(2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)етан-1-аміну. PX-MC A: $t_R=1,01$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,16$.

A.1.10.1. Гідрохлорид 2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)етил)карбамат. PX-MC A: $t_R=0,68$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230,20$.

A.1.10.2. Трет-бутил (2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 2-бром-3-ізопропоксинафталін. PX-MC A: $t_R=1,02$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330,19$.

A.1.10.3. 2-Бром-3-ізопропоксинафталін

До розчину 3-бромнафталін-2-олу (600 мг, 2,66 ммоль) у безводн. ДМФА (14 мл) при КТ додають карбонат цезію (954 мг, 2,93 ммоль) та 2-йодпропан (0,292 мл, 2,93 ммоль), та РС нагрівають до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 6 год. РС дають охолотитися до КТ, додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-бром-3-ізопропоксинафталіну у вигляді помаранчевого масла (749 мг, кількісний). PX-MC A: $t_R=1,00$ хвил.; без іонізації.

A.1.11. 6-Хлор-N-(2-(3-(метиламіно)нафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 3-(2-аміноетил)-N-метилнафталін-2-аміну. PX-MC B: $t_R=0,94$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313,18$.

A.1.11.1. Гідрохлорид 3-(2-аміноетил)-N-метилнафталін-2-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-(метиламіно)нафталін-2-іл)етил)карбамат. PX-MC B: $t_R=0,58$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201,17$.

A.1.11.2. Трет-бутил (2-(3-(метиламіно)нафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 3-йод-N-метилнафталін-2-амін. РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 301,22$.

А.1.11.3. 3-Йод-N-метилнафталін-2-амін

До розчину 3-йоднафталін-2-аміну (800 мг, 2,97 ммоль) у безводн. ДМФА (4 мл) при КТ додають карбонат калію (616 мг, 4,46 ммоль) та йодметан (0,374 мл, 5,95 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 5,5 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 3-йод-N-метилнафталін-2-аміну у вигляді жовтого масла. РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 284,05$.

А.1.12. 6-Хлор-N-(2-(1-хлорнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(1-хлорнафталін-2-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,96$ хвил.; $[M+H]^+ = 317,99$.

А.1.12.1. Гідрохлорид 2-(1-хлорнафталін-2-іл)етан-1-аміну

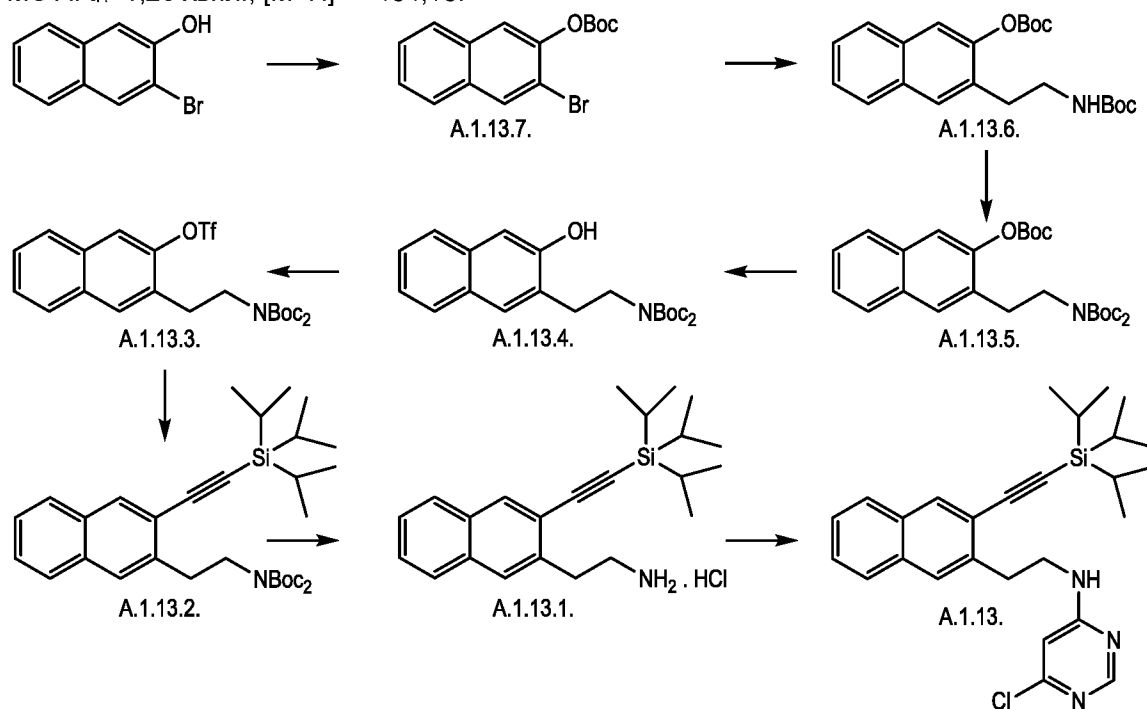
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1-хлорнафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,59$ хвил.; $[M+H]^+ = 206,13$.

А.1.12.2. Трет-бутил (2-(1-хлорнафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.2.2., використовуючи 2-бром-1-хлорнафталін. РХ-МС А: $t_R=0,98$ хвил.; без іонізації.

А.1.13. 6-Хлор-N-(2-(3-((триізопропілсиліл)етиніл)нафталін-2-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(3-((триізопропілсиліл)етиніл)нафталін-2-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=1,20$ хвил.; $[M+H]^+ = 464,16$.



А.1.13.1. Гідрохлорид 2-(3-((триізопропілсиліл)етиніл)нафталін-2-іл)-етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи проміжну сполуку А.1.13.2. РХ-МС А: $t_R=0,90$ хвил.; $[M+H]^+ = 352,17$.

А.1.13.2. Одержання проміжної сполуки А.1.13.2.

До розчину проміжної сполуки А.1.13.3. (412 мг, 0,79 ммоль) у ТЕА (7 мл) послідовно додають йодид міді(I) (21 мг, 0,11 ммоль) та PdCl₂(PPh₃)₂ (28 мг, 0,039 ммоль). Суміш потім дегазують азотом та додають (триізопропілсиліл)ацетилен (0,356 мл, 1,59 ммоль). РС нагрівають до 50 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім фільтрують через целіт та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання проміжної сполуки А.1.13.2. у вигляді коричневого масла (361 мг, 83 %). РХ-МС А: $t_R=1,27$ хвил.; без іонізації.

A.1.13.3. Одержання проміжної сполуки A.1.13.3.

Розчин проміжної сполуки A.1.13.4. (390 мг, 1,01 ммоль) та ТЕА (0,365 мл, 2,62 ммоль) у безводн. ДХМ (10 мл) при КТ обробляють порціями 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)метансульфонамідом (617 мг, 1,71 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=9/1) забезпечує одержання проміжної сполуки A.1.13.3. у вигляді безбарвної твердої речовини (411 мг, 79 %). РХ-МС А: $t_R=1,12$ хвил.; без іонізації.

A.1.13.4. Одержання проміжної сполуки A.1.13.4.

Суспензію проміжної сполуки A.1.13.5. (528 мг, 1,08 ммоль) у MeOH (11 мл) при КТ обробляють 2,8 М водн. NaOH (3,85 мл, 10,78 ммоль), та РС нагрівають до 55 °C впродовж 20 хвил. РС потім дають охолотитися до КТ та MeOH видаляють при зниженому тиску. Додають насич. водн. NH_4Cl , шари розділяють та водний шар три рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки A.1.13.4. у вигляді не зовсім білої твердої речовини (390 мг, 93 %). РХ-МС А: $t_R=0,99$ хвил.; без іонізації.

A.1.13.5. Одержання проміжної сполуки A.1.13.5.

Розчин проміжної сполуки A.1.13.6. (456 мг, 1,18 ммоль) у MeCN (12 мл) при КТ обробляють ди-трет-бутил дикарбонатом (337 мг, 1,53 ммоль) та 4-(диметиламіно)піридином (14 мг, 0,11 ммоль), та РС нагрівають до 60 °C впродовж 1,5 год. Потім виконують ще одне додавання ди-трет-бутил дикарбонату (128 мг, 0,58 ммоль) та нагрівання при 60 °C продовжують впродовж 30 хвил. РС дають охолотитися до КТ, додають насич. водн. NH_4Cl та шари розділяють. Водний шар три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання проміжної сполуки A.1.13.5. у вигляді безбарвного масла (528 мг, 92 %). РХ-МС А: $t_R=1,11$ хвил.; без іонізації.

A.1.13.6. Трет-бутил (2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)окси)нафталін-2-іл)етил)карбамат

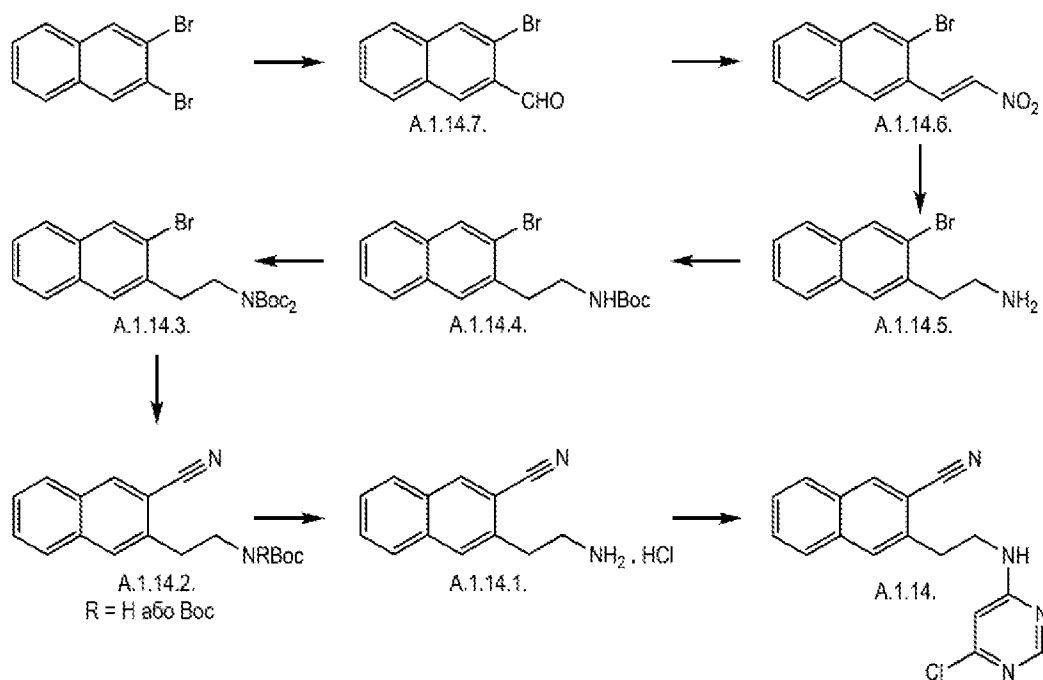
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 3-бромнафталін-2-іл трет-бутил карбонат. РХ-МС А: $t_R=1,01$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388,30$.

A.1.13.7. 3-Бромнафталін-2-іл трет-бутил карбонат

Розчин 3-бромнафталін-2-олу (410 мг, 1,82 ммоль) у MeCN (18 мл) при КТ обробляють ди-трет-бутил дикарбонатом (521 мг, 2,37 ммоль) та 4-(диметиламіно)піридином (22 мг, 0,18 ммоль). РС потім нагрівають до 50 °C впродовж 45 хвил. РС дають охолотитися до КТ, додають насич. водн. NH_4Cl та шари розділяють. Водний шар три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 3-бромнафталін-2-іл трет-бутил-карбонату у вигляді безбарвної твердої речовини (643 мг, кількісний). РХ-МС А: $t_R=1,00$ хвил.; без іонізації.

A.1.14. 3-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-2-нафтонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 3-(2-аміноетил)-2-нафтонітрилу. РХ-МС А: $t_R=0,89$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309,06$.



A.1.14.1. Гідрохлорид 3-(2-аміноетил)-2-нафтонітрилу

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи проміжну сполуку A.1.14.2. (с R=H, Boc). PX-МС А: $t_R=0,56$ хвил.; $[M+H]^+ = 197,22$.

A.1.14.2. Одержання проміжної сполуки A.1.14.2.

До розчину проміжної сполуки A.1.14.3. (500 мг, 1,11 ммоль) у безводн. ДМФА (6 мл) послідовно додають ціанід цинку (160 мг, 1,33 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (52 мг, 0,055 ммоль), ксантофос (66 мг, 0,11 ммоль) та TMEDA (33 мкл, 0,22 ммоль). РС нагрівають до 140 °С впродовж 20 хвил. РС дають охолонути до КТ та потім фільтрують через целіт. Додають воду та Et_2O , шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=85/15$) забезпечує одержання проміжної сполуки A.1.14.2. (R=Boc) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (211 мг, 48 %). PX-МС А: $t_R=1,05$ хвил.; без іонізації. Проміжну сполуку A.1.14.2. (R=H) також виділяють у вигляді безбарвної твердої речовини (81 мг). PX-МС А: $t_R=0,92$ хвил.; без іонізації.

A.1.14.3. Одержання проміжної сполуки A.1.14.3.

Розчин трет-бутил (2-(3-бромнафталін-2-іл)етил)карбамату (1,52 г, 4,34 ммоль) у MeCN (20 мл) при КТ обробляють ди-трет-бутил дикарбонатом (1,24 г, 5,64 ммоль) та 4-(диметиламіно)піридином (54 мг, 0,43 ммоль). РС потім нагрівають до 50 °С впродовж 15 год. РС дають охолонути до КТ, додають насич. водн. NH_4Cl та шари розділяють. Водний шар три рази екстрагують за допомогою $EtOAc$. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=1/1$) забезпечує одержання проміжної сполуки A.1.14.3. у вигляді помаранчевого масла (1,64 г, 84 %). PX-МС А: $t_R=1,11$ хвил.; без іонізації.

A.1.14.4. Трет-бутил (2-(3-бромнафталін-2-іл)етил)карбамат

Охолоджений (0 °С) розчин 2-(3-бромнафталін-2-іл)етан-1-аміну (1,85 г, 7,41 ммоль) та DIPEA (2,54 мл, 14,80 ммоль) у ДХМ (25 мл) обробляють розчином ди-трет-бутил дикарбонату (1,94 г, 8,89 ммоль) у ДХМ (10 мл). РС додатково перемішують при 0 °С впродовж 15 хвил. та потім при КТ впродовж 15 год. Додають воду та шари розділяють. Органічний шар потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=3/2$) забезпечує одержання трет-бутил (2-(3-бромнафталін-2-іл)етил)карбамату у вигляді помаранчевої твердої речовини (1,72 г, 66 %). PX-МС А: $t_R=0,99$ хвил.; без іонізації.

A.1.14.5. 2-(3-Бромнафталін-2-іл)етан-1-амін

До охолодженого (-10 °С) розчину ЛАН (2 М у ТГФ, 17,20 мл, 34,40 ммоль) краплями додають 95 % H_2SO_4 (0,47 мл), та суміш перемішують при -10 °С впродовж 20 хвил. Потім

краплями додають розчин 2-бром-3-(2-нітровініл)нафталіну (2,14 г, 7,69 ммоль) у безводн. ТГФ (25 мл) та перемішування продовжують при -10 °С впродовж 25 хвил. та потім при КТ впродовж 30 хвил. РС охолоджують до 0 °С та послідовно обробляють 2-пропанолом (17 мл) та 2,8 М водн. NaOH (3,4 мл). Отриману у результаті суспензію потім фільтрують та фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(3-бромнафталін-2-іл)етан-1-аміну у вигляді коричневого гелю (1,73 г, 90 %). РХ-МС А: $t_R=0,61$ хвил.; $[M+H]^+ = 250,11$.

А.1.14.6. 2-Бром-3-(2-нітровініл)нафталін

До розчину 3-бром-2-нафталальдегіду (1,95 г, 6,91 ммоль) у нітродметані (14 мл) послідовно додають 4Å молекулярні сита (266 мг), бутиламін (81 мкл, 0,81 ммоль) та оцтову кислоту (80 мкл, 1,41 ммоль). РС нагрівають до 90 °С впродовж 20 хвил. РС потім фільтрують та фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-бром-3-(2-нітровініл)нафталіну у вигляді жовтої твердої речовини (2,14 г, кількісний). РХ-МС А: $t_R=0,98$ хвил.; без іонізації.

А.1.14.7. 3-Бром-2-нафталальдегід

До охолодженого (-20 °С) розчину 2,3-дибромнафталіну (3,12 г, 10,70 ммоль) у безводн. ТГФ (45 мл) краплями додають розчин комплексу хлорид ізопропілмагнію - хлорид літію (1,3 М у ТГФ, 12,40 мл, 16,12 ммоль), та РС додатково перемішують при -20 °С у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. Потім краплями додають безводн. ДМФА (4,12 мл, 53,57 ммоль) та перемішування при -20 °С продовжують впродовж 30 хвил. РС послідовно обробляють водою (35 мл) та 12 М водн. HCl (4,7 мл) та дають нагрітися до КТ. Додають Et₂O, шари розділяють та водн. шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=9/1) забезпечує одержання 3-бром-2-нафталальдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,50 г, 60 %). РХ-МС А: $t_R=0,90$ хвил.; без іонізації.

А.1.15. 6-Хлор-N-(2-(1-((триізопропілсиліл)етиніл)нафталін-2-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(1-((триізопропілсиліл)етиніл)нафталін-2-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=1,21$ хвил.; $[M+H]^+ = 464,16$.

А.1.15.1. Гідрохлорид 2-(1-((триізопропілсиліл)етиніл)нафталін-2-іл)-етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1-((триізопропілсиліл)етиніл)нафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,88$ хвил.; $[M+H]^+ = 352,16$.

А.1.15.2. Трет-бутил (2-(1-((триізопропілсиліл)етиніл)нафталін-2-іл)-етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.13.2., використовуючи трет-бутил (2-(1-йоднафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=1,20$ хвил.; $[M+H]^+ = 452,23$.

А.1.15.3. Трет-бутил (2-(1-йоднафталін-2-іл)етил)карбамат

До суміші трет-бутил (2-(1-бромнафталін-2-іл)етил)карбамату (500 мг, 1,43 ммоль) та транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну (22 мкл, 0,14 ммоль) у діоксані (2 мл) при КТ додають йодид міді(І) (14 мг, 0,07 ммоль) та йодид натрію (432 мг, 2,86 ммоль). РС нагрівають у посудині із зворотним холодильником (110 °С) впродовж 3 днів. РС потім дають охолодитися до КТ, додають воду та ДХМ та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(1-йоднафталін-2-іл)етил)карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (330 мг, 58 %). РХ-МС А: $t_R=1,00$ хвил.; без іонізації.

А.1.15.4. Трет-бутил (2-(1-бромнафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.14.4., використовуючи 2-(1-бромнафталін-2-іл)етан-1-амін. РХ-МС А: $t_R=0,99$ хвил.; без іонізації.

А.1.15.5. 2-(1-Бромнафталін-2-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.14.5., використовуючи 1-бром-2-(2-нітровініл)нафталін. РХ-МС А: $t_R=0,60$ хвил.; $[M+H]^+ = 250,14$.

А.1.15.6. 1-Бром-2-(2-нітровініл)нафталін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.14.6., використовуючи 1-бром-2-нафталальдегід. РХ-МС А: $t_R=0,98$ хвил.; без іонізації.

А.1.16. 2-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-1-нафтонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(2-аміноетил)-1-нафтонітрилу. РХ-МС А: $t_R=0,89$ хвил.;

[M+H]⁺ = 309,06.

A.1.16.1. Гідрохлорид 2-(2-аміноетил)-1-нафтонітрилу

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1-ціанонафталін-2-іл)етил)карбамат. PX-МС A: t_R=0,56 хвил.; [M+H]⁺ = 197,20.

A.1.16.2. Трет-бутил (2-(1-ціанонафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку синтезують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.14.2., використовуючи трет-бутил (2-(1-бромнафталін-2-іл)етил)карбамат (одержання описано у A.1.15.4.). PX-МС A: t_R=0,92 хвил.; без іонізації.

A.1.17. N-(2-(1-Амінонафталін-2-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(2-аміноетил)нафталін-1-аміну. PX-МС A: t_R=0,81 хвил.; [M+H]⁺ = 299,08.

A.1.17.1. Гідрохлорид 2-(2-аміноетил)нафталін-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1-амінонафталін-2-іл)етил)карбамат. PX-МС A: t_R=0,49 хвил.; [M+H]⁺ = 187,29.

A.1.17.2. Трет-бутил (2-(1-амінонафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку синтезують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 2-бромнафталін-1-амін. PX-МС A: t_R=0,84 хвил.; [M+H]⁺ = 287,18.

A.1.18. 6-Хлор-N-(2-(1-вінілнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(1-вінілнафталін-2-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: t_R=0,97 хвил.; [M+H]⁺ = 310,09.

A.1.18.1. Гідрохлорид 2-(1-вінілнафталін-2-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1-вінілнафталін-2-іл)етил)карбамат. PX-МС A: t_R=0,62 хвил.; [M+H]⁺ = 198,22.

A.1.18.2. Трет-бутил (2-(1-вінілнафталін-2-іл)етил)карбамат

Суспензію трет-бутил (2-(1-бромнафталін-2-іл)етил)карбамату (800 мг, 2,28 ммоль; одержання описане у A.1.15.4.), комплексу 2,4,6-тривініл-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан - піридин (289 мг, 1,14 ммоль) та 2 М водн. K₂CO₃ (2,28 мл, 4,56 ммоль) у діоксані (22 мл) дегазують азотом. Додають Pd(PPh₃)₄ (135 мг, 0,11 ммоль), та суміш знову дегазують азотом. PC потім нагрівають до 90 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолонути до КТ, розбавляють за допомогою ДХМ та додають насич. водн. NaHCO₃. Шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(1-вінілнафталін-2-іл)етил)карбамату у вигляді жовтого масла (582 мг, 86 %). PX-МС A: t_R=0,99 хвил.; без іонізації.

A.1.19. 6-Хлор-N-(2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)етан-1-аміну. PX-МС B: t_R=1,09 хвил.; [M+H]⁺ = 328,17.

A.1.19.1. Гідрохлорид 2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)етил)карбамат. PX-МС B: t_R=0,65 хвил.; [M+H]⁺ = 216,30.

A.1.19.2. Трет-бутил (2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)етил)-карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи трифторметансульфонат 3-метокси-1-метилнафталін-2-ілу. PX-МС B: t_R=1,10 хвил.; [M+H]⁺ = 316,26.

A.1.19.3. 3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл трифторметансульфонат

Розчин 3-метокси-1-метилнафталін-2-олу (802 мг, 4,26 ммоль) та ТЕА (1,54 мл, 11,10 ммоль) у безводн. ДХМ (42 мл) при КТ обробляють порціями 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)метансульфонамідом (2,587 г, 7,24 ммоль), та PC перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 3-метокси-1-метилнафталін-2-іл трифторметансульфонату у вигляді безбарвного масла (1,09 г, 80 %). PX-МС B: t_R=1,13 хвил.; без іонізації.

A.1.19.4. 3-Метокси-1-метилнафталін-2-ол

Суміш 3-метокси-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталіну (1,127 г, 4,85 ммоль) у MeOH (9 мл) та ДХМ (9 мл) обробляють 12 М водн. HCl (0,80 мл; 9,60 ммоль) та отриману у результаті суспензію перемішують при КТ впродовж ночі. Додають воду та ДХМ та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до гептан/EtOAc=3/7) забезпечує одержання 3-метокси-1-метилнафталін-2-олу у вигляді безбарвної твердої речовини (802 мг, 88 %). РХ-МС В: t_R=0,91 хвил.; без іонізації.

A.1.19.5. 3-Метокси-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталін

Суміш 1-бром-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталіну (1,50 г, 5,05 ммоль) та Cs₂CO₃ (4,984 г, 15,10 ммоль) у ДМФА (20 мл) дегазують азотом. Потім додають Pd(PPh₃)₄ (583 мг, 0,50 ммоль) та 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (659 мг, 5,25 ммоль), та суміш знову дегазують азотом. PC потім нагрівають до 90 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ, та розбавляють за допомогою Et₂O та води. Шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 3-метокси-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталіну у вигляді безбарвного масла (950 мг, 81 %). РХ-МС В: t_R=0,99 хвил.; [M+H]⁺ = 233,31.

A.1.19.6. 1-Бром-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталін

Охолоджений (0 °C) розчин 1-бром-3-метоксинафталін-2-олу (3,00 г, 11,30 ммоль) у безводн. ДМФА (50 мл) обробляють порціями гідриду натрію (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 540 мг, 13,50 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. До отриманої у результаті охолодженої (0 °C) суміші потім додають хлорметилметиловий ефір (1,71 мл, 22,50 ммоль) та перемішування при КТ продовжують впродовж 1,5 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Органічний шар послідовно промивають водою та сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 1-бром-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталіну у вигляді безбарвного масла (3,29 г, 98 %). РХ-МС В: t_R=1,03 хвил.; без іонізації.

A.1.20. 6-Хлор-N-(2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: t_R=1,07 хвил.; [M+H]⁺ = 332,16.

A.1.20.1. Гідрохлорид 2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: t_R=0,64 хвил.; [M+H]⁺ = 220,28.

A.1.20.2. Трет-бутил (2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл трифторметансульфонат. РХ-МС В: t_R=1,09 хвил.; [M+H]⁺ = 320,18.

A.1.20.3. 1-Фтор-3-метоксинафталін-2-іл трифторметансульфонат

Розчин 1-фтор-3-метоксинафталін-2-олу (740 мг, 3,85 ммоль) та ТЕА (1,40 мл, 10,00 ммоль) у безводн. ДХМ (38 мл) при КТ обробляють порціями 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)метансульфонамідом (1,667 г, 4,62 ммоль), та PC перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл трифторметансульфонату у вигляді безбарвного масла (1,02 г, 82 %). РХ-МС В: t_R=1,13 хвил.; без іонізації.

A.1.20.4. 1-Фтор-3-метоксинафталін-2-ол

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.4., використовуючи 1-фтор-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталін. РХ-МС В: t_R=0,84 хвил.; без іонізації.

A.1.20.5. 1-Фтор-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталін

До охолодженого (-78 °C) розчину 1-бром-3-метокси-2-(метоксиметокси)-нафталіну (1,78 г, 5,99 ммоль) у безводн. Et₂O (60 мл) краплями додають розчин BuLi (1,6 М у гексанах, 11,30 мл, 18,08 ммоль), та PC дають нагрітися до 0 °C та потім додатково перемішують при 0 °C у атмосфері азоту впродовж 1 год. До раніше отриманої суміші краплями додають розчин N-

фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамід у безводн. ТГФ (60 мл) та перемішування потім продовжують при КТ впродовж 1 год. Охолоджену (0 °С) РС потім обробляють краплями водою та дають нагрітися до КТ. Додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 1-фтор-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталіну у вигляді жовтої твердої речовини (1,23 г, 87 %). РХ-МС В: t_R=0,96 хвил.; [M+H]⁺ = 237,11.

A.1.20.6. 1-Бром-3-метокси-2-(метоксиметокси)нафталін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.6., використовуючи 1-бром-3-метоксинафталін-2-ол. РХ-МС В: t_R=1,03 хвил.; без іонізації.

A.1.21. 3-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-4-метил-2-нафтонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 3-(2-аміноетил)-4-метил-2-нафтонітрилу. РХ-МС В: t_R=1,03 хвил.; [M+H]⁺ = 323,12.

A.1.21.1. Гідрохлорид 3-(2-аміноетил)-4-метил-2-нафтонітрилу

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-ціано-1-метилнафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: t_R=0,61 хвил.; [M+H]⁺ = 211,28.

A.1.21.2. Трет-бутил (2-(3-ціано-1-метилнафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 3-ціано-1-метилнафталін-2-іл трифторметансульфонат. РХ-МС В: t_R=1,06 хвил.; [M+H]⁺ = 311,28.

A.1.21.3. 3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл трифторметансульфонат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.20.3., використовуючи 3-гідрокси-4-метил-2-нафтонітрил. РХ-МС В: t_R=1,10 хвил.; без іонізації.

A.1.21.4. 3-Гідрокси-4-метил-2-нафтонітрил

До розчину 3-бром-1-метилнафталін-2-олу (2,28 г, 9,62 ммоль) у безводн. ДМФА (60 мл) послідовно додають ціанід цинку (1,383 г, 11,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (454 мг, 0,48 ммоль), ксантофос (574 мг, 0,96 ммоль) та TMEDA (291 мкл, 1,92 ммоль). РС нагрівають до 140 °С впродовж 20 хвил. РС дають охолотитися до КТ та потім фільтрують через целіт. Додають воду та Et₂O, шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 3-гідрокси-4-метил-2-нафтонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини (1,54 г, 87 %). РХ-МС В: t_R=0,87 хвил.; без іонізації.

A.1.21.5. 3-Бром-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталін

До охолодженого (0 °С) розчину 2-(метоксиметокси)-1-метилнафталіну (3,06 г, 15,10 ммоль) у безводн. Et₂O (168 мл) краплями додають розчин BuLi (1,6 М у гексанах, 18,90 мл, 30,24 ммоль), та РС дають нагрітися до КТ та потім додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 2 год. До раніше отриманої суміші краплями додають комерційно доступний 1,2-диброметан (5,27 мл, 60,50 ммоль) та перемішування потім продовжують при КТ впродовж 1,5 год. Охолоджену (0 °С) РС потім обробляють краплями насич. водн. NH₄Cl та дають нагрітися до КТ. Додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 3-бром-2-(метоксиметокси)-1-метилнафталіну у вигляді жовтого масла (3,36 г, 79 %). РХ-МС В: t_R=1,05 хвил.; [M+H]⁺ = 281,03.

A.1.21.6. 2-(Метоксиметокси)-1-метилнафталін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.6., використовуючи 1-метилнафталін-2-ол. РХ-МС В: t_R=0,99 хвил.; [M+H]⁺ = 203,18.

A.1.22. 3-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-4-фтор-2-нафтонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 3-(2-аміноетил)-4-фтор-2-нафтонітрилу. РХ-МС В: t_R=0,99 хвил.; [M+H]⁺ = 327,09.

A.1.22.1. Гідрохлорид 3-(2-аміноетил)-4-фтор-2-нафтонітрилу

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-ціано-1-фторнафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: t_R=0,58 хвил.; [M+H]⁺ = 215,27.

A.1.22.2. Трет-бутил (2-(3-ціано-1-фторнафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 3-ціано-1-фторнафталін-2-іл трифторметансульфонат. РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 315,22$.

5 A.1.22.3. 3-Ціано-1-фторнафталін-2-іл трифторметансульфонат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.3., використовуючи 4-фтор-3-гідрокси-2-нафтонітрил. РХ-МС В: $t_R=1,09$ хвил.; без іонізації.

A.1.22.4. 4-Фтор-3-гідрокси-2-нафтонітрил

10 До розчину 4-фтор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегіду (1,15 г, 4,91 ммоль) у безводн. піридині (1,66 мл, 20,50 ммоль) додають гідрохлорид гідроксиламіну (383 мг, 5,45 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. РС нагрівають до 80°C та потім краплями додають ангідрид оцтової кислоти (0,89 мл, 9,42 ммоль). Після завершення додавання суміш нагрівають до 100°C впродовж 20 хвил. РС потім дають охолودитися до КТ, розбавляють за допомогою

15 EtOAc та послідовно промивають 1 М водн. HCl та насич. водн. NaHCO_3 . Органічний шар сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 4-фтор-3-гідрокси-2-нафтонітрилу у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (630 мг, 69 %). РХ-МС В: $t_R=0,84$ хвил.; без іонізації.

A.1.22.5. 4-Фтор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегід

20 До охолодженого (-78°C) розчину 1-фтор-2-(метоксиметокси)нафталіну (2,533 г, 12,30 ммоль) у безводн. ТГФ (100 мл) краплями додають розчин BuLi (1,6 М у гексанах, 19,20 мл, 30,72 ммоль), та РС додатково перемішують при -78°C у атмосфері азоту впродовж 1 год. До раніше отриманої суміші потім краплями додають безводн. ДМФА (1,90 мл, 24,60 ммоль) та перемішування при -78°C продовжують впродовж 15 хвил. Охолоджену РС потім обробляють

25 краплями насич. водн. NH_4Cl та дають нагрітися до КТ. Додають EtOAc, шари розділяють, та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 4-фтор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегіду у вигляді жовтого масла (2,90 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,95$ хвил.; $[M+H]^+ = 235,27$.

30 A.1.22.6. 1-Фтор-2-(метоксиметокси)нафталін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.6., використовуючи 1-фторнафталін-2-ол. РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 207,25$.

A.1.23. 6-Хлор-N-(2-(1,3-дифторнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для

35 A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(1,3-дифторнафталін-2-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; $[M+H]^+ = 320,13$.

A.1.23.1. Гідрохлорид 2-(1,3-дифторнафталін-2-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1,3-дифторнафталін-2-іл)етил)карбамат. РХ-МС В:

40 $t_R=0,60$ хвил.; $[M+H]^+ = 208,26$.

A.1.23.2. Трет-бутил (2-(1,3-дифторнафталін-2-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 1,3-дифторнафталін-2-іл трифторметансульфонат. РХ-МС В: $t_R=1,08$ хвил.; без іонізації.

45 A.1.23.3. 1,3-Дифторнафталін-2-іл трифторметансульфонат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.20.3., використовуючи 1,3-дифторнафталін-2-ол. РХ-МС В: $t_R=1,12$ хвил.; без іонізації.

A.1.23.4. 1,3-Дифторнафталін-2-ол

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для

50 A.1.19.4., використовуючи 1,3-дифтор-2-(метоксиметокси)нафталін. РХ-МС В: $t_R=0,85$ хвил.; без іонізації.

A.1.23.5. 1,3-Дифтор-2-(метоксиметокси)нафталін

До охолодженого (-78°C) розчину 1-фтор-2-(метоксиметокси)нафталіну (1,50 г, 7,27 ммоль; одержання описане у A.1.22.6.) у безводн. ТГФ (35 мл) краплями додають розчин BuLi (1,6 М у гексанах, 9,06 мл, 14,49 ммоль), та суміш додатково перемішують при -78°C у атмосфері азоту впродовж 1 год. До раніше отриманої суміші краплями додають розчин N-фтор-N-(фенілсульфоніл)-бензолсульфонаміду (5,202 г, 16,00 ммоль) у безводн. ТГФ (10 мл) та перемішування потім продовжують при 0°C впродовж 15 хвил. РС обробляють краплями насич. водн. NH_4Cl та потім дають нагрітися до КТ. Додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар

60 два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим

розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =7/3) забезпечує одержання 1,3-дифтор-2-(метоксиметокси)нафталіну у вигляді жовтого масла (1,30 г, 80 %). РХ-МС В: t_R =1,00 хвил.; без іонізації.

5 А.1.24. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-3-метоксинафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Розчин 1-хлор-3-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)нафталін-2-олу (100 мг, 0,29 ммоль) у безводн. ДМФА (3 мл) при КТ обробляють карбонатом цезію (117 мг, 0,35 ммоль) та йодметаном (38 мкл, 0,61 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 3 год. Додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім два рази промивають водою, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 6-хлор-N-(2-(4-хлор-3-метоксинафталін-2-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді не зовсім білої твердої речовини (98 мг, 94 %). РХ-МС В: t_R =1,08 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 348,13.

15 А.1.24.1. 1-Хлор-3-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)нафталін-2-ол

Суміш 6-хлор-N-(2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафталін-2-іл)етил)піримідин-4-аміну (390 мг, 1,03 ммоль) у MeOH (2 мл) та ДХМ (2 мл) обробляють 12 М водн. HCl (0,17 мл; 2,04 ммоль) та отриману у результаті суспензію перемішують при КТ впродовж ночі. Потім додають воду та ДХМ, та отриманий у результаті осад відфільтровують. Виділену тверду речовину додатково сушать у високому вакуумі з одержанням 1-хлор-3-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)нафталін-2-олу у вигляді безбарвної твердої речовини (304 мг, 88 %). РХ-МС В: t_R =0,99 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 334,12.

20 А.1.24.2. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи 2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафталін-2-іл)етан-1-амін. РХ-МС В: t_R =1,08 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 378,17.

25 А.1.24.3. 2-(4-Хлор-3-(метоксиметокси)нафталін-2-іл)етан-1-амін

До охолодженого (-10 °С) розчину LAN (2 М у ТГФ, 2,51 мл, 5,02 ммоль) краплями додають 95 % H_2SO_4 (88 мкл), та суміш перемішують при -10 °С впродовж 20 хвил. Потім краплями додають розчин 1-хлор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нітровініл)нафталіну (420 мг, 1,43 ммоль) у безводн. ТГФ (10 мл) та перемішування продовжують при -10 °С впродовж 30 хвил., та потім при 0 °С впродовж 1 год. РС послідовно обробляють 2-пропанолом (23 мл) та 2,8 М водн. NaOH (0,6 мл), та потім дають нагрітися до КТ. Отриману у результаті суспензію фільтрують та фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафталін-2-іл)етан-1-аміну у вигляді помаранчевого масла (384 мг, кількісний). РХ-МС В: t_R =0,68 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 266,25.

35 А.1.24.4. 1-Хлор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нітровініл)нафталін

До розчину 4-хлор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегіду (910 мг, 3,63 ммоль) у нітрометані (7 мл) послідовно додають молекулярні сита (4Å, 95 мг), бутиламін (42 мкл, 0,42 ммоль) та оцтову кислоту (42 мкл, 0,74 ммоль). РС нагрівають до 90 °С впродовж 25 хвил. РС потім фільтрують та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 1-хлор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нітровініл)нафталіну у вигляді помаранчевої твердої речовини (420 мг, 39 %). РХ-МС В: t_R =1,08 хвил.; без іонізації.

40 А.1.24.5. 4-Хлор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегід

До охолодженого (-78 °С) розчину 1-хлор-2-(метоксиметокси)нафталіну (810 мг, 3,64 ммоль) у безводн. ТГФ (30 мл) краплями додають розчин BuLi (1,6 М у гексанах, 5,70 мл, 9,12 ммоль), та РС додатково перемішують при -78 °С у атмосфері азоту впродовж 1 год. До раніше отриманої суміші потім краплями додають безводн. ДМФА (0,563 мл, 7,28 ммоль) та перемішування при -78 °С продовжують впродовж 15 хвил. Охолоджену РС потім обробляють краплями насич. водн. NH_4Cl та дають нагрітися до КТ. Додають EtOAc , шари розділяють, та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 4-хлор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (910 мг, 99 %). РХ-МС В: t_R =0,99 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 251,24.

50 А.1.24.6. 1-Хлор-2-(метоксиметокси)нафталін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.19.6., використовуючи 1-хлорнафталін-2-ол. РХ-МС В: t_R =1,01 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 223,18.

55 А.1.25. 6-Хлор-N-(2-(4-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Розчин 3-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-1-фторнафталін-2-олу (149 мг, 0,46 ммоль) у безводн. ДМФА (6 мл) при КТ обробляють карбонатом цезію (183 мг, 0,56 ммоль) та йодметаном (59 мкл, 0,93 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1,5

год. Додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари потім два рази промивають водою, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(4-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (89 мг, 57 %). PX-МС В: t_R=1,06 хвил.; [M+H]⁺ = 332,20.

А.1.25.1. 3-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-1-фторнафталін-2-ол

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.19.4., використовуючи 6-хлор-N-(2-(4-фтор-3-(метоксиметокси)нафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін. PX-МС В: t_R=0,95 хвил.; [M+H]⁺ = 318,16.

А.1.25.2. 6-Хлор-N-(2-(4-фтор-3-(метоксиметокси)нафталін-2-іл)-етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи 2-(4-фтор-3-(метоксиметокси)-нафталін-2-іл)етан-1-амін. PX-МС В: t_R=1,05 хвил.; [M+H]⁺ = 362,20.

А.1.25.3. 2-(4-Фтор-3-(метоксиметокси)нафталін-2-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.24.3., використовуючи 1-фтор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нітровініл)нафталін. PX-МС В: t_R=0,65 хвил.; [M+H]⁺ = 250,31.

А.1.25.4. 1-Фтор-2-(метоксиметокси)-3-(2-нітровініл)нафталін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.24.4., використовуючи 4-фтор-3-(метоксиметокси)-2-нафталальдегід (одержання описано у А.1.22.5.). PX-МС В: t_R=1,06 хвил.; [M+H]⁺ = 278,40.

А.1.26. N-(2-(Бензо[b]тіофен-5-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(бензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну. PX-МС В: t_R=1,01 хвил.; [M+H]⁺ = 289,95.

А.1.26.1. Гідрохлорид 2-(бензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(бензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат. PX-МС В: t_R=0,56 хвил.; [M+H]⁺ = 178,12.

А.1.26.2. Трет-бутил (2-(бензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку синтезують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 5-бромбензо[b]тіофен. PX-МС В: t_R=1,03 хвил.; [M+H]⁺ = 278,03.

А.1.27. N-(2-(Бензо[b]тіофен-6-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи 2-(бензо[b]тіофен-6-іл)етан-1-амін. PX-МС А: t_R=0,90 хвил.; [M+H]⁺ = 290,05.

А.1.27.1. 2-(Бензо[b]тіофен-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.4.1., використовуючи бензо[b]тіофен-6-карбальдегід. PX-МС А: t_R=0,52 хвил.; [M+H]⁺ = 178,27.

А.1.28. N-(2-(Бензо[b]тіофен-5-іл)етил)-6-хлор-2-метилпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(бензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (одержання описано у А.1.26.1.) та 4,6-дихлор-2-метилпіримідин. PX-МС В: t_R=0,94 хвил.; [M+H]⁺ = 303,99.

А.1.29. 6-Хлор-N-(2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну. PX-МС В: t_R=1,03 хвил.; [M+H]⁺ = 304,04.

А.1.29.1. Гідрохлорид 2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат. PX-МС В: t_R=0,58 хвил.; [M+H]⁺ = 192,18.

А.1.29.2. Трет-бутил (2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку синтезують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 5-бром-3-метилбензо[b]тіофен. PX-МС В: t_R=1,06 хвил.; без іонізації.

А.1.30. 5-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)бензо[b]тіофен-3-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 5-(2-аміноетил)бензо[b]тіофен-3-карбонітрилу. PX-МС В: t_R=0,96 хвил.; [M+H]⁺ = 315,01.

А.1.30.1. Гідрохлорид 5-(2-аміноетил)бензо[b]тіофен-3-карбонітрилу

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-ціанобензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,55$ хвил.; $[M+H]^+ = 203,04$.

А.1.30.2. Трет-бутил (2-(3-ціанобензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку синтезують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 5-бромбензо[b]тіофен-3-карбонітрил. РХ-МС В: $t_R=0,99$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,08$.

А.1.30.3. 5-Бромбензо[b]тіофен-3-карбонітрил

Ретельно перемішвану суспензію 5-бромбензо[b]тіофен-3-карбальдегіду (1,00 г, 4,02 ммоль) та азиду натрію (392 мг, 6,03 ммоль) у безводн. MeCN (4 мл) при КТ обробляють розчином трифторметансульфонової кислоти (1,09 мл, 12,10 ммоль) у безводн. MeCN (10 мл). PC додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 0,5 год. Потім додають воду та суміш фільтрують. Зібрану тверду речовину промивають водою та потім розчиняють у EtOAc. Органічний шар сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-бромбензо[b]тіофен-3-карбонітрилу у вигляді червоної твердої речовини (694 мг, 72 %). РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; без іонізації.

А.1.31. 6-Хлор-N-(2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 320,09$.

А.1.31.1. Гідрохлорид 2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,58$ хвил.; $[M+H]^+ = 208,19$.

А.1.31.2. Трет-бутил (2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку синтезують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен. РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 308,12$.

А.1.31.3. 5-Бром-6-метоксибензо[b]тіофен

Суміш 5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (2,260 г, 7,87 ммоль) та оксиду міді(І) (4,393 г, 30,70 ммоль) у ДМФА (42 мл) нагрівають до 140 °С впродовж 21 год. PC дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et_2O . До фільтрату додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-бром-6-метоксибензо[b]тіофену у вигляді біло-помаранчевої твердої речовини (1,580 г, 87 %). РХ-МС В: $t_R=0,99$ хвил.; без іонізації.

А.1.31.4. 5-Бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

Суміш метил 5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилату (2,970 г, 9,86 ммоль) у ТГФ (80 мл), MeOH (9 мл) та воді (27 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (709 мг, 29,60 ммоль). PC перемішують при КТ впродовж ночі. PC потім підкисляють шляхом додавання 2 М водн. HCl та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману у результаті суспензію фільтрують та відділену тверду речовину потім промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням 5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (2,260 г, 80 %). РХ-МС В: $t_R=0,87$ хвил.; без іонізації.

А.1.31.5. Метил 5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилат

До охолодженої (0 °С) суміші 5-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегіду (2,500 г, 10,50 ммоль) та карбонату калію (2,224 г, 15,80 ммоль) у ДМФА (15 мл) краплями додають метил 2-меркаптоацетат (0,99 мл, 10,50 ммоль). PC перемішують при КТ впродовж 1 год., та потім нагрівають до 60 °С впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ та додають воду. Отриману у результаті суспензію фільтрують та відділену тверду речовину потім промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням метил 5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини (2,970 г, 94 %). РХ-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; без іонізації.

А.1.32. 6-Хлор-N-(2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=1,07$ хвил.; $[M+H]^+ = 334,07$.

A.1.32.1. Гідрохлорид 2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,65$ хвил.; $[M+H]^+ = 222,10$.

5 A.1.32.2. Трет-бутил (2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку синтезують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 5-бром-6-етоксибензо[b]тіофен. РХ-МС В: $t_R=1,08$ хвил.; $[M+H]^+ = 322,02$.

10 A.1.32.3. 5-Бром-6-етоксибензо[b]тіофен

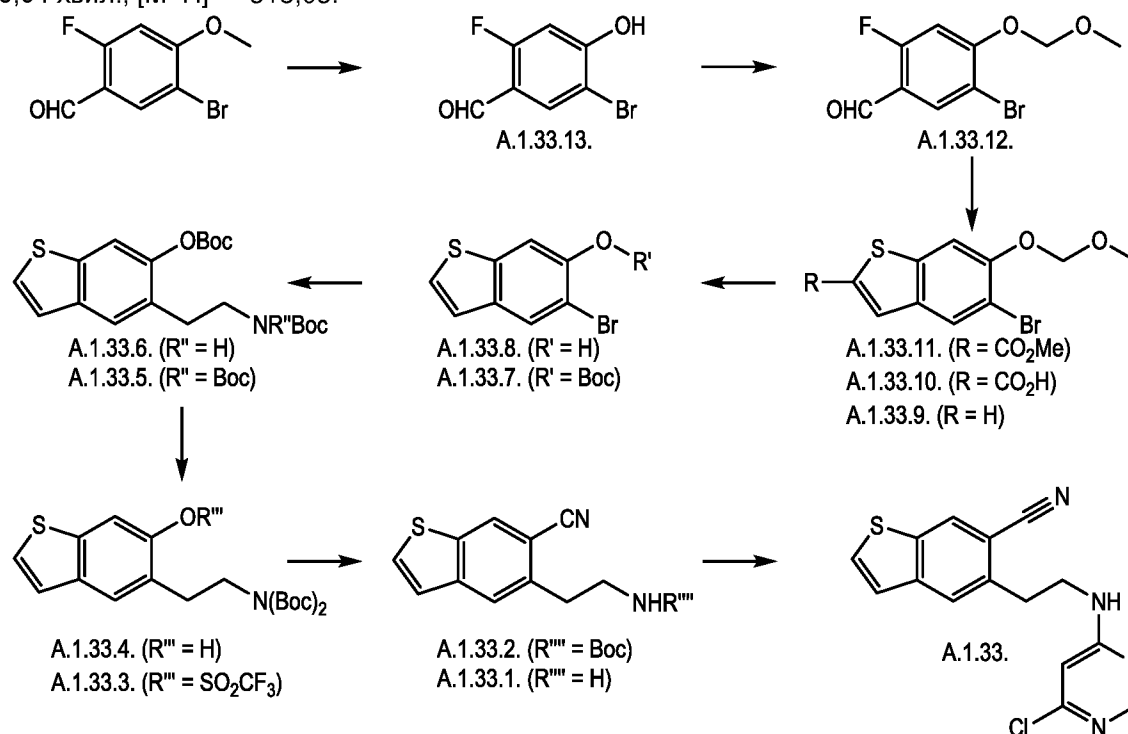
До розчину 5-бромбензо[b]тіофен-6-олу (190 мг, 0,82 ммоль) у безводн. ДМФА (8 мл) при КТ додають карбонат цезію (270 мг, 0,82 ммоль) та йодетан (73 мкл, 0,91 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 5-бром-6-етоксибензо[b]тіофену у вигляді жовтого масла (241 мг, кількісний). РХ-МС В: $t_R=1,05$ хвил.; без іонізації.

15 A.1.32.4. 5-Бромбензо[b]тіофен-6-ол

До охолодженого (-78 °C) розчину 5-бром-6-метоксибензо[b]тіофену (710 мг, 2,92 ммоль; одержання описане у A.1.31.3.) у безводн. ДХМ (10 мл) краплями додають розчин триброміду бору (1 М у ДХМ, 5,84 мл, 5,84 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім виливають на суміш лід-вода та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 5-бромбензо[b]тіофен-6-олу у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини (190 мг, 28 %). РХ-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; без іонізації.

20 A.1.33. 5-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)бензо[b]тіофен-6-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 5-(2-аміноетил)бензо[b]тіофен-6-карбонітрилу. РХ-МС В: $t_R=0,94$ хвил.; $[M+H]^+ = 315,03$.



30 A.1.33.1. Гідрохлорид 5-(2-аміноетил)бензо[b]тіофен-6-карбонітрилу

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-ціанобензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,54$ хвил.; $[M+H]^+ = 203,15$.

35 A.1.33.2. Трет-бутил (2-(6-ціанобензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для

A.1.14.2., використовуючи проміжну сполуку A.1.33.3. PX-МС В: $t_R=1,00$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,07$.

A.1.33.3. Одержання проміжної сполуки A.1.33.3.

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.13.3., використовуючи проміжну сполуку A.1.33.4. PX-МС В: $t_R=1,26$ хвил.; без іонізації.

5 A.1.33.4. Одержання проміжної сполуки A.1.33.4.

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.13.4., використовуючи проміжну сполуку A.1.33.5. PX-МС В: $t_R=1,10$ хвил.; $[M+H]^+ = 394,16$.

A.1.33.5. Одержання проміжної сполуки A.1.33.5.

10 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.13.5., використовуючи трет-бутил (2-(6-((трет-бутоксикарбоніл)окси)бензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат. PX-МС В: $t_R=1,24$ хвил.; без іонізації.

A.1.33.6. Трет-бутил (2-(6-((трет-бутоксикарбоніл)окси)-бензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 5-бромбензо[b]тіофен-6-іл трет-бутил-карбонат. PX-МС В: $t_R=1,12$ хвил.; $[M+H]^+ = 394,17$.

15 A.1.33.7. 5-Бромбензо[b]тіофен-6-іл трет-бутил-карбонат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.13.7., використовуючи 5-бромбензо[b]тіофен-6-ол. PX-МС В: $t_R=1,09$ хвил.; без іонізації.

A.1.33.8. 5-Бромбензо[b]тіофен-6-ол

20 Суміш 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тіофену (1,55 г, 5,67 ммоль) у MeOH (11 мл) та ДХМ (11 мл) обробляють 12 М водн. HCl (0,94 мл; 11,28 ммоль) та отриману у результаті суспензію перемішують при КТ впродовж ночі. PC потім концентрують при зниженому тиску та залишок додатково сушать у високому вакуумі з одержанням 5-бромбензо[b]тіофен-6-олу у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС В: $t_R=0,85$ хвил.; без іонізації.

25 A.1.33.9. 5-Бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тіофен

Суміш 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (2,30 г, 7,25 ммоль) та оксиду міді(І) (259 мг, 1,81 ммоль) у ДМФА (36 мл) нагрівають до 140 °C впродовж 15 год. PC дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et₂O. До фільтрату додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання 5-бром-6-(метоксиметокси)-бензо[b]тіофену у вигляді жовтого масла (1,550 г, 78 %). PX-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; без іонізації.

35 A.1.33.10. 5-Бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

Суміш метил 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тіофен-2-карбоксилату (2,380 г, 7,19 ммоль) у ТГФ (85 мл), MeOH (17 мл) та воді (17 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (516 мг, 21,60 ммоль). PC перемішують при КТ впродовж 3 год. Органічні розчинники потім видаляють при зниженому тиску та водний шар підкисляють шляхом додавання 1 М водн. HCl. Отриману у результаті суспензію фільтрують та відділену тверду речовину потім промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (2,30 г, кількісний). PX-МС В: $t_R=0,88$ хвил.; без іонізації.

A.1.33.11. Метил 5-бром-6-(метоксиметокси)бензо[b]тіофен-2-карбоксилат

45 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.31.5., використовуючи 5-бром-2-фтор-4-(метоксиметокси)бензальдегід та метил 2-меркаптоацетат. PX-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; без іонізації.

A.1.33.12. 5-Бром-2-фтор-4-(метоксиметокси)бензальдегід

50 Охолоджений (0 °C) розчин 5-бром-2-фтор-4-гідроксибензальдегіду (1,90 г, 8,68 ммоль) у безводн. ДМФА (40 мл) обробляють порціями гідриду натрію (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 347 мг, 8,68 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. До отриманої у результаті охолодженої (0 °C) суміші потім додають хлорметилметиловий ефір (1,32 мл, 17,40 ммоль) та перемішування при КТ продовжують впродовж ночі. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Органічний шар послідовно промивають водою та сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 5-бром-2-фтор-4-(метоксиметокси)бензальдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (2,33 г, кількісний). PX-МС В: $t_R=0,90$ хвил.; без іонізації.

A.1.33.13. 5-Бром-2-фтор-4-гідроксибензальдегід

60 Суміш 5-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегіду (3,311 г, 13,90 ммоль) та хлориду літію (2,385 г, 55,70 ммоль) у безводн. ДМФА (60 мл) нагрівають до 140 °C впродовж ночі. PC дають

охолодитися до КТ, виливають на суміш лід-вода та потім підкисляють шляхом додавання 12 М водн. HCl. Отриманий у результаті розчин три рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 5-бром-2-фтор-4-гідрокси-бензальдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,90 г, 62 %). РХ-МС В: t_R=0,76 хвил.; без іонізації.

A.1.34. N-(2-(Бензофуран-6-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(бензофуран-6-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: t_R=0,87 хвил.; [M+H]⁺ = 273,99.

A.1.34.1. Гідрохлорид 2-(бензофуран-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил 2-(бензофуран-6-іл)етилкарбамат. РХ-МС А: t_R=0,48 хвил.; [M+H]⁺ = 162,14.

A.1.34.2. Трет-бутил 2-(бензофуран-6-іл)етилкарбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.2.2., використовуючи 6-бромбензофуран. РХ-МС А: t_R=0,89 хвил.; без іонізації.

A.1.35. N-(2-(Бензофуран-5-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(бензофуран-5-іл)етан-1-амін. РХ-МС А: t_R=0,86 хвил.; [M+H]⁺ = 273,96.

A.1.35.1. 2-(Бензофуран-5-іл)етан-1-амін

До розчину бензофуран-5-карбальдегіду (600 мг, 4,02 ммоль) у нітрометані (4 мл) послідовно додають 4Å молекулярні сита (47 мг), бутиламін (47 мкл, 0,47 ммоль) та оцтову кислоту (47 мкл, 0,82 ммоль). РС нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж 1 год. РС потім фільтрують та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від суміші гептан/ДХМ = 4/1 до суміші гептан/ДХМ = 2/3) забезпечує одержання 5-(2-нітровініл)бензофурану у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (451 мг, 59 %). РХ-МС А: t_R=0,86 хвил.; без іонізації.

До охолодженого (0 °С) розчину 5-(2-нітровініл)бензофурану (451 мг, 2,39 ммоль) у безводн. ТГФ (19 мл) краплями додають розчин алюмогідриду літію (2 М у ТГФ, 4,17 мл, 8,34 ммоль). Суміш потім перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. Охолоджену (0 °С) РС послідовно обробляють водою (0,3 мл), 15 % водн. NaOH (0,3 мл) та водою (1 мл). Отриману у результаті гетерогенну суміш потім фільтрують та відділену тверду речовину промивають за допомогою Et₂O. Шари фільтрату розділяють та водний шар екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари потім сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від ДХМ до суміші ДХМ/MeOH/25 % водн. NH₄OH=10/1/0,2) забезпечує одержання 2-(бензофуран-5-іл)етан-1-аміну у вигляді блідо-жовтого масла (182 мг, 47 %). РХ-МС А: t_R=0,49 хвил.; [M+H]⁺ = 162,09.

A.1.36. 6-Хлор-N-(2-(6-метоксибензофуран-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-метокси-бензофуран-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: t_R=0,89 хвил.; [M+H]⁺ = 304,07.

A.1.36.1. Гідрохлорид 2-(6-метоксибензофуран-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил 2-(6-метокси-бензофуран-5-іл)етилкарбамат. РХ-МС А: t_R=0,54 хвил.; [M+H]⁺ = 192,24.

A.1.36.2. Трет-бутил 2-(6-метоксибензофуран-5-іл)етилкарбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 5-бром-6-метоксибензофуран. РХ-МС А: t_R=0,91 хвил.; [M+H]⁺ = 292,16.

A.1.36.3. 5-Бром-6-метоксибензофуран

До розчину 5-бром-2-гідрокси-4-метоксибензальдегіду (5,00 г, 20,60 ммоль) у безводн. ДМФА (40 мл) при КТ послідовно додають етил 2-бромацетат (2,44 мл, 21,56 ммоль), карбонат калію (2,98 г, 21,56 ммоль) та йодид калію (171 мг, 1,03 ммоль). РС нагрівають до 80 °С у атмосфері азоту впродовж 80 хвил. РС потім дають охолонути до КТ. Додають воду та отриманий у результаті осад відфільтровують та промивають водою. Отриману тверду речовину потім розчиняють у EtOAc та цей розчин сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням етил 2-(4-бром-2-форміл-5-метоксифенокси)ацетату у вигляді безбарвної твердої речовини (6,68 г, кількісний). РХ-МС А: t_R=0,86 хвил.; [M+H]⁺ = 316,95.

До розчину етил 2-(4-бром-2-форміл-5-метоксифенокси)ацетату (6,68 г, 20,60 ммоль) у EtOH

(27 мл) при КТ додають 1 М водн. NaOH (27,40 мл, 27,40 ммоль), та PC нагрівають до 50 °C у атмосфері азоту впродовж 20 хвил. PC потім дають охолотитися до КТ та обробляють 1 М водн. HCl (27,40 мл). EtOH видаляють при зниженому тиску та решту водної суміші два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(4-бром-2-форміл-5-метоксифенокси)оцтової кислоти у вигляді біло-жовтої твердої речовини (6,01 г, 100 %). РХ-МС А: $t_R=0,71$ хвил.; $[M+H]^+ = 288,99$.

Суміш 2-(4-бром-2-форміл-5-метоксифенокси)оцтової кислоти (1,50 г, 5,19 ммоль) у ангідриді оцтової кислоти (6,13 мл, 64,84 ммоль) при КТ обробляють ацетатом натрію (1,27 г, 15,48 ммоль) та потім нагрівають у посудині із зворотним холодильником (150 °C) у атмосфері азоту впродовж 15 год. PC дають охолотитися до КТ, розбавляють толуолом (20 мл) та обробляють 1 М водн. NaOH (40 мл). Після перемішування при КТ впродовж 1 год., PC розбавляють водою та два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=9/1) забезпечує одержання 5-бром-6-метоксибензофурану у вигляді безбарвного масла (0,74 г, 63 %). РХ-МС А: $t_R=0,87$ хвил.; без іонізації.

A.1.37. 6-Хлор-N-(2-(6-фторбензофуран-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-фторбензофуран-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,88$ хвил.; $[M+H]^+ = 292,07$.

A.1.37.1. Гідрохлорид 2-(6-фторбензофуран-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-фторбензофуран-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,51$ хвил.; $[M+H]^+ = 180,27$.

A.1.37.2. Трет-бутил (2-(6-фторбензофуран-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 5-бром-6-фторбензофуран. РХ-МС А: $t_R=0,91$ хвил.; без іонізації.

A.1.37.3. 5-Бром-6-фторбензофуран

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.36.3., використовуючи 5-бром-4-фтор-2-гідрокси-бензальдегід. РХ-МС А: $t_R=0,88$ хвил.; без іонізації.

A.1.38. 6-Хлор-N-(2-(5-метоксибензофуран-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(5-метоксибензофуран-6-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,89$ хвил.; $[M+H]^+ = 304,06$.

A.1.38.1. Гідрохлорид 2-(5-метоксибензофуран-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(5-метокси-бензофуран-6-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,53$ хвил.; $[M+H]^+ = 192,22$.

A.1.38.2. Трет-бутил (2-(5-метоксибензофуран-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.2.2., використовуючи 6-бром-5-метоксибензофуран. РХ-МС А: $t_R=0,91$ хвил.; без іонізації.

A.1.38.3. 6-Бром-5-метоксибензофуран та 6-бром-5-метоксибензофуран-2-карбонова кислота

До розчину 4-бром-2-гідрокси-5-метоксибензальдегіду (3,00 г, 12,60 ммоль) у безводн. ДМФА (25 мл) при КТ послідовно додають етил 2-бромацетат (1,50 мл, 13,20 ммоль), карбонат калію (1,828 г, 13,20 ммоль) та йодид калію (105 мг, 0,63 ммоль). PC нагрівають до 80 °C у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. PC потім дають охолотитися до КТ. Додають воду та отриманий у результаті осад відфільтровують та промивають водою. Отриману тверду речовину потім розчиняють у EtOAc та цей розчин сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням етил 2-(5-бром-2-форміл-4-метоксифенокси)ацетату у вигляді безбарвної твердої речовини (4,027 г, 100 %). РХ-МС А: $t_R=0,87$ хвил.; $[M+H]^+ = 316,95$.

До розчину етил 2-(5-бром-2-форміл-4-метоксифенокси)ацетату (4,027 г, 12,60 ммоль) у EtOH (16 мл) при КТ додають 1 М водн. NaOH (16,5 мл, 16,5 ммоль), та PC нагрівають до 50 °C у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. PC потім дають охолотитися до КТ та обробляють 1 М водн. HCl (16,5 мл). EtOH видаляють при зниженому тиску та решту водної суміші два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-

(5-бром-2-форміл-4-метоксифенокси)оцтової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (3,447 г, 94 %). РХ-МС А: $t_R=0,70$ хвил.; $[M+H]^+ = 288,98$.

Суміш 2-(5-бром-2-форміл-4-метоксифенокси)оцтової кислоти (3,447 г, 11,90 ммоль) у ангідриді оцтової кислоти (14,1 мл, 149,0 ммоль) при КТ обробляють ацетатом натрію (2,935 г, 35,80 ммоль) та потім нагрівають у посудині із зворотним холодильником (150 °С) у атмосфері азоту впродовж 15 год. РС дають охолотитися до КТ, розбавляють толуолом (50 мл) та обробляють 1 М водн. NaOH (100 мл). Після перемішування при КТ впродовж 1 год., РС додатково розбавляють за допомогою води та EtOAc. Наступне фільтрування забезпечує одержання 6-бром-5-метоксибензофуран-2-карбонової кислоти у вигляді сірої твердої речовини, яку додатково сушать у високому вакуумі (2,09 г). РХ-МС А: $t_R=0,75$ хвил.; без іонізації. Шари фільтрату потім розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=9/1) забезпечує одержання 6-бром-5-метоксибензофурану у вигляді безбарвної твердої речовини (838 мг, 31 %). РХ-МС А: $t_R=0,87$ хвил.; без іонізації.

А.1.39. 6-Хлор-N-(2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-іл)етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,92$ хвил.; $[M+H]^+ = 322,04$.

А.1.39.1. Гідрохлорид 2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,57$ хвил.; $[M+H]^+ = 210,13$.

А.1.39.2. Трет-бутил (2-(2-фтор-5-метоксибензофуран-6-іл)етил)-карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 6-бром-2-фтор-5-метоксибензофуран. РХ-МС А: $t_R=0,95$ хвил.; $[M+H]^+ = 310,09$.

А.1.39.3. 6-Бром-2-фтор-5-метоксибензофуран

Ретельно перемішувану суміш 6-бром-5-метоксибензофуран-2-карбонової кислоти (1,60 г, 5,90 ммоль, одержання описане у А.1.38.3.), біс(тетрафторборату) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-діазоній-біцикло[2.2.2]октану (3,30 г, 8,85 ммоль) та гідрокарбонату натрію (1,438 г, 17,10 ммоль) у EtOAc (18 мл) та воді (18 мл) нагрівають до 50 °С впродовж 3 год. Потім виконують ще одне додавання Селектфтору (3,30 г, 8,85 ммоль), та РС додатково перемішують при 50 °С впродовж 2,5 год. РС дають охолотитися до КТ, розбавляють за допомогою EtOAc та обробляють 1 М водн. NaOH. Після фільтрування через целіт та розділення шарів, органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=9/1) забезпечує одержання 6-бром-2-фтор-5-метоксибензофурану у вигляді жовтого масла (240 мг, 17 %). РХ-МС А: $t_R=0,91$ хвил.; без іонізації.

А.1.40. 6-Хлор-N-(2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 318,06$.

А.1.40.1. Гідрохлорид 2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,59$ хвил.; $[M+H]^+ = 206,13$.

А.1.40.2. Трет-бутил (2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етил)-карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 5-бром-6-метокси-4-метилбензофуран. РХ-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; $[M+H]^+ = 305,98$.

А.1.40.3. 5-Бром-6-метокси-4-метилбензофуран

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.36.3., використовуючи 3-бром-6-гідрокси-4-метокси-2-метилбензальдегід. РХ-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; без іонізації.

А.1.40.4. 3-Бром-6-гідрокси-4-метокси-2-метилбензальдегід

Розчин 2-гідрокси-4-метокси-6-метилбензальдегіду (3,90 г, 23,50 ммоль) у безводн. MeCN (75 мл) обробляють моногідратом п-толуолсульфонові кислоти (228 мг, 1,18 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 15 хвил. Потім порціями додають N-бромсукцинімід (4,18 г, 23,50 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 15 год. До РС додають Et_2O та 10 % водн.

тіосульфат натрію та шари розділяють. Органічний шар послідовно промивають 10 % водн. тіосульфатом натрію та водою, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =9/1) забезпечує одержання 3-бром-6-гідрокси-4-метокси-2-метилбензальдегіду у вигляді безбарвної твердої речовини (4,10 г, 71 %). PX-МС В: t_R =0,93 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,07$.

A.1.40.5. 2-Гідрокси-4-метокси-6-метилбензальдегід

Розчин 2,4-дигідрокси-6-метилбензальдегіду (4,01 г, 25,80 ммоль) у безводн. ацетоні (180 мл) обробляють карбонатом калію (3,57 г, 25,80 ммоль) та йодметаном (24,2 мл, 387,0 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 15 год. Додають воду та EtOAc та шари розділяють. Водний шар додатково екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/ EtOAc =9/1) забезпечує одержання 2-гідрокси-4-метокси-6-метилбензальдегіду у вигляді безбарвної твердої речовини (3,90 г, 91 %). PX-МС В: t_R =0,86 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 167,03$.

A.1.41. N-(2-(1H-Індол-6-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(1H-індол-6-іл)етан-1-амін. PX-МС А: t_R =0,81 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273,09$.

A.1.41.1. 2-(1H-Індол-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 1H-індол-6-карбальдегід. PX-МС А: t_R =0,46 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 161,19$.

A.1.42. N-(2-(1H-Індол-5-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(1H-індол-5-іл)етан-1-амін. PX-МС А: t_R =0,81 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273,05$.

A.1.42.1. 2-(1H-Індол-5-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 1H-індол-5-карбальдегід. PX-МС А: t_R =0,40 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 161,46$.

A.1.43. 6-Хлор-N-(2-(1-метил-1H-індол-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(1-метил-1H-індол-6-іл)етан-1-амін. PX-МС А: t_R =0,87 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287,08$.

A.1.43.1. 2-(1-Метил-1H-індол-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 1-метил-1H-індол-6-карбальдегід. PX-МС А: t_R =0,51 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175,35$.

A.1.44. 6-Хлор-N-(2-(1-метил-1H-індол-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(1-метил-1H-індол-5-іл)етан-1-амін. PX-МС А: t_R =0,88 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287,14$.

A.1.44.1. 2-(1-Метил-1H-індол-5-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 1-метил-1H-індол-5-карбальдегід. PX-МС А: t_R =0,51 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175,36$.

A.1.45. 6-Хлор-N-(2-(1-етил-1H-індол-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(1-етил-1H-індол-6-іл)етан-1-амін. PX-МС А: t_R =0,91 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301,10$.

A.1.45.1. 2-(1-Етил-1H-індол-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 1-етил-1H-індол-6-карбальдегід. PX-МС А: t_R =0,55 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189,27$.

A.1.46. 6-Хлор-N-(2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)етан-1-амін. PX-МС А: t_R =0,92 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301,08$.

A.1.46.1. 2-(1,3-Диметил-1H-індол-5-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 1,3-диметил-1H-індол-5-карбальдегід. PX-МС А: t_R =0,55 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189,20$.

A.1.46.2. 1,3-Диметил-1H-індол-5-карбальдегід

До охолодженого (-78 °C) розчину 5-бром-1,3-диметил-1H-індолу (1,31 г, 5,85 ммоль) у

безводн. ТГФ (60 мл) додають розчин BuLi (2,5 М у гексанах, 2,45 мл, 6,12 ммоль), та РС додатково перемішують при -78 °С у атмосфері азоту впродовж 4 хвил. До раніше отриманої суміші потім додають безводн. ДМФА (641 мг, 8,77 ммоль) та перемішування при -50 °С продовжують впродовж 20 хвил. РС обробляють насич. водн. NH₄Cl та дають нагрітися до КТ. Потім додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водн. шар додатково екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання 1,3-диметил-1H-індол-5-карбальдегіду у вигляді жовтого масла (0,56 г, 55 %). PX-МС А: t_R=0,81 хвил.; [M+H]⁺ = 174,27.

10 А.1.46.3. 5-Бром-1,3-диметил-1H-індол

До розчину 5-бром-3-метил-1H-індолу (2,00 г, 9,52 ммоль) у безводн. ДМФА (15 мл) порціями додають гідрид натрію (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 419 мг, 10,47 ммоль), та РС додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. До раніше отриманої суміші потім краплями додають йодметан (1,2 мл, 19,27 ммоль) та перемішування при КТ продовжують впродовж 1,5 год. Охолоджену (0 °С) РС обробляють водою та дають нагрітися до КТ. РС потім три рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають водою, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/ДХМ = 1/1) забезпечує одержання 5-бром-1,3-диметил-1H-індолу у вигляді блідо-жовтого масла (1,86 г, 87 %). PX-МС А: t_R=0,94 хвил.; [M+H]⁺ = 224,07.

20 А.1.47. 6-хлор-N-(2-(6-фтор-1-метил-1H-індол-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-фтор-1-метил-1H-індол-5-іл)етан-1-аміну. PX-МС А: t_R=0,90 хвил.; [M+H]⁺ = 305,01.

А.1.47.1. Гідрохлорид 2-(6-фтор-1-метил-1H-індол-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-фтор-1-метил-1H-індол-5-іл)етил)карбамат. PX-МС А: t_R=0,52 хвил.; [M+H]⁺ = 193,21.

А.1.47.2. Трет-бутил (2-(6-фтор-1-метил-1H-індол-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 5-бром-6-фтор-1-метил-1H-індол. PX-МС А: t_R=0,92 хвил.; [M+H]⁺ = 293,15.

30 А.1.47.3. 5-Бром-6-фтор-1-метил-1H-індол

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.46.3., використовуючи 5-бром-6-фтор-1H-індол. PX-МС А: t_R=0,91 хвил.; [M+H]⁺ = 227,93.

35 А.1.48. N-(2-(Бензо[d]тіазол-6-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(бензо[d]тіазол-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС А: t_R=0,79 хвил.; [M+H]⁺ = 291,01.

А.1.48.1. Гідрохлорид 2-(бензо[d]тіазол-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(бензо[d]тіазол-6-іл)етил)карбамат. PX-МС А: t_R=0,43 хвил.; [M+H]⁺ = 179,24.

А.1.48.2. Трет-бутил (2-(бензо[d]тіазол-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.2.2., використовуючи 6-бромбензо[d]тіазол. PX-МС А: t_R=0,83 хвил.; [M+H]⁺ = 279,16.

45 А.1.49. N-(2-(Бензо[d]тіазол-5-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(бензо[d]тіазол-5-іл)етан-1-аміну. PX-МС В: t_R=0,85 хвил.; [M+H]⁺ = 290,97.

50 А.1.49.1. Гідрохлорид 2-(бензо[d]тіазол-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(бензо[d]тіазол-5-іл)етил)карбамат. PX-МС В: t_R=0,44 хвил.; [M+H]⁺ = 179,22.

А.1.49.2. Трет-бутил (2-(бензо[d]тіазол-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.2.2., використовуючи 5-бромбензо[d]тіазол. PX-МС В: t_R=0,89 хвил.; [M+H]⁺ = 279,08.

55 А.1.50. N-(2-(Бензо[d]оксазол-6-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(бензо[d]оксазол-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС А: t_R=0,76 хвил.; [M+H]⁺ = 275,06.

A.1.50.1. Гідрохлорид 2-(бензо[d]оксазол-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(бензо[d]оксазол-6-іл)етил)карбамат. PX-МС A: $t_R=0,39$ хвил.; $[M+H]^+ = 163,51$.

5 A.1.50.2. Трет-бутил (2-(бензо[d]оксазол-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.2.2., використовуючи 6-бромбензо[d]оксазол. PX-МС A: $t_R=0,81$ хвил.; $[M+H]^+ = 263,19$.

A.1.51. N-(2-(Бензо[d]ізотіазол-5-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

10 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(бензо[d]ізотіазол-5-іл)етан-1-аміну. PX-МС B: $t_R=0,89$ хвил.; $[M+H]^+ = 290,96$.

A.1.51.1. Гідрохлорид 2-(бензо[d]ізотіазол-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(бензо[d]ізотіазол-5-іл)етил)карбамат. PX-МС B: $t_R=0,46$ хвил.; $[M+H]^+ = 179,21$.

15 A.1.51.2. Трет-бутил (2-(бензо[d]ізотіазол-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.2.2., використовуючи 5-бромбензо[d]ізотіазол. PX-МС B: $t_R=0,93$ хвил.; $[M+H]^+ = 279,08$.

A.1.52. 6-Хлор-N-(2-(5-метокси-1-метил-1H-індазол-6-іл)етил)-піримідин-4-амін

20 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(5-метокси-1-метил-1H-індазол-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: $t_R=0,83$ хвил.; $[M+H]^+ = 318,03$.

A.1.52.1. Гідрохлорид 2-(5-метокси-1-метил-1H-індазол-6-іл)етан-1-аміну

25 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(5-метокси-1-метил-1H-індазол-6-іл)етил)карбамат. PX-МС A: $t_R=0,49$ хвил.; $[M+H]^+ = 206,16$.

A.1.52.2. Трет-бутил (2-(5-метокси-1-метил-1H-індазол-6-іл)етил)-карбамат

30 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-5-метокси-1-метил-1H-індазол. PX-МС A: $t_R=0,86$ хвил.; $[M+H]^+ = 306,02$.

A.1.52.3. 6-Бром-5-метокси-1-метил-1H-індазол

35 До розчину 6-бром-1-метил-1H-індазол-5-олу (1,00 г, 4,27 ммоль) у безводн. ДМФА (21 мл) при КТ додають карбонат цезію (1,67 г, 5,13 ммоль) та йодметан (0,537 мл, 8,54 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 45 хвил. Додають воду та ДХМ та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 6-бром-5-метокси-1-метил-1H-індазолу у вигляді рожевої твердої речовини (1,00 г, 98 %). PX-МС A: $t_R=0,81$ хвил.; $[M+H]^+ = 241,04$.

A.1.53. 6-Хлор-N-(2-(5-фторхінолін-6-іл)етил)піримідин-4-амін

40 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(5-фторхінолін-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: $t_R=0,67$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,02$.

A.1.53.1. Гідрохлорид 2-(5-фторхінолін-6-іл)етан-1-аміну

45 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(5-фторхінолін-6-іл)етил)карбамат. PX-МС A: $t_R=0,35$ хвил.; $[M+H]^+ = 191,23$.

A.1.53.2. Трет-бутил (2-(5-фторхінолін-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-5-фторхінолін. PX-МС A: $t_R=0,71$ хвил.; $[M+H]^+ = 291,10$.

50 A.1.54. 6-Хлор-N-(2-(7-фторхінолін-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(7-фторхінолін-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: $t_R=0,60$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,02$.

A.1.54.1. Гідрохлорид 2-(7-фторхінолін-6-іл)етан-1-аміну

55 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(7-фторхінолін-6-іл)етил)карбамат. PX-МС A: $t_R=0,28$ хвил.; $[M+H]^+ = 191,22$.

A.1.54.2. Трет-бутил (2-(7-фторхінолін-6-іл)етил)карбамат

60 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-7-фторхінолін. PX-МС A: $t_R=0,64$ хвил.; $[M+H]^+ = 291,10$.

- A.1.55. 6-Хлор-N-(2-(5,7-дифторхінолін-6-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(5,7-дифторхінолін-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: $t_R=0,78$ хвил.; $[M+H]^+ = 321,01$.
- 5 A.1.55.1. Гідрохлорид 2-(5,7-дифторхінолін-6-іл)етан-1-аміну
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(5,7-дифторхінолін-6-іл)етил)карбамат. PX-МС A: $t_R=0,43$ хвил.; $[M+H]^+ = 209,11$.
- 10 A.1.55.2. Трет-бутил (2-(5,7-дифторхінолін-6-іл)етил)карбамат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-5,7-дифторхінолін. PX-МС A: $t_R=0,82$ хвил.; $[M+H]^+ = 309,08$.
- A.1.56. 6-Хлор-N-(2-(5,8-дифторхінолін-6-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(5,8-дифторхінолін-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: $t_R=0,80$ хвил.; $[M+H]^+ = 321,02$.
- 15 A.1.56.1. Гідрохлорид 2-(5,8-дифторхінолін-6-іл)етан-1-аміну
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(5,8-дифторхінолін-6-іл)етил)карбамат. PX-МС A: $t_R=0,45$ хвил.; $[M+H]^+ = 209,13$.
- 20 A.1.56.2. Трет-бутил (2-(5,8-дифторхінолін-6-іл)етил)карбамат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-5,8-дифторхінолін. PX-МС A: $t_R=0,84$ хвил.; $[M+H]^+ = 309,11$.
- A.1.57. 6-Хлор-N-(2-(7-метилхінолін-6-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(7-метилхінолін-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: $t_R=0,57$ хвил.; $[M+H]^+ = 299,04$.
- 25 A.1.57.1. Гідрохлорид 2-(7-метилхінолін-6-іл)етан-1-аміну
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(7-метилхінолін-6-іл)етил)карбамат. PX-МС A: $t_R=0,26$ хвил.; $[M+H]^+ = 187,19$.
- 30 A.1.57.2. Трет-бутил (2-(7-метилхінолін-6-іл)етил)карбамат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-7-метилхінолін. PX-МС A: $t_R=0,59$ хвил.; $[M+H]^+ = 287,16$.
- A.1.58. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-7-метилхінолін-6-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(4-хлор-7-метилхінолін-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: $t_R=0,74$ хвил.; $[M+H]^+ = 332,99$.
- 35 A.1.58.1. Гідрохлорид 2-(4-хлор-7-метилхінолін-6-іл)етан-1-аміну
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(4-хлор-7-метилхінолін-6-іл)етил)карбамат. PX-МС A: $t_R=0,43$ хвил.; $[M+H]^+ = 221,04$.
- 40 A.1.58.2. Трет-бутил (2-(4-хлор-7-метилхінолін-6-іл)етил)карбамат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-4-хлор-7-метилхінолін. PX-МС A: $t_R=0,78$ хвил.; $[M+H]^+ = 321,05$.
- 45 A.1.59. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-8-метилхінолін-6-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(7-хлор-8-метилхінолін-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: $t_R=0,76$ хвил.; $[M+H]^+ = 333,01$.
- A.1.59.1. Гідрохлорид 2-(7-хлор-8-метилхінолін-6-іл)етан-1-аміну
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(7-хлор-8-метилхінолін-6-іл)етил)карбамат. PX-МС A: $t_R=0,44$ хвил.; $[M+H]^+ = 221,06$.
- 50 A.1.59.2. Трет-бутил (2-(7-хлор-8-метилхінолін-6-іл)етил)карбамат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-7-хлор-8-метилхінолін. PX-МС A: $t_R=0,79$ хвил.; $[M+H]^+ = 321,05$.
- 55 A.1.60. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-8-фторхінолін-6-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(7-хлор-8-фторхінолін-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС A: $t_R=0,82$ хвил.; $[M+H]^+ = 336,96$.
- 60 A.1.60.1. Гідрохлорид 2-(7-хлор-8-фторхінолін-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(7-хлор-8-фторхінолін-6-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,49$ хвил.; $[M+H]^+ = 225,13$.

А.1.60.2. Трет-бутил (2-(7-хлор-8-фторхінолін-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 6-бром-7-хлор-8-фторхінолін. РХ-МС А: $t_R=0,86$ хвил.; $[M+H]^+ = 325,08$.

А.1.61. 6-Хлор-N-(2-(7-фторізохінолін-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(7-фторізохінолін-6-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,56$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,03$.

А.1.61.1. Гідрохлорид 2-(7-фторізохінолін-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(7-фторізохінолін-6-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,23$ хвил.; $[M+H]^+ = 191,22$.

А.1.61.2. Трет-бутил (2-(7-фторізохінолін-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 6-бром-7-фторізохінолін. РХ-МС А: $t_R=0,60$ хвил.; $[M+H]^+ = 291,15$.

А.1.62. 6-Хлор-N-(2-(6-фторізохінолін-7-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-фторізохінолін-7-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,55$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,04$.

А.1.62.1. Гідрохлорид 2-(6-фторізохінолін-7-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-фторізохінолін-7-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,21$ хвил.; $[M+H]^+ = 191,18$.

А.1.62.2. Трет-бутил (2-(6-фторізохінолін-7-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 7-бром-6-фторізохінолін. РХ-МС А: $t_R=0,60$ хвил.; $[M+H]^+ = 291,12$.

А.1.63. 6-Хлор-N-(2-(8-метилхінолін-7-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(8-метилхінолін-7-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,57$ хвил.; $[M+H]^+ = 299,08$.

А.1.63.1. Гідрохлорид 2-(8-метилхінолін-7-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(8-метилхінолін-7-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,28$ хвил.; $[M+H]^+ = 187,27$.

А.1.63.2. Трет-бутил (2-(8-метилхінолін-7-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 7-бром-8-метилхінолін. РХ-МС А: $t_R=0,60$ хвил.; $[M+H]^+ = 287,17$.

А.1.64. 6-Хлор-N-(2-(4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи 2-(4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-іл)етан-1-амін. РХ-МС А: $t_R=0,98$ хвил.; $[M+H]^+ = 353,95$.

А.1.64.1. 2-(4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.4.1., використовуючи 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-карбальдегід. РХ-МС А: $t_R=0,63$ хвил.; $[M+H]^+ = 242,02$.

А.1.64.2. 4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-карбальдегід

До охолодженого (0 °С) розчину 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофурану (1,482 г, 7,48 ммоль) у безводн. ДХМ (15 мл) краплями додають хлорид олова(IV) (1,75 мл, 15,00 ммоль), та суміш додатково перемішують при 0 °С у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. Потім додають дихлорметилметиловий ефір (0,828 мл, 8,97 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 3 год. Це формілювання приводить до утворення цільового 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-карбальдегіду та ізомерного 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-3-карбальдегіду. Отриману у результаті РС потім виливають на суміш лід-вода (50 мл) та додають 1 М водн. HCl (20 мл). Шари розділяють та водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від суміші гептан/ДХМ = 7/3 до суміші гептан/ДХМ = 3/7) забезпечує одержання 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-карбальдегіду у вигляді безбарвної твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0,87$

хвил.; $[M+H]^+ = 227,06$.

A.1.64.3. 4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран

До розчину 2,3-дифтор-6-гідрокси-5-метоксибензальдегіду (5,35 г, 28,40 ммоль) у безводн. ДМФА (25 мл) при КТ послідовно додають етил 2-бромпропаноат (3,69 мл, 28,40 ммоль), карбонат калію (4,127 г, 29,90 ммоль) та йодид калію (236 мг, 1,42 ммоль). РС нагрівають до 80 °C у атмосфері азоту впродовж 1 год. РС потім дають охолотитися до КТ. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають водою, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням етил 2-(3,4-дифтор-2-форміл-6-метоксифеноксипропаноату у вигляді жовтої твердої речовини (5,66 г, 69 %). РХ-МС А: t_R=0,88 хвил.; $[M+H]^+ = 289,13$.

До розчину етил 2-(3,4-дифтор-2-форміл-6-метоксифеноксипропаноату (5,66 г, 17,30 ммоль) у MeOH (90 мл) та воді (23 мл) при КТ додають 1 М водн. NaOH (19,0 мл, 19,0 ммоль), та РС нагрівають до 50 °C у атмосфері азоту впродовж 3 год. РС потім дають охолотитися до КТ та обробляють 1 М водн. HCl (19,0 мл). MeOH видаляють при зниженому тиску та решту водної суміші два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають водою, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(3,4-дифтор-2-форміл-6-метоксифеноксипропанової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (6,05 г, кількісний). РХ-МС А: t_R=0,72 хвил.; $[M+H]^+ = 261,12$.

Суміш 2-(3,4-дифтор-2-форміл-6-метоксифеноксипропанової кислоти (6,05 г, 17,30 ммоль) у ангідриді оцтової кислоти (19,80 мл, 209,00 ммоль) при КТ обробляють ацетатом натрію (4,12 г, 50,20 ммоль) та потім нагрівають у посудині із зворотним холодильником (150 °C) у атмосфері азоту впродовж 16 год. РС дають охолотитися до КТ, розбавляють толуолом (35 мл) та обробляють 1 М водн. NaOH (60 мл). Після перемішування при КТ впродовж 1 год., РС розбавляють водою та два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари послідовно промивають водою та сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=8/2) забезпечує одержання 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофурану у вигляді безбарвного масла (1,482 г, 43 %). РХ-МС А: t_R=0,91 хвил.; без іонізації.

A.1.64.4. 2,3-Дифтор-6-гідрокси-5-метоксибензальдегід

До охолодженого (-78 °C) розчину 2,3-дифтор-5,6-диметоксибензальдегіду (4,72 г, 21,70 ммоль) у безводн. ДХМ (50 мл) краплями додають розчин трихлориду бору (1 М у ДХМ, 23,90 мл, 23,90 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 15 год. РС потім охолоджують до 0 °C, обробляють краплями водою (40 мл), та додатково перемішують при КТ впродовж 1,5 год. Додають воду та ДХМ та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2,3-дифтор-6-гідрокси-5-метоксибензальдегіду у вигляді жовтої твердої речовини (4,38 г, кількісний). РХ-МС А: t_R=0,74 хвил.; без іонізації.

A.1.64.5. 2,3-Дифтор-5,6-диметоксибензальдегід

До охолодженого (-78 °C) розчину 1,2-дифтор-4,5-диметоксибензолу (4,00 г, 23,00 ммоль) у безводн. ТГФ (80 мл) додають розчин BuLi (2,5 М у гексанах, 10,10 мл, 25,25 ммоль), та РС додатково перемішують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 1 год. До раніше отриманої суміші потім додають безводн. ДМФА (2,67 мл, 34,50 ммоль) та перемішування при -78 °C продовжують впродовж 1 год. РС потім обробляють краплями насич. водн. NH₄Cl (50 мл) та дають нагрітися до КТ. Потім додають воду (50 мл) та EtOAc (100 мл) та шари розділяють. Водн. шар додатково екстрагують за допомогою EtOAc (100 мл) та об'єднані органічні шари промивають водою, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2,3-дифтор-5,6-диметоксибензальдегіду у вигляді жовтої твердої речовини (4,72 г, кількісний). РХ-МС А: t_R=0,77 хвил.; $[M+H]^+ = 203,08$.

A.1.65. 6-Хлор-N-(2-(4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тіофен-6-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тіофен-6-іл)етан-1-амін. РХ-МС А: t_R=0,98 хвил.; $[M+H]^+ = 352,07$.

A.1.65.1. 2-(4-Фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тіофен-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тіофен-6-карбальдегід. РХ-МС А: t_R=0,63 хвил.; $[M+H]^+ = 240,12$.

A.1.65.2. 4-Фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тіофен-6-карбальдегід

До охолодженого (0 °C) розчину 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тіофену (3,75 г, 19,10 ммоль) у безводн. ДХМ (45 мл) краплями додають хлорид олова(IV) (4,47 мл, 38,20 ммоль), та

суміш додатково перемішують при 0 °С у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. Потім додають дихлорметилметиловий ефір (2,12 мл, 22,90 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Це формілювання приводить до утворення цільового 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[*b*]тіофен-6-карбальдегіду та ізомерного 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[*b*]тіофен-3-карбальдегіду (співвідношення 1:1). Отриману у результаті РС потім виливають на суміш лід-вода (200 мл) та додають 1 М водн. HCl (50 мл). Шари розділяють та водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від суміші гептан/ДХМ = 4/1 до суміші гептан/ДХМ = 3/7) забезпечує одержання 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[*b*]тіофен-6-карбальдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0,91$ хвил.; $[M+H]^+ = 225,11$.

А.1.65.3. 4-Фтор-7-метокси-2-метилбензо[*b*]тіофен

До розчину 5-фтор-2-метоксибензолтіолу (4,77 г, 30,20 ммоль) у безводн. ацетоні (50 мл) послідовно додають карбонат калію (5,472 г, 39,20 ммоль) та 2,3-дихлорпроп-1-ен (2,84 мл, 30,20 ммоль). РС нагрівають у посудині із зворотним холодильником (60 °С) у атмосфері азоту впродовж 2 год. РС потім дають охолотитися до КТ та концентрують при зниженому тиску. Додають EtOAc (100 мл) та воду (100 мл) та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням (2-хлораліл)(5-фтор-2-метоксифеніл)сульфату у вигляді блідо-жовтого масла (8,00 г, кількісний). РХ-МС А: $t_R=0,93$ хвил.; без іонізації.

Розчин отриманого вище сирого (2-хлораліл)(5-фтор-2-метокси-феніл)сульфату (8,00 г, 30,20 ммоль) у N,N-діетиланіліні (90 мл) нагрівають до 185 °С у атмосфері азоту впродовж 48 год. Отриманій у результаті РС потім дають охолотитися до КТ, розбавляють за допомогою EtOAc (300 мл) та промивають 1 М водн. HCl (4 × 150 мл). Органічний шар потім сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від суміші гептан/EtOAc=19/1 до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[*b*]тіофену у вигляді жовтого масла (3,75 г, 63 %). РХ-МС А: $t_R=0,94$ хвил.; без іонізації.

А.1.66. 6-Хлор-N-(2-(хроман-7-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(хроман-7-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,87$ хвил.; $[M+H]^+ = 290,01$.

А.1.66.1. Гідрохлорид 2-(хроман-7-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(хроман-7-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,50$ хвил.; $[M+H]^+ = 178,31$.

А.1.66.2. Трет-бутил (2-(хроман-7-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 7-бромхроман. РХ-МС А: $t_R=0,90$ хвил.; без іонізації.

А.1.67. 6-Хлор-N-(2-(8-метокси-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]діоксепін-7-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи 2-(8-метокси-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]діоксепін-7-іл)етан-1-амін. РХ-МС А: $t_R=0,85$ хвил.; $[M+H]^+ = 336,13$.

А.1.67.1. 2-(8-Метокси-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]діоксепін-7-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.4.1., використовуючи 8-метокси-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]діоксепін-7-карбальдегід. РХ-МС А: $t_R=0,49$ хвил.; $[M+H]^+ = 223,97$.

А.1.68. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи 2-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін. РХ-МС С: $t_R=0,68$ хвил.; $[M+H]^+ = 292,11$.

А.1.68.1. 2-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.4.1., використовуючи 2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-карбальдегід. РХ-МС С: $t_R=0,35$ хвил.; $[M+H]^+ = 180,29$.

А.1.69. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи 2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін. РХ-МС В:

$t_R=0,92$ хвил.; $[M+H]^+ = 321,97$.

A.1.69.1. 2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегід. PX-МС В:

$t_R=0,50$ хвил.; $[M+H]^+ = 210,32$.

A.1.70. 6-Хлор-N-(2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(7-етокси-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін. PX-МС В:

$t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 336,10$.

A.1.70.1. 2-(7-Етокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 7-етокси-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегід. PX-МС В:

$t_R=0,54$ хвил.; $[M+H]^+ = 223,94$.

A.1.70.2. 7-Етокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегід

Розчин 7-гідрокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегіду (730 мг, 4,05 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ обробляють карбонатом цезію (1,584 г, 4,86 ммоль) та йодетаном (0,358 мл, 4,46 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 15 год. Додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім два рази промивають водою, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/ $EtOAc=4/1$) забезпечує одержання 7-етокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегіду у вигляді жовтої твердої речовини (800 мг, 95 %). PX-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; $[M+H]^+ = 209,19$.

A.1.70.3. 7-Гідрокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегід

Суспензію хлориду алюмінію (2,372 г, 17,60 ммоль) у безводн. ДХМ (25 мл) при КТ обробляють розчином 7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегіду (1,000 г, 4,89 ммоль) у безводн. ДХМ (20 мл), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 2 год. Потім додають 1 М водн. HCl та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари потім сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 7-гідрокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегіду у вигляді бежевої твердої речовини (730 мг, 83 %). PX-МС В: $t_R=0,74$ хвил.; $[M+H]^+ = 181,25$.

A.1.71. 6-Хлор-N-(2-(7-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін. PX-МС А:

$t_R=0,85$ хвил.; $[M+H]^+ = 305,95$.

A.1.71.1. 2-(7-Метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 7-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегід. PX-МС А:

$t_R=0,50$ хвил.; $[M+H]^+ = 194,22$.

A.1.72. 6-Хлор-N-(2-(7-(метилтіо)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(7-(метилтіо)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін. PX-МС А:

$t_R=0,88$ хвил.; $[M+H]^+ = 337,97$.

A.1.72.1. 2-(7-(Метилтіо)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 7-(метилтіо)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегід. PX-МС А:

$t_R=0,52$ хвил.; $[M+H]^+ = 226,01$.

A.1.73. 6-Хлор-N-(2-(8-хлор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(8-хлор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін. PX-МС В:

$t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 326,04$.

A.1.73.1. 2-(8-Хлор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 8-хлор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегід. PX-МС В:

$t_R=0,51$ хвил.; $[M+H]^+ = 214,13$.

A.1.74. 6-Хлор-N-(2-(8-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(8-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін. PX-МС В:

$t_R=0,94$ хвил.; $[M+H]^+ = 306,00$.

A.1.74.1. 2-(8-Метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.4.1., використовуючи 8-метил-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-карбальдегід. РХ-МС В: $t_R=0,50$ хвил.; $[M+H]^+ = 194,27$.

А.1.74.2. 8-Метил-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-карбальдегід

Суміш 8-бром-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-карбальдегіду (2,00 г, 7,82 ммоль) та Cs_2CO_3 (7,718 г, 23,50 ммоль) у ДМФА (18 мл) дегазують азотом. Потім додають $Pd(PPh_3)_4$ (903 мг, 0,78 ммоль) та 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (1,021 г, 8,13 ммоль), та суміш знову дегазують азотом. РС потім нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, та розбавляють за допомогою Et_2O та води. Шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=7/3$) забезпечує одержання 8-метил-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-карбальдегіду у вигляді безбарвного масла (1,120 г, 80 %). РХ-МС В: $t_R=0,81$ хвил.; $[M+H]^+ = 179,25$.

А.1.75. 6-Хлор-N-(2-(8-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(8-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=0,91$ хвил.; $[M+H]^+ = 310,10$.

А.1.75.1. Гідрохлорид 2-(8-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(8-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,49$ хвил.; $[M+H]^+ = 198,13$.

А.1.75.2. Трет-бутил (2-(8-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 7-бром-5-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин. РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; без іонізації.

А.1.75.3. 7-Бром-5-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин

До розчину 5-бром-3-фторбензол-1,2-діолу (500 мг, 2,29 ммоль) у безводн. ДМФА (7 мл) при КТ додають карбонат калію (634 мг, 4,59 ммоль) та 1,2-диброметан (0,242 мл, 2,75 ммоль), та РС нагрівають до 100 °С впродовж 2 год. РС потім дають охолотитися до КТ, додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають водою, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 7-бром-5-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксину у вигляді безбарвної твердої речовини (323 мг, 61 %). РХ-МС В: $t_R=0,96$ хвил.; без іонізації.

А.1.76. 7-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-карбонітрил

Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(7-ціано-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамат (900 мг, 2,16 ммоль) обробляють 4 М HCl у діоксані (10 мл, 40,00 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 5 год. РС потім концентрують при зниженому тиску та залишок розподіляють між ДХМ та насич. водн. $NaHCO_3$. Водний шар екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до $EtOAc$) забезпечує одержання 7-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини (630 мг, 92 %). РХ-МС В: $t_R=0,88$ хвил.; $[M+H]^+ = 317,08$.

А.1.76.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(7-ціано-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамат

Охолоджений (15 °С) розчин трет-бутил (2-(7-ціано-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату (690 мг, 2,27 ммоль) у безводн. діоксані (22 мл) обробляють порціями гідриду натрію (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 363 мг, 9,07 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. До отриманої у результаті охолодженої (15 °С) суміші потім додають 4,6-дихлорпіримідин (844 мг, 5,67 ммоль) та нагрівання при 90 °С продовжують впродовж 6 год. Додають воду та $EtOAc$ та шари розділяють. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=1/1$) забезпечує одержання трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(7-ціано-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)-карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (900 мг, 95 %). РХ-МС В: $t_R=1,15$ хвил.; $[M+H]^+ = 417,04$.

А.1.76.2. Трет-бутил (2-(7-ціано-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 7-бром-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-карбонітрил. РХ-МС В:

$t_R=0,92$ хвил.; $[M+H]^+ = 305,11$.

A.1.76.3. 7-Бром-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбонітрил

Ретельно перемішувану суспензію 7-бром-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегіду (1,00 г, 4,11 ммоль) та азиду натрію (401 мг, 6,17 ммоль) у безводн. MeCN (10 мл) при КТ обробляють розчином трифторметансульфонової кислоти (1,11 мл, 12,30 ммоль) у безводн. MeCN (5 мл). PC додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 0,5 год. Потім додають воду та суміш фільтрують. Зібрану тверду речовину промивають водою та потім розчиняють у EtOAc. Органічний шар сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 7-бром-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбонітрилу у вигляді біло-жовтої твердої речовини (920 мг, 93 %). PX-МС В: $t_R=0,89$ хвил.; без іонізації.

A.1.77. 6-Хлор-N-(2-(хроман-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(хроман-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС В: $t_R=0,94$ хвил.; $[M+H]^+ = 289,90$.

A.1.77.1. Гідрохлорид 2-(хроман-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(хроман-6-іл)етил)карбамат. PX-МС В: $t_R=0,49$ хвил.; $[M+H]^+ = 178,26$.

A.1.77.2. Трет-бутил (2-(хроман-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бромхроман. PX-МС В: $t_R=0,98$ хвил.; $[M+H]^+ = 278,16$.

A.1.78. 6-Хлор-N-(2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)-етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)етан-1-амін. PX-МС А: $t_R=0,98$ хвил.; $[M+H]^+ = 318,06$.

A.1.78.1. 2-(3-Метокси-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 3-метокси-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбальдегід. PX-МС А: $t_R=0,63$ хвил.; $[M+H]^+ = 206,18$.

A.1.79. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС В: $t_R=0,61$ хвил.; $[M+H]^+ = 319,09$.

A.1.79.1. Гідрохлорид 2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)етил)карбамат. PX-МС В: $t_R=0,32$ хвил.; $[M+H]^+ = 207,42$.

A.1.79.2. Трет-бутил (2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)-етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін. PX-МС В: $t_R=0,64$ хвил.; $[M+H]^+ = 307,15$.

A.1.80. N-(2-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)-6-хлорпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-амін. PX-МС В: $t_R=0,90$ хвил.; $[M+H]^+ = 278,19$.

A.1.80.1. 2-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи бензо[d][1,3]діоксол-5-карбальдегід. PX-МС В: $t_R=0,43$ хвил.; $[M+H]^+ = 166,13$.

A.1.81. 6-Хлор-N-(2-(6-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(6-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-амін. PX-МС В: $t_R=0,93$ хвил.; $[M+H]^+ = 308,15$.

A.1.81.1. 2-(6-Метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.4.1., використовуючи 6-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-карбальдегід. PX-МС В: $t_R=0,49$ хвил.; $[M+H]^+ = 196,29$.

A.1.82. 6-Хлор-N-(2-(6-(дифторметокси)бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи 2-(6-(дифторметокси)-бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-амін. PX-МС А:

$t_R=0,87$ хвил.; $[M+H]^+ = 343,95$.

А.1.82.1. 2-(6-(Дифторметокси)бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.4.1., використовуючи 6-(дифторметокси)-бензо[d][1,3]діоксол-5-карбальдегід. РХ-МС А:

5 $t_R=0,52$ хвил.; $[M+H]^+ = 232,04$.

А.1.83. 6-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)бензо[d][1,3]діоксол-5-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.76., використовуючи трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(6-ціанобензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,79$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,02$.

10 А.1.83.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(6-ціано-бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.76.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-ціанобензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=1,01$ хвил.; $[M+H]^+ = 403,02$.

15 А.1.83.2. Трет-бутил (2-(6-ціанобензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.2.2., використовуючи 6-бромбензо[d][1,3]діоксол-5-карбонітрил. РХ-МС А: $t_R=0,84$ хвил.; $[M+H]^+ = 291,08$.

А.1.84. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

20 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=0,98$ хвил.; $[M+H]^+ = 291,98$.

А.1.84.1. Гідрохлорид 2-(2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

25 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,54$ хвил.; $[M+H]^+ = 180,12$.

А.1.84.2. Трет-бутил (2-(2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

30 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 5-бром-2,3-дигідробензо[b]тіофен. РХ-МС В: $t_R=1,01$ хвил.; $[M+H]^+ = 280,14$.

А.1.85. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 274,03$.

35 А.1.85.1. Гідрохлорид 2-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,45$ хвил.; без іонізації.

А.1.85.2. Трет-бутил (2-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)етил)карбамат

40 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 5-бром-2,3-дигідро-1Н-інден. РХ-МС В: $t_R=1,09$ хвил.; $[M+H]^+ = 262,13$.

А.1.86. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)етил)піримідин-4-амін

45 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=0,92$ хвил.; $[M+H]^+ = 276,28$.

А.1.86.1. Гідрохлорид 2-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,45$ хвил.; $[M+H]^+ = 164,07$.

50 А.1.86.2. Трет-бутил (2-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 6-бром-2,3-дигідробензофуран. РХ-МС В: $t_R=0,99$ хвил.; $[M+H]^+ = 264,10$.

А.1.87. 6-Хлор-N-(2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил)піримідин-4-амін

55 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=0,89$ хвил.; $[M+H]^+ = 276,06$.

А.1.87.1. Гідрохлорид 2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етан-1-аміну

60 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В:

$t_R=0,46$ хвил.; $[M+H]^+ = 164,08$.

A.1.87.2. Трет-бутил (2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 5-бром-2,3-дигідробензофуран. РХ-МС В: $t_R=0,95$ хвил.; без іонізації.

5 A.1.88. 6-Хлор-N-(2-(1,3-дигідробензофуран-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(1,3-дигідробензофуран-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: $t_R=0,85$ хвил.; $[M+H]^+ = 276,01$.

A.1.88.1. Гідрохлорид 2-(1,3-дигідробензофуран-5-іл)етан-1-аміну

10 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(1,3-дигідробензофуран-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: $t_R=0,41$ хвил.; $[M+H]^+ = 164,08$.

A.1.88.2. Трет-бутил (2-(1,3-дигідробензофуран-5-іл)етил)карбамат

15 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 5-бром-1,3-дигідробензофуран. РХ-МС В: $t_R=0,89$ хвил.; без іонізації.

A.1.89. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,95$ хвил.; $[M+H]^+ = 347,99$.

20 A.1.89.1. Гідрохлорид 2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,59$ хвил.; $[M+H]^+ = 236,00$.

A.1.89.2. Трет-бутил (2-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-етил)карбамат

25 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 5-бром-6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол. РХ-МС А: $t_R=0,98$ хвил.; без іонізації.

A.1.90. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-іл)-етил)піримідин-4-амін

30 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,82$ хвил.; $[M+H]^+ = 324,97$.

A.1.90.1. Гідрохлорид 2-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-іл)етан-1-аміну

35 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,45$ хвил.; $[M+H]^+ = 213,12$.

A.1.90.2. Трет-бутил (2-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 7-бром-6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин. РХ-МС А: $t_R=0,85$ хвил.; $[M+H]^+ = 313,05$.

40 A.1.91. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)етан-1-аміну. РХ-МС А: $t_R=0,85$ хвил.; $[M+H]^+ = 323,04$.

45 A.1.91.1. Гідрохлорид 2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: $t_R=0,49$ хвил.; $[M+H]^+ = 211,15$.

50 A.1.91.2. трет-Бутил (2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин. РХ-МС А: $t_R=0,89$ хвил.; $[M+H]^+ = 311,16$.

55 A.1.91.3. 6-Бром-7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин

До охолодженої (0 °С) суспензії гідриду натрію (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 194 мг, 4,84 ммоль) у безводн. ДМФА (15 мл) додають розчин 6-бром-7-фтор-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазину (1,00 г, 3,72 ммоль) у безводн. ДМФА (10 мл). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 15 хвил., та потім додають йодметан (0,937 мл, 14,90 ммоль). РС перемішують при 0 °С впродовж 15 хвил., та потім при КТ впродовж ночі. Додають воду та Et₂O та шари

розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають водою, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/ДХМ = 1/1) забезпечує одержання 6-бром-7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазину у вигляді жовтого масла (311 мг, 34 %). РХ-МС А: t_R=0,89 хвил.; без іонізації.

А.1.92. 6-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-метокси-1-метил-3,4-дигідрохінолін-2(1Н)-он

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 6-(2-аміноетил)-7-метокси-1-метил-3,4-дигідрохінолін-2(1Н)-ону. РХ-МС А: t_R=0,81 хвил.; [M+H]⁺ = 346,94.

А.1.92.1. Гідрохлорид 6-(2-аміноетил)-7-метокси-1-метил-3,4-дигідро-хінолін-2(1Н)-ону

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: t_R=0,47 хвил.; [M+H]⁺ = 235,11.

А.1.92.2. Трет-бутил (2-(7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 6-бром-7-метокси-1-метил-3,4-дигідрохінолін-2(1Н)-он. РХ-МС А: t_R=0,84 хвил.; [M+H]⁺ = 335,10.

А.1.93. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)етан-1-аміну.

А.1.93.1. Гідрохлорид 2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)-етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)етил)карбамат. РХ-МС А: t_R=0,52 хвил.; [M+H]⁺ = 209,26.

А.1.93.2. Трет-бутил (2-(7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)-етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 6-бром-7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін. РХ-МС А: t_R=0,89 хвил.; [M+H]⁺ = 309,19.

А.1.93.3. 6-Бром-7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.91.3., використовуючи 6-бром-7-фтор-1,2,3,4-тетрагідрохінолін.

А.1.94. 6-Хлор-N-(2-(6-метилбензо[б]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(6-метилбензо[б]тіофен-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В: t_R=1,02 хвил.; [M+H]⁺ = 304,11.

А.1.94.1. Гідрохлорид 2-(6-метилбензо[б]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(6-метилбензо[б]тіофен-5-іл)етил)карбамат. РХ-МС В: t_R=0,58 хвил.; [M+H]⁺ = 192,18.

А.1.94.2. Трет-бутил (2-(6-метилбензо[б]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.2., використовуючи 5-бром-6-метилбензо[б]тіофен. РХ-МС В: t_R=1,06 хвил.; без іонізації.

А.1.94.3. 5-Бром-6-метилбензо[б]тіофен

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.31.3., використовуючи 5-бром-6-метилбензо[б]тіофен-2-карбонову кислоту. РХ-МС В: t_R=1,04 хвил.; без іонізації.

А.1.94.4. 5-Бром-6-метилбензо[б]тіофен-2-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.31.4., використовуючи метил 5-бром-6-метилбензо[б]тіофен-2-карбоксилат. РХ-МС В: t_R=0,93 хвил.; без іонізації.

А.1.94.5. Метил 5-бром-6-метилбензо[б]тіофен-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.31.5., використовуючи 5-бром-2-фтор-4-метилбензальдегід. РХ-МС В: t_R=1,08 хвил.; без іонізації.

А.1.95. 6-Хлор-N-(2-(4-метилбензо[б]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для А.1.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(4-метилбензо[б]тіофен-5-іл)етан-1-аміну. РХ-МС В:

$t_R=1,01$ хвил.; $[M+H]^+ = 304,11$.

A.1.95.1. Гідрохлорид 2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат. PX-МС В:

5 $t_R=0,59$ хвил.; $[M+H]^+ = 192,29$.

A.1.95.2. Трет-бутил (2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 4-метилбензо[b]тіофен-5-іл трифторметансульфонат. PX-МС В:

$t_R=1,05$ хвил.; без іонізації.

10 A.1.95.3. 4-Метилбензо[b]тіофен-5-іл трифторметансульфонат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.20.3., використовуючи 4-метилбензо[b]тіофен-5-ол. PX-МС В: $t_R=1,09$ хвил.; без іонізації.

A.1.95.4. 4-Метилбензо[b]тіофен-5-ол

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.4., використовуючи 5-(метоксиметокси)-4-метилбензо[b]тіофен. PX-МС В: $t_R=0,82$ хвил.; без іонізації.

A.1.95.5. 5-(Метоксиметокси)-4-метилбензо[b]тіофен

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.5., використовуючи 4-бром-5-(метоксиметокси)бензо[b]тіофен. PX-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 209,19$.

20

A.1.95.6. 4-Бром-5-(метоксиметокси)бензо[b]тіофен

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.6., використовуючи 4-бромбензо[b]тіофен-5-ол. PX-МС В: $t_R=1,00$ хвил.; без іонізації.

A.1.95.7. 4-Бромбензо[b]тіофен-5-ол

25

Охолоджений (0 °C) розчин бензо[b]тіофен-5-олу (3,00 г, 19,40 ммоль) та діізопропіламіну (0,272 мл, 1,94 ммоль) у безводн. ДХМ (60 мл) обробляють краплями розчином N-бромсукциніміду (3,621 г, 20,30 ммоль) у безводн. ДХМ (135 мл). РС додатково перемішують при 0 °C впродовж 2 год. Додають воду та шари розділяють. Органічний шар потім послідовно промивають насич. водн. NaHCO_3 та сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $\text{EtOAc}=1/1$) забезпечує одержання 4-бромбензо[b]тіофен-5-олу у вигляді помаранчевої твердої речовини (3,13 г, 71 %). PX-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; без іонізації.

30

A.1.96. 6-Хлор-N-(2-(5-метоксибензо[b]тіофен-6-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(5-метоксибензо[b]тіофен-6-іл)етан-1-аміну. PX-МС В: $t_R=1,03$ хвил.; $[M+H]^+ = 320,13$.

35

A.1.96.1. Гідрохлорид 2-(5-метоксибензо[b]тіофен-6-іл)етан-1-аміну

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(5-метоксибензо[b]тіофен-6-іл)етил)карбамат. PX-МС В:

40

$t_R=0,57$ хвил.; $[M+H]^+ = 208,15$.

A.1.96.2. Трет-бутил (2-(5-метоксибензо[b]тіофен-6-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен. PX-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 308,20$.

45

A.1.96.3. 6-Бром-5-метоксибензо[b]тіофен

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.31.3., використовуючи 6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонову кислоту. PX-МС В:

$t_R=0,98$ хвил.; без іонізації.

A.1.96.4. 6-Бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

50

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.31.4., використовуючи метил 6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилат. PX-МС В:

$t_R=0,87$ хвил.; без іонізації.

A.1.96.5. Метил 6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.31.5., використовуючи 4-бром-2-фтор-5-метоксибензальдегід. PX-МС В: $t_R=1,03$ хвил.; без іонізації.

55

A.1.97. 6-Хлор-N-(2-(3-етокси-1-фторнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(3-етокси-1-фторнафталін-2-іл)етан-1-аміну. PX-МС В:

60

$t_R=1,12$ хвил.; $[M+H]^+ = 346,19$.

A.1.97.1. Гідрохлорид 2-(3-етокси-1-фторнафталін-2-іл)етан-1-аміну
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-етокси-1-фторнафталін-2-іл)етил)карбамат. PX-МС В: $t_R=0,71$ хвил.; $[M+H]^+ = 234,26$.

5 A.1.97.2. Трет-бутил (2-(3-етокси-1-фторнафталін-2-іл)етил)карбамат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 3-етокси-1-фторнафталін-2-іл трифторметансульфонат. PX-МС В: $t_R=1,13$ хвил.; $[M+H]^+ = 334,23$.

10 A.1.97.3. 3-Етокс-1-фторнафталін-2-іл трифторметансульфонат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.3.3., використовуючи 3-етокси-1-фторнафталін-2-ол. PX-МС В: $t_R=1,13$ хвил.; без іонізації.

A.1.97.4. 3-Етокс-1-фторнафталін-2-ол
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.4., використовуючи 3-етокси-1-фтор-2-(метоксиметокси)нафталін. PX-МС В: $t_R=0,91$ хвил.; без іонізації.

15 A.1.97.5. 3-Етокс-1-фтор-2-(метоксиметокси)нафталін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.20.5., використовуючи 1-бром-3-етокси-2-(метоксиметокси)нафталін. PX-МС В: $t_R=1,01$ хвил.; $[M+H]^+ = 251,23$.

20 A.1.97.6. 1-Бром-3-етокси-2-(метоксиметокси)нафталін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.21.5., використовуючи 2-етокси-3-(метоксиметокси)-нафталін. PX-МС В: $t_R=1,07$ хвил.; без іонізації. 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 8,02-8,05 (m, 1 H), 7,85-7,87 (m, 1 H), 7,49-7,51 (m, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 4,21 (q, J=6,9 Гц, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 1,44 (t, J=6,9 Гц, 3 H).

25 A.1.97.7. 2-Етокс-3-(метоксиметокси)нафталін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.6., використовуючи 2-гідрокси-3-етоксинафталін. PX-МС В: $t_R=0,96$ хвил.; $[M+H]^+ = 233,37$.

A.1.98. 6-Хлор-N-(2-(3-етокси-1-метилнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1., використовуючи гідрохлорид 2-(3-етокси-1-метилнафталін-2-іл)етан-1-аміну. PX-МС В: $t_R=1,10$ хвил.; $[M+H]^+ = 342,31$.

A.1.98.1. Гідрохлорид 2-(3-етокси-1-метилнафталін-2-іл)етан-1-аміну
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.1., використовуючи трет-бутил (2-(3-етокси-1-метилнафталін-2-іл)етил)карбамат. PX-МС В: $t_R=0,72$ хвил.; $[M+H]^+ = 230,42$.

35 A.1.98.2. Трет-бутил (2-(3-етокси-1-метилнафталін-2-іл)етил)карбамат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.1.2., використовуючи 3-етокси-1-метилнафталін-2-іл трифторметансульфонат. PX-МС В: $t_R=1,14$ хвил.; $[M+H]^+ = 330,31$.

40 A.1.98.3. 3-Етокс-1-метилнафталін-2-іл трифторметансульфонат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.3.3., використовуючи 3-етокси-1-метилнафталін-2-ол. PX-МС В: $t_R=1,16$ хвил.; $[M+H]^+ = 335,07$.

45 A.1.98.4. 3-Етокс-1-метилнафталін-2-ол
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.19.4., використовуючи 3-етокси-1-метил-2-(метоксиметокси)нафталін. PX-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 202,3$.

A.1.98.5. 3-Етокс-1-метил-2-(метоксиметокси)нафталін
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною вище для A.1.20.5., використовуючи 1-бром-3-етокси-2-(метоксиметокси)нафталін (A.1.97.6.). PX-МС В: $t_R=1,07$ хвил.; $[M+H]^+ = 247,34$.

50 A.1.99. 6-Хлор-N-(2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін
До розчину гідрохлориду 2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (3,970 г, 17,10 ммоль) у 2-пропанолі (170 мл) при КТ додають ТЕА (8,35 мл, 60,00 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (3,063 г, 20,60 ммоль). Суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. та потім виконують ще одне додавання 4,6-дихлорпіримідину (2,547 г, 17,10 ммоль). РС додатково нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері азоту впродовж 4 год. та дають охолотитися до КТ. Розчинник частково видаляють при зниженому тиску, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари потім промивають сольовим

розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від суміші гептан/ EtOAc =7/3 до EtOAc) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (4,96 г, 94 %). РХ-МС В: t_R =0,99 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308,12$.

5 А.1.99.1. Гідрохлорид 2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату (12,090 г, 40,00 ммоль) у ДХМ (100 мл) додають 4 М HCl у діоксані (100,0 мл, 400,0 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. РС потім концентрують при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду 2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини, яку додатково сушать у високому вакуумі (5,030 г, 54 %). РХ-МС В: t_R =0,60 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196,19$.

10 А.1.99.2. Трет-бутил (2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Суміш 5-бром-7-фторбензо[b]тіофену (10,222 г, 44,20 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (12,861 г, 48,70 ммоль) та карбонату цезію (43,237 г, 133,00 ммоль) у толуолі (120 мл) та воді (40 мл) дегазують три рази азотом. Потім додають ацетат паладію(II) (497 мг, 2,21 ммоль) та RuPhos (2,173 г, 4,42 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =7/3) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату у вигляді світло-жовтої твердої речовини (12,09 г, 93 %). РХ-МС В: t_R =1,04 хвил.; без іонізації.

20 А.1.99.3. 5-Бром-7-фторбензо[b]тіофен

Суміш сирові 5-бром-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (19,350 г, 64,50 ммоль) та оксиду міді(I) (5,033 г, 35,20 ммоль) у ДМФА (200 мл) нагрівають до 140 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et_2O . До фільтрату додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =4/1) забезпечує одержання 5-бром-7-фторбензо[b]тіофену у вигляді безбарвної твердої речовини (11,985 г, 80 %). РХ-МС В: t_R =1,02 хвил.; без іонізації.

30 А.1.99.4. 5-Бром-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

Суміш сирового метил 5-бром-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбоксилату (24,140 г, 64,50 ммоль) у ТГФ (180 мл), MeOH (23 мл) та воді (58 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (5,998 г, 250,00 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. Охолоджену (0 °C) РС потім підкисляють шляхом додавання 2 М водн. HCl та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням сирові 5-бром-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (19,350 г, кількісний). РХ-МС В: t_R =0,91 хвил.; без іонізації.

40 А.1.99.5. Метил 5-бром-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбоксилат

До охолодженої (0 °C) суміші 5-бром-2,3-дифторбензальдегіду (15,000 г, 64,50 ммоль) та карбонату калію (13,640 г, 96,70 ммоль) у ДМФА (150 мл) краплями додають метил 2-меркаптоацетат (7,28 мл, 77,40 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. РС потім обробляють водою та перемішують при КТ впродовж 15 хвил. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням сирового метил 5-бром-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбоксилату у вигляді безбарвної твердої речовини (24,140 г, кількісний). РХ-МС В: t_R =1,06 хвил.; без іонізації.

50 А.1.100. 6-Хлор-N-(2-(7-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(7-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (468 мг, 1,81 ммоль) у 2-пропанолі (20 мл) при КТ додають ТЕА (0,88 мл, 6,34 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (324 мг, 2,17 ммоль). Суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. РС дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =1/1) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини. РХ-МС В: t_R =1,04 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324,05$.

60 А.1.100.1. Гідрохлорид 2-(7-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(7-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату (568 мг, 1,77 ммоль) у ДХМ (20 мл) додають 4 М HCl у діоксані (4,5 мл, 18,0 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж ночі. PC потім концентрують при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду 2-(7-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (468 мг, кількісний).

5 PX-МС В: $t_R=0,62$ хвил.; $[M+H]^+ = 212,10$.

A.1.100.2. Трет-бутил (2-(7-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Суміш 5-бром-7-хлорбензо[b]тіофену (672 мг, 2,52 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (734 мг, 2,78 ммоль) та карбонату цезію (2,468 г, 7,57 ммоль) у толуолі (20 мл) та воді (7 мл) дегазують три рази азотом. Додають ацетат паладію(II) (28,4 мг, 0,12 ммоль) та RuPhos (124 мг, 0,25 ммоль), та отриману у результаті суміш нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ, додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (568 мг, 72 %). PX-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; без іонізації.

A.1.100.3. 5-Бром-7-хлорбензо[b]тіофен

Суміш 5-бром-7-хлорбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (1,004 г, 3,41 ммоль) та оксиду міді(II) (1,903 г, 13,30 ммоль) у ДМФА (17 мл) нагрівають до 140 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et_2O . До фільтрату додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-бром-7-хлорбензо[b]тіофену у вигляді безбарвної твердої речовини (672 мг, 80 %). PX-МС В: $t_R=1,05$ хвил.; без іонізації.

A.1.100.4. 5-Бром-7-хлорбензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

Суміш метил 5-бром-7-хлорбензо[b]тіофен-2-карбоксилату (1,137 г, 3,61 ммоль) у ТГФ (30 мл), MeOH (4 мл) та воді (10 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (259 мг, 10,80 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. Охолоджену (0 °C) PC потім підкисляють шляхом додавання 2 М водн. HCl та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням 5-бром-7-хлорбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді бежевої твердої речовини (1,003 г, 95 %). PX-МС В: $t_R=0,95$ хвил.; без іонізації.

A.1.100.5. Метил 5-бром-7-хлорбензо[b]тіофен-2-карбоксилат

До охолодженної (0 °C) суміші 5-бром-3-хлор-2-фторбензальдегіду (1,000 г, 4,13 ммоль) та карбонату калію (873 мг, 6,19 ммоль) у ДМФА (10 мл) краплями додають метил 2-меркаптоацетат (0,466 мл, 4,95 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 1,5 год. та потім при 60 °C впродовж 1 год. PC обробляють водою та перемішують при КТ впродовж 15 хвил. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням метил 5-бром-7-хлорбензо[b]тіофен-2-карбоксилату у вигляді безбарвної твердої речовини (1,137 г, 90 %). PX-МС В: $t_R=1,11$ хвил.; без іонізації.

A.1.101. 6-Хлор-N-(2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (1,985 г, 8,72 ммоль) у 2-пропанолі (40 мл) при КТ додають TEA (4,25 мл, 30,50 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (1,558 г, 10,50 ммоль). Суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері азоту впродовж 2,5 год. PC дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (2,379 г, 90 %). PX-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; $[M+H]^+ = 304,15$.

A.1.101.1. Гідрохлорид 2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату (2,882 г, 9,89 ммоль) у ДХМ (25 мл) додають 4 М HCl у діоксані (25,0 мл, 100,0 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. PC потім охолоджують на льодяній бані впродовж 15 хвил. та отриману тверду речовину відфільтровують та додатково сушать у високому вакуумі з одержанням гідрохлориду 2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (1,985 г,

88 %). PX-МС В: $t_R=0,60$ хвил.; $[M+H]^+ = 192,30$.

А.1.101.2. Трет-бутил (2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Суміш 5-бром-7-метилбензо[b]тіофену (2,360 г, 9,91 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (2,882 г, 10,90 ммоль) та карбонату цезію (9,689 г, 29,70 ммоль) у толуолі (24 мл) та воді (12 мл) дегазують три рази азотом. Потім додають ацетат паладію(II) (111 мг, 0,49 ммоль) та RuPhos (487 мг, 0,99 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)етил)-карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (2,882 г, 99 %). PX-МС В: $t_R=1,05$ хвил.; без іонізації.

А.1.101.3. 5-Бром-7-метилбензо[b]тіофен

Суміш 5-бром-7-метилбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (3,440 г, 12,70 ммоль) та оксиду міді(II) (1,812 г, 12,70 ммоль) у ДМФА (40 мл) нагрівають до 140 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et_2O . До фільтрату додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-бром-7-метилбензо[b]тіофену у вигляді прозорого масла (2,361 г, 82 %). PX-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; без іонізації.

А.1.101.4. 5-Бром-7-метилбензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

Суміш метил 5-бром-7-метилбензо[b]тіофен-2-карбоксилату (4,000 г, 13,50 ммоль) у ТГФ (60 мл), MeOH (8 мл) та воді (20 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (1,002 г, 41,80 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. Охолоджену (0 °С) РС потім підкисляють шляхом додавання 2 М водн. HCl та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням сирової 5-бром-7-метилбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (3,442 г, 94 %). PX-МС В: $t_R=0,93$ хвил.; без іонізації.

А.1.101.5. Метил 5-бром-7-метилбензо[b]тіофен-2-карбоксилат

До охолодженої (0 °С) суспензії 5-бром-2-фтор-3-метилбензальдегіду (3,000 г, 13,50 ммоль) та карбонату калію (2,865 г, 20,30 ммоль) у ДМФА (25 мл) краплями додають метил 2-меркаптоацетат (1,53 мл, 16,30 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. та потім при 60 °С впродовж 3 год. РС обробляють водою та перемішують при КТ впродовж 15 хвил. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням сирового метил 5-бром-7-метилбензо[b]тіофен-2-карбоксилату у вигляді не зовсім білої твердої речовини (4,000 г, кількісний). PX-МС В: $t_R=1,08$ хвил.; без іонізації.

А.1.102. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)-піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (0,986 г, 3,77 ммоль) у 2-пропанолі (20 мл) при КТ додають TEA (1,84 мл, 13,20 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,673 г, 4,52 ммоль). Отриману у результаті суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °С) у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. РС дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,141 г, 90 %). PX-МС В: $t_R=1,03$ хвил.; $[M+H]^+ = 337,98$.

А.1.102.1. Гідрохлорид 2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату (1,398 г, 4,28 ммоль) у ДХМ (11 мл) додають 4 М HCl у діоксані (11,0 мл, 44,0 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. РС потім концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду 2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,986 г, 88 %). PX-МС В: $t_R=0,64$ хвил.; $[M+H]^+ = 226,21$.

А.1.102.2. Трет-бутил (2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)-карбамат

Суміш 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофену (1,413 г, 5,41 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (1,573 г, 5,95 ммоль) та карбонату цезію

(5,289 г, 16,20 ммоль) у толуолі (24 мл) та воді (12 мл) дегазують три рази азотом. Додають ацетат паладію(II) (60,8 мг, 0,27 ммоль) та RuPhos (266 мг, 0,54 ммоль), та отриману у результаті суміш нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-фтор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-5-іл)етил)карбамату у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,398 г, 79 %). РХ-МС В: t_R=1,06 хвил.; [M+H]⁺ = 326,19.

А.1.102.3. 5-Бром-7-фтор-6-метоксибензо[*b*]тіофен

Суміш сирової 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (4,082 г, 12,70 ммоль) та оксиду міді(II) (1,915 г, 13,40 ммоль) у ДМФА (40 мл) нагрівають до 140 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et₂O. До фільтрату додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/1) забезпечує одержання 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[*b*]тіофену у вигляді жовтої твердої речовини (1,413 г, 42 %). РХ-МС В: t_R=1,03 хвил.; без іонізації.

А.1.102.4. 5-Бром-7-фтор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонова кислота

Суміш метил 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилату (4,066 г, 12,70 ммоль) у ТГФ (60 мл), MeOH (8 мл) та воді (20 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (0,915 г, 38,20 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. Охолоджену (0 °С) РС потім підкисляють шляхом додавання 2 М водн. HCl та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману суспензію фільтрують та відділену тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням сирової 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (4,082 г, кількісний). РХ-МС В: t_R=0,92 хвил.; без іонізації.

А.1.102.5. Метил 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилат

До охолодженої (0 °С) суспензії 5-бром-2,3-дифтор-4-метоксибензальдегіду (3,635 г, 13,70 ммоль) та карбонату калію (2,904 г, 20,60 ммоль) у ДМФА (30 мл) краплями додають метил 2-меркаптоацетат (1,55 мл, 16,50 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 1 год., та потім нагрівають до 60 °С впродовж 1,5 год. РС дають охолотитися до КТ, додають воду, та отриману у результаті суспензію перемішують при КТ впродовж 15 хвил. Після фільтрування, отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням метил 5-бром-7-фтор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилату у вигляді безбарвної твердої речовини (4,066 г, 93 %). РХ-МС В: t_R=1,08 хвил.; без іонізації.

А.1.102.6. 5-Бром-2,3-дифтор-4-метоксибензальдегід

До розчину 5-бром-2,3-дифтор-4-гідроксибензальдегіду (4,700 г, 19,10 ммоль) у безводн. ДМФА (50 мл) при КТ додають карбонат цезію (7,475 г, 22,90 ммоль) та йодметан (2,40 мл, 38,20 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-бром-2,3-дифтор-4-метоксибензальдегіду у вигляді не зовсім білої твердої речовини (3,635 г, 76 %). РХ-МС В: t_R=0,92 хвил.; без іонізації.

А.1.102.7. 5-Бром-2,3-дифтор-4-гідроксибензальдегід

Охолоджений (0 °С) розчин 2,3-дифтор-4-гідроксибензальдегіду (4,600 г, 27,90 ммоль) та діізопропіламіну (0,391 мл, 2,79 ммоль) у безводн. ДХМ (20 мл) обробляють краплями розчином N-бромсукциніміду (5,220 г, 29,30 ммоль) у безводн. ДХМ (130 мл). Отриману у результаті суміш додатково перемішують при 0 °С у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-бром-2,3-дифтор-4-гідроксибензальдегіду у вигляді бежевої твердої речовини (4,575 г, 69 %). РХ-МС В: t_R=0,77 хвил.; без іонізації.

А.1.103. 6-Хлор-N-(2-(3-хлорбензо[*b*]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(3-хлорбензо[*b*]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (0,537 г, 1,94 ммоль) у 2-пропанолі (15 мл) при КТ додають TEA (0,947 мл, 6,80 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,347 г,

2,33 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері азоту впродовж 2 год. PC дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при
 5 зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc$ =1/1) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(3-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,574 г, 91 %). PX-MC B: t_R =1,04 хвил.; $[M+H]^+$ = 324,03.

A.1.103.1. Гідрохлорид 2-(3-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(3-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату (943 мг, 2,57 ммоль) у
 10 ДХМ (15 мл) додають 4 М HCl у діоксані (6,5 мл, 26,0 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. PC потім охолоджують на льодяній бані впродовж 15 хвил. та отриману тверду речовину відфільтровують та додатково сушать у високому вакуумі з одержанням гідрохлориду 2-(3-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини (537 мг, 84 %). PX-MC B: t_R =0,63 хвил.; $[M+H]^+$ = 212,16.

15 A.1.103.2. Трет-бутил (2-(3-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Суміш 5-бром-3-хлорбензо[b]тіофену (1,275 г, 3,78 ммоль), (2-((трет-
 бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (0,957 г, 3,81 ммоль) та карбонату цезію
 (3,690 г, 11,30 ммоль) у толуолі (24 мл) та воді (12 мл) дегазують три рази азотом. Потім
 20 додають ацетат паладію(II) (42,4 мг, 0,18 ммоль) та RuPhos (185 мг, 0,37 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ, додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою $EtOAc$. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc$ =7/3) забезпечує одержання трет-бутил (2-(3-хлорбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату у вигляді
 25 світло-жовтої твердої речовини (0,943 г, 80 %). PX-MC B: t_R =1,06 хвил.; без іонізації.

A.1.103.3. 5-Бром-3-хлорбензо[b]тіофен

Суміш 5-бром-3-хлорбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (1,529 г, 3,89 ммоль) та оксиду
 міді(II) (0,278 г, 1,95 ммоль) у ДМФА (35 мл) нагрівають до 140 °C у атмосфері азоту впродовж
 30 ночі. PC дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et_2O . До фільтрату додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc$ =4/1) забезпечує одержання 5-бром-3-хлорбензо[b]тіофену у вигляді безбарвної твердої речовини (1,275 г, 96 %).
 35 PX-MC B: t_R =1,06 хвил.; без іонізації.

A.1.103.4. 5-Бром-3-хлорбензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

Розчин метил 5-бром-3-хлорбензо[b]тіофен-2-карбоксилату (1,604 г, 4,56 ммоль) у ТГФ (44
 мл), MeOH (5 мл) та воді (15 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (0,334 г, 13,70 ммоль),
 та суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. Охолоджену (0 °C) PC потім підкисляють шляхом
 40 додавання 2 М водн. HCl та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням сиров'язкої 5-бром-3-хлорбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,529 г, 82 %). PX-MC B: t_R =0,93 хвил.; без іонізації.

A.1.103.5. Метил 5-бром-3-хлорбензо[b]тіофен-2-карбоксилат

До розчину метил 3-аміно-5-бромбензо[b]тіофен-2-карбоксилату (4,000 г, 13,30 ммоль) у
 45 безводн. MeCN (70 мл) додають хлорид міді(II) (1,841 г, 13,30 ммоль), та суміш нагрівають до 45 °C у атмосфері азоту. Потім краплями додають розчин трет-бутилнітриту (1,74 мл, 14,60 ммоль) у безводн. MeCN (2 мл), та отриману у результаті суміш нагрівають при 45 °C у атмосфері азоту впродовж 1 год. PC потім дають охолотитися до КТ та концентрують досуха
 50 при зниженому тиску. Додають ДХМ, тверді речовини видаляють шляхом фільтрування та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc$ =3/1) забезпечує одержання метил 5-бром-3-хлорбензо[b]тіофен-2-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини (1,604 г, 40 %). PX-MC B: t_R =1,09 хвил.; без іонізації.

55 A.1.104. 6-Хлор-N-(2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (1,109 г, 4,79 ммоль) у 2-
 пропанолі (24 мл) при КТ додають TEA (1,67 мл, 12,00 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,856 г,
 5,74 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері
 60 азоту впродовж 1 год. PC потім дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари

промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (1,269 г, 86 %). РХ-МС В: $t_R=1,00$ хвил.; $[M+H]^+ = 308,13$.

5 А.1.104.1. Гідрохлорид 2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату (1,620 г, 5,48 ммоль) у ДХМ (27 мл) додають 4 М HCl у діоксані (8,2 мл, 32,8 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж ночі. РС потім фільтрують з одержанням гідрохлориду 2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини, яку додатково сушать у високому вакуумі (1,109 г, 87 %). РХ-МС В: $t_R=0,57$ хвил.; $[M+H]^+ = 196,07$.

10 А.1.104.2. Трет-бутил (2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамат

Суміш 4-фторбензо[b]тіофен-5-іл трифторметансульфонату (2,160 г, 7,19 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (1,987 г, 7,91 ммоль) та карбонату цезію (7,032 г, 21,60 ммоль) у толуолі (34 мл) та воді (8,5 мл) дегазують три рази азотом. Потім додають ацетат паладію(II) (80,8 мг, 0,36 ммоль) та RuPhos (353 мг, 0,71 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату у вигляді жовтого масла (1,620 г, 76 %). РХ-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; без іонізації.

20 А.1.104.3. 4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл трифторметансульфонат

Розчин 4-фторбензо[b]тіофен-5-олу (1,230 г, 7,31 ммоль) та TEA (2,65 мл, 19,00 ммоль) у безводн. ДХМ (38 мл) при КТ обробляють порціями 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)метансульфонамідом (3,167 г, 8,78 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім концентрують досуха при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 4-фторбензо[b]тіофен-5-іл трифторметансульфонату у вигляді жовтої твердої речовини (2,160 г, 98 %). РХ-МС В: $t_R=1,10$ хвил.; без іонізації.

30 А.1.104.4. 4-Фторбензо[b]тіофен-5-ол

Суміш 4-фтор-5-(метоксиметокси)бензо[b]тіофену (2,050 г, 9,84 ммоль) у MeOH (22 мл) та ДХМ (22 мл) обробляють 12 М водн. HCl (1,64 мл; 19,68 ммоль) та отриману у результаті суспензію перемішують при КТ впродовж ночі. Додають воду та ДХМ та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до гептан/EtOAc=3/2) забезпечує одержання 4-фторбензо[b]тіофен-5-олу у вигляді помаранчевого масла (1,230 г, 74 %). РХ-МС В: $t_R=0,77$ хвил.; без іонізації.

40 А.1.104.5. 4-Фтор-5-(метоксиметокси)бензо[b]тіофен

До охолодженого (-78 °C) розчину 4-бром-5-(метоксиметокси)-бензо[b]тіофену (2,730 г, 9,99 ммоль; одержання описано у А.1.95.6.) у безводн. Et_2O (100 мл) краплями додають розчин BuLi (1,6 М у гексанах, 6,20 мл, 9,92 ммоль), та суміш додатково перемішують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 10 хвил. До раніше отриманої суміші краплями додають розчин N-фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамідом (3,249 г, 9,99 ммоль) у безводн. ТГФ (100 мл) та перемішування продовжують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 25 хвил. Охолоджену (0 °C) РС потім обробляють краплями водою та дають нагрітися до КТ. Додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 4-фтор-5-(метоксиметокси)бензо[b]тіофену у вигляді жовтого масла (1,906 г, 90 %). РХ-МС В: $t_R=0,93$ хвил.; без іонізації.

50 А.1.105. 6-Хлор-N-(2-(7-метилбензо[b]тіофен-6-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(7-метилбензо[b]тіофен-6-іл)етан-1-аміну (0,448 г, 1,97 ммоль) у 2-пропанолі (10 мл) при КТ додають TEA (0,685 мл, 4,92 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,352 г, 2,36 ммоль), та отриману у результаті суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері азоту впродовж 4 год. РС дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-метилбензо[b]тіофен-6-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді

безбарвної твердої речовини (0,302 г, 51 %). РХ-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; $[M+H]^+ = 304,21$.

А.1.105.1. Гідрохлорид 2-(7-метилбензо[*b*]тіофен-6-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(7-метилбензо[*b*]тіофен-6-іл)етил)карбамату (0,362 г, 1,24 ммоль) у ДХМ (12 мл) додають 4 М HCl у діоксані (1,86 мл, 7,44 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. РС потім концентрують при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду 2-(7-метилбензо[*b*]тіофен-6-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини, яку додатково сушать у високому вакуумі (0,254 г, 90 %). РХ-МС В: $t_R=0,59$ хвил.; $[M+H]^+ = 192,19$.

А.1.105.2. Трет-бутил (2-(7-метилбензо[*b*]тіофен-6-іл)етил)карбамат

Суміш 6-бром-7-метилбензо[*b*]тіофену (0,338 г, 1,49 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (0,411 г, 1,64 ммоль) та карбонату цезію (1,456 г, 4,47 ммоль) у толуолі (8 мл) та воді (2 мл) дегазують три рази азотом. Потім додають ацетат паладію(II) (16,7 мг, 0,074 ммоль) та RuPhos (73,2 мг, 0,14 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-метил-бензо[*b*]тіофен-6-іл)етил)карбамату у вигляді жовтого масла (0,362 г, 83 %). РХ-МС В: $t_R=1,05$ хвил.; без іонізації.

А.1.105.3. 6-Бром-7-метилбензо[*b*]тіофен

Суміш 6-бром-7-метилбензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (0,492 г, 1,81 ммоль) та оксиду міді(II) (64,9 мг, 0,45 ммоль) у ДМФА (9 мл) нагрівають до 140 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et_2O . До фільтрату додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=9/1) забезпечує одержання 6-бром-7-метилбензо[*b*]тіофену у вигляді жовтого масла (0,338 г, 82 %). РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; без іонізації.

А.1.105.4. 6-Бром-7-метилбензо[*b*]тіофен-2-карбонова кислота

Суміш метил 6-бром-7-метилбензо[*b*]тіофен-2-карбоксилату (0,538 г, 1,83 ммоль) у ТГФ (15 мл), MeOH (1,5 мл) та воді (5 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (0,131 г, 5,49 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 45 хвил. Охолоджену (0 °C) РС потім підкисляють шляхом додавання 2 М водн. HCl та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням 6-бром-7-метилбензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (0,492 г, 99 %). РХ-МС В: $t_R=0,92$ хвил.; без іонізації.

А.1.105.5. Метил 6-бром-7-метилбензо[*b*]тіофен-2-карбоксилат

До охолодженої (0 °C) суміші 4-бром-2-фтор-3-метилбензальдегіду (1,638 г, 7,40 ммоль) та карбонату калію (1,565 г, 11,10 ммоль) у ДМФА (20 мл) краплями додають метил 2-меркаптоацетат (0,835 г, 8,88 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання метил 6-бром-7-метилбензо[*b*]тіофен-2-карбоксилату у вигляді безбарвної твердої речовини (0,538 г, 26 %). РХ-МС В: $t_R=1,08$ хвил.; без іонізації.

А.1.105.6. 4-Бром-2-фтор-3-метилбензальдегід

До охолодженої (0 °C) суспензії хлорхромату піридинію (2,509 г, 11,60 ммоль) у безводн. ДХМ (30 мл) додають розчин (4-бром-2-фтор-3-метилфеніл)метанолу (1,700 г, 7,76 ммоль) у безводн. ДХМ (25 мл), та отриману у результаті суміш перемішують при 0 °C у атмосфері азоту впродовж 15 хвил., та потім при КТ впродовж 4 год. РС фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ДХМ, та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (ДХМ) забезпечує одержання 4-бром-2-фтор-3-метилбензальдегіду у вигляді безбарвної твердої речовини (1,638 г, 97 %). РХ-МС В: $t_R=0,92$ хвил.; без іонізації.

А.1.105.7. (4-Бром-2-фтор-3-метилфеніл)метанол

До охолодженого (-78 °C) розчину метил 4-бром-2-фтор-3-метилбензоату (2,000 г, 7,85 ммоль) у безводн. толуолі (55 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 23,6 мл, 23,6 ммоль). Отриману у результаті суміш додатково перемішують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 45 хвил., та потім при 0 °C впродовж 30 хвил. Охолоджену РС

послідовно обробляють водою (22 мл) та 2,8 н. водн. NaOH (0,5 мл) та перемішування продовжують при КТ впродовж 1 год. Додають EtOAc та воду, шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням (4-бром-2-фтор-3-метилфеніл)метанола у вигляді безбарвної твердої речовини, яку додатково сушать у високому вакуумі (1,700 г, 99 %). РХ-МС В: t_R=0,81 хвил.; без іонізації.

A.1.106. 6-Хлор-N-(2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну (1,000 г, 3,55 ммоль) у 2-пропанолі (20 мл) при КТ додають ТЕА (1,24 мл, 8,88 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,635 г, 4,26 ммоль), та отриману у результаті суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (95 °C) у атмосфері азоту впродовж 2,5 год. PC дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (1,290 г, кількісний). РХ-МС В: t_R=0,95 хвил.; [M+H]⁺ = 358,07.

A.1.106.1. Гідрохлорид 2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату (1,970 г, 5,70 ммоль) у ДХМ (25 мл) додають 4 М HCl у діоксані (8,55 мл, 34,20 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 1,5 год. PC концентрують при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду 2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини, яку додатково сушать у високому вакуумі (1,480 г, 92 %). РХ-МС В: t_R=0,54 хвил.; [M+H]⁺ = 246,10.

A.1.106.2. Трет-бутил (2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамат

Суміш 6-бром-7-(дифторметокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксину (1,900 г, 6,76 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (1,867 г, 7,44 ммоль) та карбонату цезію (6,608 г, 20,30 ммоль) у толуолі (45 мл) та воді (15 мл) дегазують три рази азотом. Потім додають ацетат паладію(II) (76 мг, 0,33 ммоль) та RuPhos (332 мг, 0,67 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ, додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-(дифторметокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,970 г, 84 %). РХ-МС В: t_R=0,99 хвил.; без іонізації.

A.1.106.3. 6-Бром-7-(дифторметокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин

До охолодженого (0 °C) розчину 7-бром-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-олу (1,850 г, 8,01 ммоль) у MeCN (45 мл) та воді (45 мл) додають гідроксид калію (8,986 г, 160,00 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 30 хвил. Отриману у результаті суміш охолоджують до -30 °C, обробляють діетил (бромдифторметил)фосфонатом (2,9 мл, 16,00 ммоль) у вигляді однієї порції та перемішують при КТ впродовж 75 хвил. PC розбавляють за допомогою Et₂O, шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари послідовно промивають 1 М водн. NaOH, водою та сольовим розчином та потім сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/7) забезпечує одержання 6-бром-7-(дифторметокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксину у вигляді безбарвної твердої речовини (1,900 г, 84 %). РХ-МС В: t_R=0,96 хвил.; без іонізації.

A.1.106.4. 7-Бром-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-ол

До розчину 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-олу (5,000 г, 31,20 ммоль) у безводн. ДМФА (50 мл) при КТ порціями додають N-бромсукцинімід (5,557 г, 31,22 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 2 год. Виконують ще одне додавання N-бромсукциніміду (1,111 г, 6,24 ммоль), та отриману у результаті суміш додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. PC обробляють водою та три рази екстрагують за допомогою Et₂O/EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою та сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/2) забезпечує одержання 7-бром-2,3-

дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-олу у вигляді червоного масла (4,120 г, 57 %). РХ-МС В: $t_R=0,75$ хвил.; без іонізації.

А.1.107. 6-Хлор-N-(2-(7-((триізопропілсиліл)етиніл)-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину 2-(7-((триізопропілсиліл)етиніл)-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну (0,770 г, 2,14 ммоль) у 2-пропанолі (21 мл) при КТ додають ТЕА (0,745 мл, 5,35 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,383 г, 2,57 ммоль), та отриману у результаті суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °С) у атмосфері азоту впродовж 2 год. РС дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-((триізопропілсиліл)етиніл)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)-піримідин-4-аміну у вигляді блідо-жовтого масла (0,723 г, 72 %). РХ-МС В: $t_R=1,29$ хвил.; $[M+H]^+ = 472,21$.

А.1.107.1. 2-(7-((Триізопропілсиліл)етиніл)-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін

До розчину трет-бутил (2-(7-((триізопропілсиліл)етиніл)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату (0,870 г, 1,89 ммоль) у MeOH (9,5 мл) додають хлортриметилсилан (1,21 мл, 9,46 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 4,5 год. РС обережно обробляють водн. насич. $NaHCO_3$ та отриману у результаті суміш три рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(7-((триізопропілсиліл)етиніл)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну у вигляді помаранчевого масла (0,679 г, 99 %). РХ-МС В: $t_R=0,92$ хвил.; $[M+H]^+ = 360,20$.

А.1.107.2. Трет-бутил (2-(7-((триізопропілсиліл)етиніл)-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамат

До розчину трет-бутил (2-(7-йод-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату (1,340 г, 3,31 ммоль) у ТЕА (22 мл) послідовно додають йодид міді(І) (88 мг, 0,46 ммоль) та $PdCl_2(PPh_3)_2$ (117 мг, 0,16 ммоль), та отриману у результаті суміш дегазують азотом. Потім додають (триізопропілсиліл)ацетилен (1,48 мл, 6,61 ммоль), та суміш нагрівають до 50 °С у атмосфері азоту впродовж 2 год. РС фільтрують через целіт та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-((триізопропілсиліл)етиніл)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату у вигляді жовтого масла (1,060 г, 70 %). РХ-МС В: $t_R=1,30$ хвил.; $[M+H]^+ = 460,28$.

А.1.107.3. Трет-бутил (2-(7-йод-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-етил)карбамат

Розчин трет-бутил (2-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату (0,950 г, 3,40 ммоль) у MeCN (9 мл) та воді (9 мл) обробляють N-йодсукцинімідом (3,222 г, 13,60 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. РС обробляють водн. насич. тіосульфатом натрію та три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/7) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-йод-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,340 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=1,01$ хвил.; $[M+H]^+ = 406,05$.

А.1.107.4. Трет-бутил (2-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-етил)карбамат

Суміш 6-бром-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксину (1,081 г, 4,87 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етилтрифторборату калію (1,417 г, 5,36 ммоль) та карбонату цезію (4,764 г, 14,60 ммоль) у толуолі (33 мл) та воді (11 мл) дегазують три рази азотом. Додають ацетат паладію(ІІ) (54,8 мг, 0,244 ммоль) та RuPhos (239 мг, 0,48 ммоль), та суміш нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж 4 год. РС дають охолотитися до КТ, додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,230 г, 90 %). РХ-МС В: $t_R=0,91$ хвил.; без іонізації.

А.1.108. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну (0,300 г, 1,16 ммоль) у 2-пропанолі (20 мл) при КТ додають ТЕА (0,40 мл, 2,89 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,206 г, 1,39 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (95 °С) у атмосфері азоту впродовж 2 год. РС потім дають охолотитися до КТ,

додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (0,343 г, 88 %). РХ-МС В: $t_R=0,98$ хвил.; $[M+H]^+ = 336,14$.

А.1.108.1. Гідрохлорид 2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату (1,520 г, 4,70 ммоль) у ДХМ (25 мл) додають 4 М HCl у діоксані (7,0 мл, 28,0 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж ночі. РС концентрують при зниженому тиску та отриману тверду речовину розтирають у ДХМ. Тверду речовину відфільтровують, промивають за допомогою ДХМ та сушать у високому вакуумі з одержанням гідрохлориду 2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (0,625 г, 51 %). РХ-МС В: $t_R=0,57$ хвил.; $[M+H]^+ = 224,26$.

А.1.108.2. Трет-бутил (2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамат

Суміш 7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл трифтор-метансульфонату (1,600 г, 4,87 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбоніл)-аміно)етилтрифторборату калію (1,417 г, 5,36 ммоль) та карбонату цезію (4,764 г, 14,60 ммоль) у толуолі (33 мл) та воді (11 мл) дегазують три рази азотом. Додають ацетат паладію(II) (54,8 мг, 0,24 ммоль) та RuPhos (239 мг, 0,48 ммоль), та суміш нагрівають до 95°C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $\text{EtOAc}=1/1$) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату у вигляді безбарвної твердої речовини (1,520 г, 96 %). РХ-МС В: $t_R=1,01$ хвил.; $[M+H]^+ = 324,22$.

А.1.108.3. 7-Метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл трифторметансульфонат
Розчин 7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-олу (1,140 г, 5,81 ммоль) та ТЕА (2,11 мл, 15,10 ммоль) у безводн. ДХМ (54 мл) при КТ обробляють порціями 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)-метансульфонамідом (2,516 г, 6,97 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. РС концентрують досуха при зниженому тиску та потім очищають за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $\text{EtOAc}=1/1$) з одержанням 7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл трифтор-метансульфонату у вигляді безбарвного масла (1,600 г, 84 %). РХ-МС В: $t_R=1,07$ хвил.; без іонізації.

А.1.108.4. 7-Метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-ол

Суміш 7-метокси-6-(метоксиметокси)-5-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксину (1,423 г, 5,92 ммоль) у MeOH (13 мл) та ДХМ (13 мл) обробляють 12 М водн. HCl (1,0 мл; 12,0 ммоль) та отриману у результаті суспензію перемішують при КТ впродовж ночі. Додають воду та ДХМ та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-олу у вигляді безбарвної твердої речовини (1,140 г, 98 %). РХ-МС В: $t_R=0,74$ хвил.; без іонізації.

А.1.108.5. 7-Метокси-6-(метоксиметокси)-5-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин

Суміш 5-бром-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксину (0,909 г, 2,98 ммоль) та Cs_2CO_3 (2,941 г, 8,94 ммоль) у ДМФА (13 мл) дегазують азотом. Додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (344 мг, 0,29 ммоль) та 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (393 мг, 3,10 ммоль), та суміш знову дегазують азотом. Отриману у результаті суміш потім нагрівають до 90°C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та розбавляють за допомогою Et_2O та води. Шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $\text{EtOAc}=1/1$) забезпечує одержання 7-метокси-6-(метоксиметокси)-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксину у вигляді безбарвного масла (0,599 г, 84 %). РХ-МС В: $t_R=0,84$ хвил.; $[M+H]^+ = 241,16$.

А.1.108.6. 5-Бром-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин

Охолоджений (0°C) розчин 5-бром-7-метокси-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-олу (2,516 г, 9,64 ммоль) у безводн. ДМФА (24 мл) обробляють порціями гідриду натрію (60 % дисперсія у

мінеральному маслі, 501 мг, 12,50 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. Охолоджену (0 °С) суміш обробляють хлорметилметиловим ефіром (1,46 мл, 19,30 ммоль) та потім перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Органічний шар два рази промивають водою, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-бром-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксину у вигляді безбарвного масла (2,360 г, 80 %). PX-MC B: t_R=0,87 хвил.; без іонізації.

A.1.108.7. 5-Бром-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-ол

Охолоджений (0 °С) розчин 7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-олу (2,790 г, 15,30 ммоль) у безводн. ДХМ (20 мл) обробляють розчином N-бромсукциніміду (2,998 г, 16,80 ммоль) у безводн. ДХМ (80 мл), та суміш перемішують при 0 °С у атмосфері азоту впродовж 5 хвил. Додають воду та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-бром-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-олу у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини (2,353 г, 59 %). PX-MC B: t_R=0,75 хвил.; без іонізації.

A.1.108.8. 7-Метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-ол

До охолодженого (0 °С) розчину 7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегіду (5,000 г, 25,70 ммоль) у безводн. ДХМ (100 мл) додають 3-хлорпербензойну кислоту (11,541 г, 51,50 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. PC фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ДХМ, та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Додають MeOH та 4 н. водн. NaOH (56 мл), та отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 1,5 год. MeOH видаляють при зниженому тиску та залишок розбавляють водн. насич. NH₄Cl та три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-олу у вигляді жовтого масла (3,030 г, 65 %). PX-MC B: t_R=0,61 хвил.; без іонізації.

A.1.109. 6-Хлор-N-(2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну (0,120 г, 0,44 ммоль) у 2-пропанолі (10 мл) при КТ додають TEA (0,158 мл, 1,14 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (81,4 мг, 0,54 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °С) у атмосфері азоту впродовж 3 год. PC дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (0,124 г, 81 %). PX-MC B: t_R=0,94 хвил.; [M+H]⁺ = 340,13.

A.1.109.1. Гідрохлорид 2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату (0,145 г, 0,44 ммоль) у ДХМ (10 мл) додають 4 M HCl у діоксані (0,665 мл, 2,66 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж ночі. PC концентрують досуха при зниженому тиску та отриману тверду речовину сушать у високому вакуумі з одержанням гідрохлориду 2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (0,120 г, кількісний). PX-MC B: t_R=0,54 хвил.; [M+H]⁺ = 228,23.

A.1.109.2. Трет-бутил (2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамат

Суміш 5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл трифтор-метансульфонату (0,173 г, 0,52 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)-аміно)етил)трифторборату калію (0,152 г, 0,57 ммоль) та карбонату цезію (0,510 г, 1,56 ммоль) у толуолі (3,5 мл) та воді (1,2 мл) дегазують три рази азотом. Додають ацетат паладію(II) (6 мг, 0,026 ммоль) та RuPhos (25,6 мг, 0,052 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ, додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1)

забезпечує одержання трет-бутил (2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,145 г, 85 %). РХ-МС В: $t_R=0,98$ хвил.; без іонізації.

А.1.109.3. 5-Фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл трифторметансульфонат

Розчин 5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-олу (0,121 г, 0,60 ммоль) та ТЕА (0,219 мл, 1,57 ммоль) у безводн. ДХМ (10 мл) при КТ обробляють порціями 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)-метансульфонамідом (0,262 г, 0,72 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. РС концентрують досуха при зниженому тиску та потім очищують за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) з одержанням 5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл трифторметансульфонату у вигляді безбарвного масла (0,173 г, 86 %). РХ-МС В: $t_R=1,03$ хвил.; без іонізації.

А.1.109.4. 5-Фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-ол

Суміш 5-фтор-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксину (0,257 г, 1,05 ммоль) у MeOH (2,5 мл) та ДХМ (2,5 мл) обробляють 12 М водн. HCl (0,176 мл; 2,11 ммоль) та отриману у результаті суспензію перемішують при КТ впродовж ночі. Додають воду та ДХМ та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/2) забезпечує одержання 5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-олу у вигляді безбарвної твердої речовини (0,121 г, 57 %). РХ-МС В: $t_R=0,66$ хвил.; без іонізації.

А.1.109.5. 5-Фтор-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин

До охолодженого (-78 °C) розчину 5-бром-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксину (0,498 г, 1,82 ммоль) у безводн. Et₂O (18 мл) краплями додають розчин BuLi (1,6 М у гексанах, 1,14 мл, 1,82 ммоль), та суміш додатково перемішують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 10 хвил. Потім краплями додають розчин N-фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамідом (0,592 г, 1,82 ммоль) у безводн. ТГФ (18 мл), та отриману у результаті суміш перемішують при -78 °C впродовж 25 хвил. РС обробляють краплями водою та дають нагрітися до КТ. Додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-фтор-7-метокси-6-(метоксиметокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксину у вигляді блідо-жовтого масла (0,257 г, 58 %). РХ-МС В: $t_R=0,84$ хвил.; $[M+H]^+ = 245,25$.

А.1.110. 6-Хлор-N-(2-(7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-5-іл)етил)-піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (0,965 г, 3,43 ммоль) у 2-пропанолі (20 мл) при КТ додають ТЕА (1,67 мл, 12,00 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,612 г, 4,11 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері азоту впродовж 2 год. РС дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (1,019 г, 83 %). РХ-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; $[M+H]^+ = 358,07$.

А.1.110.1. Гідрохлорид 2-(7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату (1,686 г, 4,86 ммоль) у ДХМ (15 мл) додають 4 М HCl у діоксані (12,2 мл, 48,8 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. РС потім охолоджують на льодяній бані впродовж 15 хвил. та отриману тверду речовину відфільтровують та додатково сушать у високому вакуумі з одержанням гідрохлориду 2-(7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (0,965 г, 71 %). РХ-МС В: $t_R=0,69$ хвил.; $[M+H]^+ = 246,20$.

А.1.110.2. Трет-бутил (2-(7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-5-іл)етил)-карбамат

Суміш 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тіофену (1,690 г, 5,51 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (1,601 г, 6,06 ммоль) та карбонату цезію (5,383 г, 16,50 ммоль) у толуолі (24 мл) та воді (12 мл) дегазують три рази азотом. Потім додають ацетат паладію(II) (62 мг, 0,27 ммоль) та RuPhos (0,271 г, 0,55 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує

одержання трет-бутил (2-(7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,686 г, 89 %). РХ-МС В: $t_R=1,09$ хвил.; без іонізації.

A.1.110.3. 5-Бром-7-(трифторметил)бензо[b]тіофен

Суміш 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (2,658 г, 8,12 ммоль) та оксиду міді(І) (1,162 г, 8,12 ммоль) у ДМФА (30 мл) нагрівають до 140 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et₂O. До фільтрату додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 5-бром-7-(трифторметил)-бензо[b]тіофену у вигляді прозорого масла (1,690 г, 74 %). РХ-МС В: $t_R=1,09$ хвил.; без іонізації.

A.1.110.4. 5-Бром-7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

Суміш метил 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-2-карбоксилату (2,930 г, 8,64 ммоль) у ТГФ (45 мл), MeOH (6 мл) та воді (15 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (0,621 г, 25,90 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. Охолоджену (0 °С) РС потім підкисляють шляхом додавання 2 М водн. HCl та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (2,658 г, 95 %). РХ-МС В: $t_R=0,98$ хвил.; без іонізації.

A.1.110.5. Метил 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-2-карбоксилат

До охолодженої (0 °С) суміші 5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензальдегіду (3,000 г, 10,80 ммоль) та карбонату калію (2,295 г, 16,30 ммоль) у ДМФА (25 мл) краплями додають метил 2-меркаптоацетат (1,23 мл, 13,00 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. та потім при 60 °С впродовж 1,5 год. РС обробляють водою та перемішують при КТ впродовж 15 хвил. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням метил 5-бром-7-(трифторметил)бензо[b]тіофен-2-карбоксилату у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,930 г, 80 %). РХ-МС В: $t_R=1,13$ хвил.; без іонізації.

A.1.111. 6-Хлор-N-(2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (0,548 г, 2,05 ммоль) у 2-пропанолі (15 мл) при КТ додають TEA (1,00 мл, 7,18 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,367 г, 2,46 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °С) у атмосфері азоту впродовж 2 год. РС дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (0,649 г, 92 %). РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 341,99$.

A.1.111.1. Гідрохлорид 2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)-карбамату (0,690 г, 2,08 ммоль) у ДХМ (10 мл) додають 4 М HCl у діоксані (5,2 мл, 20,8 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж ночі. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду 2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (0,548 г, 99 %). РХ-МС В: $t_R=0,64$ хвил.; $[M+H]^+ = 230,13$.

A.1.111.2. Трет-бутил (2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)-карбамат

Суміш 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тіофену (1,928 г, 7,26 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифторборату калію (2,111 г, 7,99 ммоль) та карбонату цезію (7,097 г, 21,80 ммоль) у толуолі (45 мл) та воді (15 мл) дегазують три рази азотом. Потім додають ацетат паладію(ІІ) (82 мг, 0,36 ммоль) та RuPhos (0,357 г, 0,72 ммоль), та суміш нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=9/1) забезпечує одержання трет-бутил (2-(3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (0,690 г, 29 %). РХ-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; без іонізації.

A.1.111.3. 5-Бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен

Суміш 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (3,632 г, 11,70 ммоль) та оксиду міді(І) (0,839 г, 5,87 ммоль) у ДМФА (70 мл) нагрівають до 140 °С у атмосфері азоту

впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ та фільтрують через целіт для видалення солей міді, які промивають за допомогою Et₂O. До фільтрату додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при
 5 зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=9/1) забезпечує одержання 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тіофену у вигляді безбарвної твердої речовини (2,228 г, 72 %). PX-MC B: t_R=1,06 хвил.; без іонізації.

A.1.111.4. 5-Бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

Суміш метил 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбоксилату (3,813 г, 11,80 ммоль) у
 10 ТГФ (44 мл), MeOH (5 мл) та воді (15 мл) обробляють порціями гідроксиду літію (0,864 г, 35,40 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. Охолоджену (0 °C) PC потім підкисляють шляхом додавання 2 М водн. HCl та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням 5-бром-3-хлор-7-
 15 фторбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3,632 г, 99 %). PX-MC B: t_R=0,93 хвил.; без іонізації.

A.1.111.5. Метил 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбоксилат

До розчину метил 3-аміно-5-бром-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбоксилату (5,291 г, 17,40 ммоль) у безводн. MeCN (60 мл) додають хлорид міді(II) (2,411 г, 17,40 ммоль), та суміш нагрівають до 45 °C у атмосфері азоту. Потім краплями додають розчин трет-бутилнітрилу (2,27
 20 мл, 19,10 ммоль) у безводн. MeCN (15 мл), та отриману у результаті суміш нагрівають при 45 °C у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. PC дають охолотитися до КТ та концентрують досуха при зниженому тиску. Додають ДХМ, тверді речовини видаляють шляхом фільтрування та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші
 25 гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 5-бром-3-хлор-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбоксилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3,671 г, 65 %). PX-MC B: t_R=1,09 хвил.; без іонізації.

A.1.111.6. Метил 3-аміно-5-бром-7-фторбензо[b]тіофен-2-карбоксилат

До охолодженої (0 °C) суміші 5-бром-2,3-дифторбензонітрилу (4,010 г, 17,70 ммоль) та
 30 карбонату калію (4,930 г, 35,30 ммоль) у ДМФА (40 мл) краплями додають розчин метил 2-меркаптоацетату (1,66 мл, 17,70 ммоль) у ДМФА (10 мл), та отриману у результаті суміш перемішують при 0 °C впродовж 1 год. PC обробляють водою та перемішують при КТ впродовж 15 хвил. Отриману у результаті суспензію фільтрують та отриману тверду речовину промивають водою та сушать у високому вакуумі з одержанням метил 3-аміно-5-бром-7-
 35 фторбензо[b]тіофен-2-карбоксилату у вигляді не зовсім білої твердої речовини (5,489 г, кількісний). PX-MC B: t_R=1,04 хвил.; [M+H]⁺ = 304,01.

A.1.112. 6-Хлор-N-(2-(5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)-піримідин-4-амін

До розчину 2-(5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну (1,774 г, 7,17 ммоль)
 40 у 2-пропанолі (25 мл) при КТ додають ТЕА (1,57 мл, 11,20 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,574 г, 3,86 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. PC дають охолотитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при
 45 зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (1,080 г, 49 %). PX-MC B: t_R=0,92 хвил.; [M+H]⁺ = 305,94.

A.1.112.1. 2-(5-Метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-амін

До розчину 5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегіду (1,387 г, 7,72 ммоль) у
 50 нітродетані (15 мл) послідовно додають 4Å молекулярні сита (180 мг), бутиламін (0,091 мл, 0,91 ммоль) та оцтову кислоту (0,090 мл, 1,58 ммоль), та отриману у результаті суміш нагрівають до 90 °C у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. PC фільтрують та фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням сирого (Е)-5-метил-6-(2-нітровініл)-2,3-дигідро-
 55 бензо[b][1,4]діоксину у вигляді помаранчевої твердої речовини (1,978 г, кількісний). PX-MC B: t_R=0,95 хвил.; без іонізації.

До охолодженого (0 °C) розчину сирого (Е)-5-метил-6-(2-нітровініл)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксину (1,978 г, 7,72 ммоль) у безводн. ТГФ (15 мл) краплями додають розчин алюмогідриду літію (2 М у ТГФ, 12,5 мл, 25,0 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (70 °C) у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. Охолоджену (0 °C) PC
 60 послідовно обробляють водою, 15 % водн. NaOH та водою та додатково перемішують при 0 °C

впродовж 1 год. Отриману у результаті гетерогенну суміш фільтрують та відділені тверді речовини промивають за допомогою Et₂O. Шари фільтрату розділяють та водний шар екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирого 2-(5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну у вигляді бурштинового масла (1,774 г, кількісний). PX-МС В: t_R=0,51 хвил.; [M+H]⁺ = 194,28.

A.1.112.2. 5-Метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегід

До охолодженої (0 °C) суспензії хлорхромату піридинію (3,051 г, 14,20 ммоль) у ДХМ (30 мл) додають розчин (5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)метанолу (1,723 г, 9,44 ммоль) у ДХМ (25 мл). Отриману у результаті суспензію додатково перемішують у атмосфері азоту при 0 °C впродовж 15 хвил. та потім при КТ впродовж 1 год. РС фільтрують через целіт та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбальдегіду у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,387 г, 83 %). PX-МС В: t_R=0,81 хвил.; [M+H]⁺ = 179,32.

A.1.112.3. (5-Метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)метанол

До охолодженого (-78 °C) розчину метил 5-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксилату (2,054 г, 9,78 ммоль) у безводн. толуолі (55 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 29,6 мл, 29,6 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. та потім дають нагрітися до 0 °C. Перемішування при 0 °C продовжують впродовж 45 хвил. та охолоджену РС послідовно обробляють водою (22 мл) та 2,8 н. водн. NaOH (0,5 мл). Суміші дають нагрітися до КТ та додатково перемішують впродовж 1 год. Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, додають EtOAc та воду, та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням (5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)метанолу у вигляді безбарвного масла (1,723 г, 97 %). PX-МС В: t_R=0,65 хвил.; без іонізації.

A.1.112.4. Метил 5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксилат

До розчину 5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбонової кислоти (2,000 г, 9,78 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (6,376 г, 19,60 ммоль) та йодметан (1,23 мл, 19,60 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксилату у вигляді безбарвної твердої речовини (2,054 г, кількісний). PX-МС В: t_R=0,89 хвил.; [M+H]⁺ = 209,20.

A.1.113. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)-піримідин-4-амін

До розчину гідрохлориду 2-(7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну (0,206 г, 0,88 ммоль) у 2-пропанолі (10 мл) при КТ додають TEA (0,43 мл, 3,09 ммоль) та 4,6-дихлорпіримідин (0,158 г, 1,06 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником (90 °C) у атмосфері азоту впродовж 2 год. РС дають охолодитися до КТ, додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водн. шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 6-хлор-N-(2-(7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)піримідин-4-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (0,224 г, 82 %). PX-МС В: t_R=0,90 хвил.; [M+H]⁺ = 310,18.

A.1.113.1. Гідрохлорид 2-(7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-етан-1-аміну

До розчину трет-бутил (2-(7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату (0,321 г, 1,08 ммоль) у ДХМ (10 мл) додають 4 М HCl у діоксані (1,62 мл, 6,48 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж ночі. РС концентрують досуха при зниженому тиску та отриману тверду речовину сушать у високому вакуумі з одержанням гідрохлориду 2-(7-фтор-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини (0,206 г, 82 %). PX-МС В: t_R=0,48 хвил.; [M+H]⁺ = 198,20.

A.1.113.2. Трет-бутил (2-(7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамат

Суміш 7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл трифторметан-сульфонату (0,358 г, 1,18 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-етил)-трифторборату калію (0,327 г, 1,30 ммоль) та карбонату цезію (1,157 г, 3,55 ммоль) у толуолі (9 мл) та воді (3 мл) дегазують три рази азотом. Додають ацетат паладію(II) (13 мг, 0,059 ммоль) та RuPhos (58 мг, 0,118 ммоль), та суміш

нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ, додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/7) забезпечує одержання трет-бутил (2-(7-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)етил)карбамату у вигляді блідо-жовтого масла (0,321 г, 91 %). РХ-МС В: t_R=0,94 хвил.; без іонізації.

А.1.113.3. 7-Фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл трифторметан-сульфонат

Розчин 7-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-олу (0,242 г, 1,42 ммоль) та TEA (0,516 мл, 3,70 ммоль) у безводн. ДХМ (15 мл) при КТ обробляють порціями 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)метансульфонамідом (0,617 г, 1,71 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. РС концентрують досуха при зниженому тиску та потім очищають за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) з одержанням 7-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл трифторметансульфонату у вигляді безбарвного масла (0,357 г, 83 %). РХ-МС В: t_R=1,01 хвил.; без іонізації.

А.1.113.4. 7-Фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-ол

Суміш 6-фтор-7-(метоксиметокси)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксину (0,524 г, 2,45 ммоль) у MeOH (5 мл) та ДХМ (5 мл) обробляють 12 М водн. HCl (0,407 мл; 4,88 ммоль) та отриману у результаті суспензію перемішують при КТ впродовж ночі. Додають воду та ДХМ та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/2) забезпечує одержання 7-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-олу у вигляді безбарвної твердої речовини (0,325 г, 78 %). РХ-МС В: t_R=0,63 хвил.; без іонізації.

А.1.113.5. 6-Фтор-7-(метоксиметокси)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин

До охолодженого (-78 °С) розчину 6-бром-7-(метоксиметокси)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксину (0,500 г, 1,82 ммоль) у безводн. ТГФ (15 мл) краплями додають розчин BuLi (1,6 М у гексанах, 1,14 мл, 1,82 ммоль), та суміш додатково перемішують при -78 °С у атмосфері азоту впродовж 1 хвил. Потім краплями додають розчин N-фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамідом (0,650 г, 2,00 ммоль) у безводн. ТГФ (10 мл), та отриману у результаті суміш перемішують при -78 °С впродовж 10 хвил. РС обробляють краплями водою та дають нагрітися до КТ. Додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/7) забезпечує одержання 6-фтор-7-(метоксиметокси)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксину у вигляді жовтого масла (0,229 г, 59 %). РХ-МС В: t_R=0,83 хвил.; [M+H]⁺ = 215,12.

А.1.113.6. 6-Бром-7-(метоксиметокси)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин

Охолоджений (0 °С) розчин 7-бром-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-олу (6,260 г, 27,10 ммоль, одержання описане у А.1.106.4.) у безводн. ДМФА (72 мл) обробляють порціями гідриду натрію (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 1,300 г, 32,50 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. Охолоджену (0 °С) суміш обробляють хлорметилметиловим ефіром (4,12 мл, 54,20 ммоль) та перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Органічний шар два рази промивають водою, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 6-бром-7-(метоксиметокси)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксину у вигляді безбарвного масла (7,140 г, 96 %). РХ-МС В: t_R=0,90 хвил.; [M+H]⁺ = 275,01.

А.2. Синтез похідних боронової кислоти формули (А4)

А.2.1. Метил 2-(2-(метилтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-(метилтіо)феніл)ацетату (1,45 г, 5,27 ммоль) у безводн. ДМФА (12 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,352 г, 5,27 ммоль), ацетат калію (2,069 г, 21,10 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (428 мг, 0,58 ммоль). РС нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж 17 год. РС потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання метил 2-(2-(метилтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (664 мг, 39 %). РХ-МС В: t_R=1,04 хвил.; [M+H]⁺ = 323,16.

А.2.1.1. Метил 2-(4-бром-2-(метилтіо)феніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-(метилтіо)феніл)оцтової кислоти (1,86 г, 7,12 ммоль) у безводн. ДМФА (17 мл) при КТ додають карбонат цезію (2,901 г, 8,90 ммоль) та йодметан (0,667 мл, 10,70 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-(метилтіо)феніл)ацетату у вигляді жовтого масла (1,45 г, 74 %). РХ-МС В: t_R=0,97 хвил.; без іонізації.

A.2.1.2. 2-(4-Бром-2-(метилтіо)феніл)оцтова кислота

Суміш 2-(4-бром-2-(метилтіо)феніл)ацетонітрилу (1,76 г, 7,27 ммоль), води (7 мл), 95 % сірчаної кислоти (7,8 мл) та оцтової кислоти (5,4 мл) нагрівають до 110 °C у атмосфері азоту впродовж 4,5 год. РС потім дають охолотитися до КТ та виливають на суміш лід/вода. Реакційну суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(4-бром-2-(метилтіо)феніл)оцтової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (1,86 г, 98 %). РХ-МС В: t_R=0,82 хвил.; [M+H]⁺ = 260,70.

A.2.1.3. 2-(4-Бром-2-(метилтіо)феніл)ацетонітрil

Розчин (5-бром-2-(хлорметил)феніл)(метил)сульфану (2,45 г, 9,74 ммоль) у MeCN (26 мл) та воді (3,4 мл) обробляють ціанідом натрію (646 мг, 12,70 ммоль), та РС нагрівають до 80 °C у атмосфері азоту впродовж 16 год. Потім додають додаткову кількість ціаніду натрію (238 мг, 4,85 ммоль), та суміш нагрівають до 80 °C впродовж 4 год. РС потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрil видаляють при зниженому тиску та РС два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-(метилтіо)феніл)ацетонітрилу у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,76 г, 75 %). РХ-МС В: t_R=0,95 хвил.; [M+H]⁺ = 241,81.

A.2.1.4. (5-Бром-2-(хлорметил)феніл)(метил)сульфан

Охолоджену (0 °C) суміш (4-бром-2-(метилтіо)феніл)метанолу (2,31 г, 9,91 ммоль) та хлориду цинку (33,8 мг, 0,248 ммоль) у безводн. ДХМ (20 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (1,45 мл, 19,80 ммоль), та РС перемішують при 0 °C впродовж 3 год. та потім при КТ впродовж 15 год. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням (5-бром-2-(хлорметил)феніл)(метил)сульфану у вигляді жовтого масла (2,45 г, 98 %). РХ-МС В: t_R=1,04 хвил.; без іонізації.

A.2.1.5. (4-Бром-2-(метилтіо)феніл)метанол

До охолодженого (-78 °C) розчину метил 4-бром-2-(метилтіо)бензоату (2,87 г, 11,00 ммоль) у безводн. ТГФ (30 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 33,0 мл, 33,0 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. та потім дають нагрітися до 0 °C. Перемішування при 0 °C продовжують впродовж 15 хвил. та охолоджену РС послідовно обробляють водою (31 мл) та 2,8 н. водн. NaOH (22 мл). Суміші потім дають нагрітися до КТ, додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання (4-бром-2-(метилтіо)феніл)метанолу у вигляді безбарвної твердої речовини (2,31 г, 90 %). РХ-МС В: t_R=0,83 хвил.; [M+H]⁺ = 232,99.

A.2.1.6. Метил 4-бром-2-(метилтіо)бензоат

До розчину 4-бром-2-меркаптобензойної кислоти (3,00 г, 12,20 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (11,952 г, 36,70 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 15 хвил. Охолоджену (0 °C) суміш потім обробляють йодметаном (1,92 мл, 30,60 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 16 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням метил 4-бром-2-(метилтіо)бензоату у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини (2,87 г, 90 %). РХ-МС В: t_R=0,96 хвил.; [M+H]⁺ = 261,06.

A.2.2. Метил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензофуран-2-карбоксилат

До розчину метил 6-бромбензофуран-2-карбоксилату (528 мг, 1,97 ммоль) у безводн. ДМФА (10 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (505 мг, 1,97 ммоль), ацетат калію (773 мг, 7,87 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (160 мг, 0,21 ммоль). РС нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж 17 год. РС потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою Et₂O. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари потім промивають

сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=7/3$) забезпечує одержання метил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-карбоксилату у вигляді безбарвної твердої речовини (286 мг, 48 %). РХ-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,19$.

5 А.2.3. Метил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо-фуран-2-карбоксилат

До розчину метил 5-бромбензофуран-2-карбоксилату (510 мг, 1,96 ммоль) у безводн. ДМФА (10 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (503 мг, 1,96 ммоль), ацетат калію (769 мг, 7,84 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (159 мг, 0,21 ммоль). РС нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж 17 год. РС потім дають охолودитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою Et_2O . Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=7/3$) забезпечує одержання метил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-карбоксилату у вигляді блідо-жовтого масла (298 мг, 50 %). РХ-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,16$.

15 А.2.4. Етил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо-фуран-3-карбоксилат

До розчину етил 6-бромбензофуран-3-карбоксилату (430 мг, 1,60 ммоль) у безводн. ДМФА (10 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (410 мг, 1,60 ммоль), ацетат калію (627 мг, 6,39 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (130 мг, 0,17 ммоль). РС нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж 17 год. РС потім дають охолودитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою Et_2O . Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=7/3$) забезпечує одержання етил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-3-карбоксилату у вигляді безбарвної твердої речовини (238 мг, 47 %). РХ-МС В: $t_R=1,12$ хвил.; $[M+H]^+ = 317,23$.

25 А.2.5. Метил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол-3-карбоксилат

До розчину метил 6-бром-1Н-індол-3-карбоксилату (500 мг, 1,97 ммоль) у безводн. ДМФА (10 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (505 мг, 1,97 ммоль), ацетат калію (773 мг, 7,87 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (160 мг, 0,21 ммоль). РС нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж 17 год. РС потім дають охолودитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою Et_2O . Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=7/3$) забезпечує одержання метил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол-3-карбоксилату у вигляді безбарвної твердої речовини (186 мг, 31 %). РХ-МС В: $t_R=0,96$ хвил.; $[M+H]^+ = 302,25$.

35 А.2.6. Етил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-акрилат

До розчину етил 2-(4-бромфеніл)акрилату (500 мг, 1,86 ммоль) у безводн. ДМФА (10 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (478 мг, 1,86 ммоль), ацетат калію (731 мг, 7,45 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (151 мг, 0,20 ммоль). РС нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж 16 год. РС потім дають охолودитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою Et_2O . Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/ $EtOAc=7/3$) забезпечує одержання етил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)акрилату у вигляді безбарвного масла (128 мг, 23 %). РХ-МС В: $t_R=1,08$ хвил.; $[M+H]^+ = 303,21$.

45 А.2.7. Етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат

До розчину етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)пропаноату (359 мг, 1,19 ммоль) у безводн. ДМФА (5 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (306 мг, 1,19 ммоль), ацетат калію (468 мг, 4,77 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (97 мг, 0,13 ммоль). РС нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж 17 год. РС потім дають охолودитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою Et_2O . Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc=7/3$) забезпечує одержання етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноату у вигляді безбарвного масла (249 мг, 60 %). РХ-МС В: $t_R=1,13$ хвил.; $[M+H]^+ = 349,30$.

60 А.2.7.1. Етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)пропаноат

До охолодженого (-78 °C) розчину діізопропіламід у літію (1,0 М у суміші ТГФ/гексани, 7,80 мл, 7,80 ммоль) у безводн. ТГФ (15 мл) краплями додають розчин етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)ацетату (2,01 г, 7,76 ммоль) у безводн. ТГФ (5 мл), та РС додатково перемішують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. До раніше отриманої суміші потім додають йодметан (0,745 мл, 10,10 ммоль) та перемішування продовжують при -78 °C впродовж 10 хвил., та потім при 0 °C впродовж 30 хвил. РС потім обробляють краплями насич. водн. NH_4Cl та дають нагрітися до КТ. Додають воду та EtOAc та шари розділяють. Водн. шар додатково екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/ EtOAc =4/1) забезпечує одержання етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)пропаноату у вигляді безбарвної твердої речовини. РХ-МС В: t_R =1,06 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301,09$.

А.2.7.2. Етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-гідроксифеніл)оцтової кислоти (2,00 г, 8,66 ммоль) у безводн. ДМФА (35 мл) при КТ додають карбонат цезію (5,641 г, 17,30 ммоль) та йодетан (2,44 мл, 30,30 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 16 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (гептан/ EtOAc =7/3) забезпечує одержання етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)ацетату у вигляді блідо-жовтого масла (2,01 г, 81 %). РХ-МС В: t_R =1,03 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287,14$.

А.2.8. 2-(2-Етоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)оцтова кислота

Слідуючи методиці, описаній для синтезу А.2.7., використовуючи 2-(4-бром-2-етоксифеніл)оцтову кислоту, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС В: t_R =0,91 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307,27$.

А.2.8.1. 2-(4-Бром-2-етоксифеніл)оцтова кислота

Етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)ацетат (4538 мг, 16,6 ммоль) розчиняють у етанолі (30 мл), додають 10 % NaOH (27,7 мл, 73,1 ммоль), та суміш перемішують впродовж ночі при КТ. Суміш обробляють шляхом додавання краплями 37 % HCl (6,37 мл, 76,3 ммоль), екстрагують за допомогою 60 мл ДХМ, потім два рази за допомогою 30 мл EtOAc , сушать над MgSO_4 та упарюють у вакуумі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (2,5 г, 99 %). РХ-МС В: t_R =0,84 хвил.; без іонізації

А.2.8.2. Етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)ацетат

Слідуючи методиці, описаній для А.2.7.2., використовуючи 4-бром-2-гідроксифенілоцтову кислоту та йодетан, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді прозорого масла. РХ-МС В: t_R =1,03 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287,18$.

А.2.9. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)-тіофен-2-карбонова кислота

До розчину 3-(трифторметил)тіофен-2-карбонової кислоти (330 мг, 1,68 ммоль) у ТГФ (7 мл) при -78 °C краплями додають розчин діізопропіламід у літію (2,0 М у суміші ТГФ/гексани, 2,53 мл, 5,05 ммоль). РС перемішують впродовж 30 хвил. при -78 °C, потім при 0 °C впродовж 10 хвил. Знову при -78 °C краплями додають розчин 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,771 мл, 3,7 ммоль) у ТГФ (15 мл), та РС дають повільно нагрітися до КТ впродовж ночі. Додають HCl 0,5 н. (20 мл), та суміш екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 та розчинник видаляють. Сирий продукт очищають за допомогою ФХ (ДХМ/ MeOH , від 1:0 до 19:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини (443 мг, 82 %). РХ-МС А: t_R =0,59 хвил.; без іонізації.

А.2.9.1. 3-(Трифторметил)тіофен-2-карбонова кислота

До розчину 3-(трифторметил)тіофену (0,4 мл, 3,68 ммоль) при -78 °C у сухому ТГФ (10 мл) краплями додають розчин BuLi (1,38 М у гексані, 2,93 мл, 4,05 ммоль), та РС перемішують впродовж 30 хвил. РС потім виливають на надлишок свіжоподрібненого сухого льоду - вуглекислого газу. Як тільки температура РС знову стане рівною КТ, додають 1 н. HCl до досягнення значення $\text{pH}<3$ та суміш екстрагують за допомогою ДХМ (3х). Органічний шар сушать над MgSO_4 та концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,72 г, кількісний). РХ-МС А: t_R =0,69 хвил.; без іонізації.

А.2.10. 3-Етоксифеніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з синтезом А.2.9., використовуючи 3-етокситіофен-2-карбонову кислоту. РХ-МС А: t_R =0,48 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217,07$ (боронова кислота, у результаті гідролізу складного пінаколового ефіру на РХ-МС колонці).

А.2.11. 5-(2-Етоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-1Н-тетразол

Суміш 2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензонітрилу (500 мг, 1,83 ммоль), азидотрибутилолова(IV) (0,768 мл, 2,75 ммоль), та сухого толуолу (4 мл) нагрівають при 180 °С впродовж 1 год. у закупореній МХ пробірці при МХ опроміненні. Суміш охолоджують до КТ, обробляють 0,1 н. НСІ та екстрагують за допомогою ЕтОАс. Органічний шар сушать над

5 MgSO₄ та концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою ФХ, елюючи градієнтом гептан:ЕтОАс, від 100:0 до 10:90. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (135 мг, 23 %). РХ-МС В: t_R=0,94 хвил.; [M+H]⁺ = 317,26.

А.2.11.1. 2-Етокс-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензонітрил

Розчин 2-гідрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо-нітрилу (1,50 г, 6,12 ммоль), K₂CO₃ (1,69 г, 12,2 ммоль) у ДМФА (4 мл) та йодетан (0,596 мл, 7,34 ммоль) нагрівають при 120 °С впродовж 30 хвил. РС охолоджують до КТ, розподіляють між ДХМ та 1 н. NaHCO₃. Водний шар повторно екстрагують за допомогою ДХМ, об'єднану органіку сушать (MgSO₄) та концентрують при зниженому тиску. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у

10 вигляді бежевої твердої речовини (1,31 г, 78 %). РХ-МС В: t_R=1,06 хвил.; [M+CH₃CN+H]⁺ = 315,26.

А.2.12. 2-(Дифторметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота

До розчину 4-бром-2-(дифторметокси)бензойної кислоти (1,00 г, 3,56 ммоль) у ДМФА (20 мл) при КТ додають біс(пінаколато)дифтор (1,355 г, 5,34 ммоль), KOAc (1,047 г, 10,7 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (208 мг, 0,285 ммоль). РС перемішують при 100 °С впродовж 17 год., потім охолоджують до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою ЕтОАс. Фільтрат промивають водою та водний шар екстрагують (x2) за допомогою ЕтОАс. Органічні шари об'єднують, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою ФХ, елюючи ДХМ з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини (846 мг,

20 76 %). РХ-МС А: t_R=0,37 хвил.; [M+H]⁺ = 313,11.

Слідуючи методиці, описаній для синтезу А.2.12. вище, синтезують наступні похідні боронової кислоти, виходячи з відповідних галогенідів (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Похідні боронової кислоти А.2.13. - А.2.16.

№	Сполука	t _R [хвил.] (РХ-МС)	МС дані, m/z [M+H] ⁺
А.2.13.	2-Циклобутокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0,91 (А)	319,11
А.2.14.	Метил 2-(метилтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат	0,96 (А)	309,18
А.2.15.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-[1,2,4-]оксадіазол-3-ол	0,82 (В)	290,10
А.2.16.	1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)-1,2-дигідро-3Н-індазол-3-он	0,77 (А)	275,27

А.2.17. 2-Фтор-6-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з 4-бром-2-фтор-6-пропілбензойної кислоти. РХ-МС Е: t_R=0,48 хвил.; [M-H]⁺ = 307,11.

А.2.17.1. 4-Бром-2-фтор-6-пропілбензойна кислота

До розчину 4-бром-2,6-дифторбензойної кислоти (5,00 г, 21,1 ммоль) у ТГФ (50 мл) при 0 °С краплями впродовж 30 хвил. додають бромід н-пропілмагнію (2М у ТГФ, 21,6 мл, 43,2 ммоль). Температурі РС дають досягти КТ, та перемішують впродовж 17 год., потім при 0 °С обережно гасять за допомогою MeOH (10 мл). Після перемішування впродовж 5 хвил., розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між ЕтОАс та 2 н. НСІ. Водну фазу повторно екстрагують за допомогою ЕтОАс (2х). Об'єднані орг. фази промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Залишок очищають за допомогою ФХ (гептан/ЕтОАс, від 100:0 до 70:30) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (4,45 г, 81 %). РХ-МС А: t_R=0,84 хвил.; без іонізації.

А.2.18. 2-(2-Етокс-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-фенокси)оцтова кислота

Розчин етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)ацетату (1,285 г, 3,82 ммоль) у EtOH (15 мл) обробляють 10 % NaOH (7,64 мл, 19,1 ммоль), та РС

перемішують при 50 °С впродовж 30 хвил. PC охолоджують до КТ та розбавляють за допомогою EtOAc. Додають 2 н. HCl (15 мл) до досягнення кислого значення pH (<1). Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Отриману у результаті органічну фазу сушать над MgSO₄ та концентрують з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді

5 помаранчевої пасти (1,10 г, 90 %). PX-МС A: $t_R=0,80$ хвил.; $[M+H]^+ = 323,12$.

A.2.18.1. Етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)ацетат

Розчин 2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (3,47 г, 12,5 ммоль) у безводному ДМФА (50 мл) послідовно обробляють карбонатом цезію (6,10 г, 18,7 ммоль) та етилбромацетатом (1,48 мл, 13,1 ммоль). PC перемішують при КТ впродовж 1 год. Додають

10 воду та суміш екстрагують за допомогою Et₂O (x 3). Об'єднані органічні шари потім послідовно промивають водою (x 2) та сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням чистого продукту у вигляді безбарвного масла (1,46 г, 77 %). PX-МС A: $t_R=0,94$ хвил.; $[M+H]^+ = 351,18$.

A.2.19. (2-Етоксис-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)гліцин

15 До розчину метил (2-етоксис-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)гліцинату (207 мг, 0,61 ммоль) у суміші ТГФ/H₂O (4:1) (5 мл) додають LiOH·H₂O (51 мг, 1,21 ммоль), та PC перемішують при КТ впродовж 2 год. Суміш обробляють 1 н. HCl (1 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc, сушать над MgSO₄ та концентрують з одержанням зазначеної у заголовку

20 сполуки у вигляді коричневого масла (0,151 г, 78 %). PX-МС A: $t_R=0,82$ хвил.; $[M+H]^+ = 322,07$.

A.2.19.1. Метил (2-етоксис-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)гліцинат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для A.2.12., виходячи з метил (4-бром-2-етоксифеніл)гліцинату. PX-МС A: $t_R=0,93$ хвил.; $[M+H]^+ = 336,28$.

A.2.19.2. Метил (4-бром-2-етоксифеніл)гліцинат

25 До розчину 4-бром-2-етоксисаніліну (0,60 г, 2,64 ммоль) у ДМФА (2,5 мл) додають DiPEA (0,673 мл, 3,96 ммоль), після чого метилбромацетат (0,275 мл, 2,9 ммоль). Суміш перемішують при 90 °С впродовж 1 год. у мікрохвильовому приладі. ДМФА упарюють у високому вакуумі та залишок очищають за допомогою ФХ, елюючи сумішами Hept/EtOAc, від 1:0 до 17:3, з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді темно-червоного масла (0,71 г, 94 %). PX-

30 МС A: $t_R=0,89$ хвил.; $[M+H]^+ = 288,08$.

A.2.20. 3-(2-Етоксис-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для A.2.12., виходячи з 3-(4-бром-2-етоксифеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-ону. PX-МС A: $t_R=0,89$

35 хвил.; $[M+H]^+ = 333,06$.

A.2.20.1. 3-(4-Бром-2-етоксифеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он

40 Розчин 4-бром-2-етоксис-N'-гідроксисбензімідаміду (1,395 г, 5,38 ммоль), 1,1'-карбонілдіімідазолу (1,31 г, 8,08 ммоль) та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (1,23 мл, 8,08 ммоль) у діоксані (20 мл) перемішують при 90 °С впродовж 4 год. 30 хвил. Після того, як суміш охолodиться до КТ, продукт випадає у осад після додавання 1М HCl. Діоксан частково упарюють за допомогою потоку N₂ та потім тверду речовину відфільтровують у вакуумі, промиваючи водою. Зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (1,375 г, 90 %). PX-МС A: $t_R=0,81$ хвил., $[M+MeCN]^+ = 325,89$.

A.2.20.2. 4-Бром-2-етоксис-N'-гідроксисбензімідамід

45 Суспензію 4-бром-2-етоксисбензонітрилу (1,50 г, 6,5 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (913 мг, 13 ммоль) та NaHCO₃ (1,365 г, 16,3 ммоль) у воді (1,32 мл) та EtOH (26,6 мл) перемішують у запаяній трубці при 90 °С впродовж 3 год. Після того, як суміш охолodиться до КТ, продукт випадає у осад з реакційної суміші після додавання води. Тверду речовину відфільтровують у високому вакуумі, промиваючи водою та деякою кількістю Et₂O. Таким чином одержують першу порцію чистої зазначеної у заголовку сполуки (947 мг) у вигляді білої твердої

50 речовини. Фільтрат екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар потім два рази промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Залишок очищають за допомогою ФХ (hept/EtOAc, 5:5) з одержанням ще однієї порції чистої зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (448 мг), та її об'єднують з першою партією, отриманою при осадженні. Зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої

55 речовини (1,395 г, 83 %). PX-МС A: $t_R=0,53$ хвил., $[M+H]^+ = 259,03$.

A.2.21. 3-(2-Етоксис-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-фенокси)пропанова

кислота

60 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для A.2.12., виходячи з 3-(4-бром-2-етоксифенокси)пропанової кислоти. PX-МС B: $t_R=0,89$ хвил.;

$[M+H]^+ = 337,32$.

A.2.21.1. 3-(4-Бром-2-етоксифенокси)пропанова кислота

У пробірку для МХ приладу завантажують 4-бром-2-етоксифенол (1300 мг, 5,98 ммоль), H_2O (5 мл), $NaOH$ 32 % (1,332 мл, 14,38 ммоль) та 3-хлорпропіонову кислоту (674 мг, 6,08 ммоль). Її закупорюють та опромінюють при 120 °С впродовж 40 хвил. на рівні високої енергії. РС розбавляють у воді та рН знижують до рН9 за допомогою 2 н. HCl , потім два рази екстрагують за допомогою $EtOAc$. Основний водний шар потім підкисляють до рН2 та два рази екстрагують за допомогою $EtOAc$, об'єднані органічні екстракти промивають водою, сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та упарюють досуха, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,448 г, 56 %). РХ-МС В: $t_R=0,89$ хвил.; $[M+H]^+ = 289,10$.

A.2.22. Метил (Е)-3-(3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)тіофен-2-іл)акрилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для A.2.9., виходячи з метил (Е)-3-(3-етокситіофен-2-іл)акрилату. РХ-МС А: $t_R=1,02$ хвил.; $[M+H]^+ = 339,14$.

A.2.22.1. Метил (Е)-3-(3-етокситіофен-2-іл)акрилат

Суспензію 3-етокситіофен-2-карбальдегіду (2,90 г, 18,6 ммоль), метилбромацетату (3,07 мл, 33,4 ммоль) та трифенілфосфіну (7,305 г, 27,8 ммоль) у насиченому водн. $NaHCO_3$ (100 мл) перемішують при КТ впродовж 5 год. Додають ТГФ (30 мл), та РС перемішують впродовж ночі при КТ. Потім її два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищають за допомогою ФХ (Hept/ $EtOAc$, 9:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді темно-помаранчевого масла (2,9 г, 100 %). РХ-МС А: $t_R=0,69$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 198,26$.

A.2.23. 3-(3-Етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-іл)пропанова кислота

До розчину метил (Е)-3-(3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)акрилату [A.2.22.] (250 мг, 0,786 ммоль) у $MeOH$ (15 мл) додають 5 % вологий Pd/C (50 мг). Потім посудину інертизують за допомогою N_2 та продувають H_2 . Суміш поміщають у автоклав та її перемішують впродовж ночі при КТ під тиском H_2 4 бара, потім впродовж 1 дн. при 50 °С під тиском H_2 4 бара. Після фільтрування на фільтрі ватмана, додають 10 % $NaOH$ (1,18 мл, 11,8 ммоль), та РС перемішують впродовж 1 год. при КТ. Потім її обробляють 2 н. HCl до досягнення значення $pH < 1$ та два рази екстрагують за допомогою $EtOAc$. Органічний шар сушать над $MgSO_4$ та концентрують з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді темно-жовтого масла (287 мг, 74 %). РХ-МС А: $t_R=0,86$ хвил.; $[M+H]^+ = 327,09$.

A.2.24. Метил 2-(3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)ацетат

Суспензію метил 2-(3-етокситіофен-2-іл)ацетату (815 мг, 4,07 ммоль), біс(пінаколато)дибору (633 мг, 2,44 ммоль), димеру (1,5-циклооктадіен)-(метокси)іридію(I) (28,9 мг, 0,0437 ммоль) та 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипіридилу (26,8 мг, 0,0999 ммоль) у ТГФ (19,3 мл) дегазують потоком азоту впродовж 15 хвил. та потім перемішують при 80 °С впродовж ночі. РС концентрують при зниженому тиску та залишок очищають за допомогою ФХ (від Hept до Hept/ $EtOAc$, 9:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, яке кристалізується при стоянні (908 мг, 68 %). РХ-МС В: $t_R=1,03$ хвил.; $[M+H]^+ = 327,14$.

A.2.24.1. Метил 2-(3-етокситіофен-2-іл)ацетат

До розчину 2-діазо-1-(3-етокситіофен-2-іл)етан-1-ону (2025 мг, 10,3 ммоль) та TEA (4,31 мл, 31 ммоль) у $MeOH$ (52,7 мл) порціями додають бензоат срібла (1800 мг, 7,78 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 2 год. Потім її розбавляють за допомогою $EtOAc$ та фільтрують через целіт. Фільтрат два рази промивають насич. водн. $NaHCO_3$ та один раз сольовим розчином. Органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують. Залишок очищають за допомогою ФХ (від Hept до Hept/ $EtOAc$, 95:5) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла (817 мг, 40 %). РХ-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; $[M+H]^+ = 201,14$.

A.2.24.2. 2-Діазо-1-(3-етокситіофен-2-іл)етан-1-он

Розчин 3-етокситіофен-2-карбонової кислоти (2500 мг, 14,1 ммоль) у ДХМ (120 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (1,56 мл, 21,1 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж ночі, потім її концентрують у вакуумі та залишок розчиняють у $MeCN$ (80 мл). Краплями додають TEA (2,2 мл, 15,8 ммоль) та розчин охолоджують до 0 °С. Краплями додають (триметилсиліл)діазометан (2М розчин, 15 мл, 30 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 2 дн. Потім її обережно гасять шляхом додавання краплями $AcOH$, до тих пір, поки більше не буде спостерігатися виділення пухирців. РС потім концентрують та залишок розподіляють між $EtOAc$ та водою. Органічний шар потім промивають насич. водн. $NaHCO_3$ та сольовим розчином, сушать ($MgSO_4$) та концентрують. Залишок очищають за допомогою ФХ (від Hept до Hept/ $EtOAc$, 8:2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді інтенсивно-жовтої

твердої речовини (2,028 г, 73 %). РХ-МС В: $t_R=0,78$ хвил., $[M+H]^+ = 197,15$.

А.2.25. Етил 2-((2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)аміно)-2-оксоацетат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з етил 2-((4-бром-2-етоксифеніл)аміно)-2-оксоацетату. РХ-МС А: $t_R=0,98$ хвил.; $[M+H]^+ = 364,21$.

А.2.25.1. Етил 2-((4-бром-2-етоксифеніл)аміно)-2-оксоацетат

До розчину 4-бром-2-етоксиданіліну (1,10 г, 4,84 ммоль) у ДХМ (35 мл) при КТ додають ТЕА (0,748 мл, 5,32 ммоль). РС охолоджують до 0 °С та краплями додають етилоксалілхлорид (0,61 мл, 5,32 ммоль). РС перемішують впродовж 30 хвил. при 0 °С, потім дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж 30 хвил. РС розподіляють між EtOAc та насич. водн. NaHCO_3 . Два шари розділяють та органічні шари промивають водою, сольовим розчином, потім сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник видаляють у вакуумі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (1,52 г, 99 %). РХ-МС А: $t_R=0,92$ хвил.; $[M+\text{MeCN}]^+ = 316,04$.

А.2.26. 2-Бутокси-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з 4-бром-2-бутокси-6-фторбензойної кислоти. РХ-МС А: $t_R=0,92$ хвил.; $[M+H]^+ = 339,21$.

А.2.26.1. 4-Бром-2-бутокси-6-фторбензойна кислота

Метил 4-бром-2-бутокси-6-фторбензоат (1246 мг, 3,94 ммоль) розчиняють у EtOH (15 мл). Додають 32 % NaOH (1,82 мл, 19,7 ммоль), та РС нагрівають до 60 °С впродовж 1 год. Потім її охолоджують до КТ та розбавляють за допомогою EtOAc. Додають 2 н. HCl (10 мл) до досягнення кислого значення рН (<2). Водн. шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Отриману у результаті органічну фазу сушать над MgSO_4 та концентрують з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС Е: $t_R=0,52$ хвил.; $[M+H]^+ = 290,89$.

А.2.26.2. Метил 4-бром-2-бутокси-6-фторбензоат

До розчину метил 4-бром-2-фтор-6-гідроксибензоату (1,00 г, 4,02 ммоль) у ДМФА (10 мл) додають Cs_2CO_3 (2,62 г, 8,03 ммоль) після чого 1-йодбутан (0,685 мл, 6,02 ммоль). РС перемішують при 120 °С впродовж 2 год. при МХ опроміненні. РС концентрують при зниженому тиску, залишок розподіляють між ДХМ та водою. Водний шар повторно екстрагують за допомогою ДХМ, об'єднану органіку сушать (MgSO_4) та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 19:1) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,24 г, 99 %). РХ-МС А: $t_R=0,98$ хвил.; $[M+H]^+ = 306,84$.

А.2.27. Метил 2-(2-гідроксиетокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з метил 4-бром-2-(2-гідроксиетокси)бензоату. РХ-МС В: $t_R=0,89$ хвил.; $[M+H]^+ = 323,26$.

А.2.27.1. Метил 4-бром-2-(2-гідроксиетокси)бензоат

До розчину метил 4-бром-2-гідроксибензоату (500 мг, 2,1 ммоль) у ДМФА (5 мл) при 0 °С порціями додають NaH (101 мг, 4,2 ммоль). РС перемішують впродовж декількох хвилин при 0 °С, потім додають 2-брометанол (0,235 мл, 3,15 ммоль), та РС перемішують при 90 °С впродовж 2 год. 45 хвил., потім охолоджують до КТ. До РС додають воду та її два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою ФХ (гептан/EtOAc, від 1:0 до 6:4) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (358 мг, 62 %). РХ-МС В: $t_R=0,77$ хвил.; $[M+H]^+ = 275,14$.

А.2.28. 7-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-5Н-тієно[3,2-е][1,4]діоксепін-5-он

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.24., виходячи з 2,3-дигідро-5Н-тієно[3,2-е][1,4]діоксепін-5-ону. РХ-МС В: $t_R=0,51$ хвил.; $[M+H]^+ = 215,41$ (значення маси від боронової кислоти, що утворилася у результаті розщеплення складного пінакового ефіру під час аналізу РХ-МС).

А.2.28.1. 2,3-Дигідро-5Н-тієно[3,2-е][1,4]діоксепін-5-он

У пробірку для МХ приладу завантажують K_2CO_3 (623 мг, 4,5 ммоль), метил 3-гідрокситіофен-2-карбоксилат (250 мг, 1,5 ммоль) та ДМФА (5 мл). РС перемішують впродовж декількох хвилин, потім додають 2-брометанол (0,146 мл, 1,95 ммоль), пробірку закривають ковпачком та нагрівають при 100 °С впродовж 2 год. при МХ опроміненні. Додають 2-брометанол (0,0319 мл, 0,45 ммоль), та РС перемішують при 90 °С впродовж ночі при даному

температурному режимі. Після того, як суміш охолodиться до КТ, додають воду та РС три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирової зазначеної у заголовку сполуки у вигляді коричнюватої твердої речовини (338 мг, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,61$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 170,94$.

А.2.29. Метил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)пропаноат

До розчину 2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (390 мг, 1,48 ммоль) у ДМФА (15 мл) при КТ додають K_2CO_3 (427 мг, 3,03 ммоль). РС перемішують впродовж 15 хвил. при 60°C , потім додають метил 2-бромпропіонат (0,2 мл, 1,77 ммоль), та РС перемішують впродовж ночі при 60°C . РС охолоджують до КТ, концентрують у вакуумі та залишок розподіляють між EtOAc та водою. Органічний шар промивають ще раз водою, потім сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та упарюють досуха з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді біло-жовтого масла, яке кристалізується при стоянні (447 мг, 86 %). РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351,08$.

А.2.30. 3-(3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-іл)оксетан-3-ол

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.9., виходячи з 3-(3-метокситіофен-2-іл)оксетан-3-олу. РХ-МС А: $t_R=0,78$ хвил.; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 295,12$.

А.2.30.1. 3-(3-Метокситіофен-2-іл)оксетан-3-ол

До перемішуваного розчину 3-метокситіофену (1,00 г, 8,58 ммоль) та N, N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (1,55 мл, 10,3 ммоль) у Et_2O (30 мл) при 0°C краплями додають BuLi (1,6 М у гексані, 6,4 мл, 10,3 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 30 хвил., потім краплями додають 3-оксетанон (0,761 мл, 12,9 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 35 хвил., потім розбавляють водою, водний шар три рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою ФХ (від Hept до Hept/EtOAc, 8:2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла (1,123 г, 70 %). РХ-МС А: $t_R=0,53$ хвил.; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 169,04$.

А.2.31. 3-Етокси-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)циклобут-3-ен-1,2-діон

3-Етокси-4-(трибутилстаніл)циклобут-3-ен-1,2-діон (335 мг, 0,807 ммоль) та складний пінаколовий ефір 4-йодфенілборонової кислоти (298 мг, 0,904 ммоль), розчиняють у ДМФА (4 мл) при барботуванні N_2 впродовж 5 хвил. Додають транс-бензил(хлор)біс(трифенілфосфін)паладій(II) (36,7 мг, 0,0484 ммоль) та CuI (15,4 мг, 0,0807 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 3 год., потім фільтрують через мікроскляний фільтр, концентрують у вакуумі та очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 80:20) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (127 мг, 48 %). РХ-МС А: $t_R=0,97$ хвил.; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 370,07$.

А.2.32. 2,6-Диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з 4-бром-2,6-диметоксибензойної кислоти. РХ-МС В: $t_R=0,84$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309,10$.

А.2.33. Метил 2-етокси-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з метил 4-бром-2-етокси-6-метоксибензоату. РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,18$.

А.2.33.1. Метил 4-бром-2-етокси-6-метоксибензоат

До 4-бром-2-етокси-6-метоксибензойної кислоти (3080 мг, 11,2 ммоль) у ДМФА (30 мл) порціями додають Cs_2CO_3 (4742 мг, 14,6 ммоль), після чого краплями додають метилйодид (0,836 мл, 13,4 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 2 год., потім додають воду та суміш екстрагують за допомогою Et_2O . Органічний шар послідовно промивають водою та сольовим розчином, сушать над MgSO_4 та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 1:1) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (2,87 г, 89 %). РХ-МС В: $t_R=0,96$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288,99$.

А.2.33.2. 4-Бром-2-етокси-6-метоксибензойна кислота

4-Бром-2-етокси-6-метоксибензальдегід (2950 мг, 11,4 ммоль) суспендують у t-BuOH (48 мл) та краплями додають розчин хлориту натрію (2574 мг, 22,8 ммоль) та моногідрату однозаміщеного фосфату натрію (7935 мг, 56,9 ммоль) у воді (24 мл). Після завершення цієї операції додавання, додають 2-метил-2-бутен (10,2 мл, 91,1 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 30 хвил., потім концентрують при зниженому тиску. Залишок суспендують у воді,

підкислений 1 н. водн. HCl, та 3 рази екстрагують Et₂O. Об'єднані екстракти промивають 1 н. водн. NaOH (3 рази). Об'єднані водні шари підкисляють 6 н. водн. HCl та 3 рази екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні екстракти сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску, із забезпеченням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої

5 твердої речовини (3,08 г, 98 %). PX-MC B: t_R=0,79 хвил.; [M+H]⁺ = 274,91.

A.2.33.3. 4-Бром-2-етокси-6-метоксибензальдегід

До розчину 4-бром-2-гідрокси-6-метоксибензальдегіду (2880 мг, 12,5 ммоль) у ДМФА (30 мл) додають карбонат цезію (4874 мг, 15 ммоль), після чого йодетан (1,1 мл, 13,7 ммоль). PC перемішують при КТ впродовж ночі. Додають воду та водний шар екстрагують за допомогою Et₂O (3 х). Об'єднані органічні шари промивають водою, сушать над MgSO₄, концентрують. Очищення за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 1:1) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,95 г, 91 %). PX-MC B: t_R=0,90 хвил.; [M+H]⁺ = 258,95.

A.2.34. Етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)-2-метилпропаноат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для A.2.12., виходячи з етил 2-(4-бром-2-етоксифенокси)-2-метилпропаноату. PX-MC B: t_R=1,13 хвил.; [M+H]⁺ = 379,22.

A.2.34.1. Етил 2-(4-бром-2-етоксифенокси)-2-метилпропаноат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для A.2.18.1., використовуючи 4-бром-2-етоксифенол та етил 2-бромізобутират. PX-MC B: t_R=1,09 хвил.; [M+H]⁺ = 331,09.

A.2.35. Метил 2-(2-етокси-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-етокси-6-фторфеніл)ацетату (1,370 г, 4,71 ммоль) у безводн. ДМФА (12 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,207 г, 4,71 ммоль), ацетат калію (1,847 г, 18,80 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (383 мг, 0,51 ммоль). PC нагрівають до 90 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(2-етокси-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді безбарвної твердої речовини (0,970 г, 61 %). PX-MC B: t_R=1,09 хвил.; [M+H]⁺ = 339,21.

A.2.35.1. Метил 2-(4-бром-2-етокси-6-фторфеніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-етокси-6-фторфеніл)оцтової кислоти (1,440 г, 5,20 ммоль) у безводн. ДМФА (15 мл) при КТ додають карбонат цезію (2,117 г, 6,50 ммоль) та йодметан (0,48 мл, 7,80 ммоль), та PC перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-етокси-6-фторфеніл)ацетату у вигляді безбарвного масла (1,370 г, 91 %). PX-MC B: t_R=1,01 хвил.; [M+H]⁺ = 290,99.

A.2.35.2. 2-(4-Бром-2-етокси-6-фторфеніл)оцтова кислота

Суміш 2-(4-бром-2-етокси-6-фторфеніл)ацетонітрилу (1,440 г, 5,58 ммоль), води (5 мл), 95 % сірчаної кислоти (6 мл) та оцтової кислоти (7 мл) нагрівають до 110 °C у атмосфері азоту впродовж 3 год. PC потім дають охолотитися до КТ та виливають на суміш лід/вода. Реакційну суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирови 2-(4-бром-2-етокси-6-фторфеніл)оцтової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (1,440 г, 93 %). PX-MC B: t_R=0,88 хвил.; без іонізації.

A.2.35.3. 2-(4-Бром-2-етокси-6-фторфеніл)ацетонітрil

Розчин 5-бром-2-(хлорметил)-1-етокси-3-фторбензолу (2,860 г, 10,10 ммоль) у MeCN (27 мл) та воді (3,5 мл) обробляють ціанідом натрію (669 мг, 13,10 ммоль), та PC нагрівають до 80 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрil видаляють при зниженому тиску та суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-етокси-6-фторфеніл)ацетонітрилу у вигляді безбарвної

твердої речовини (1,440 г, 55 %). РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; без іонізації.

A.2.35.4. 5-Бром-2-(хлорметил)-1-етокси-3-фторбензол

Охолоджену (0 °С) суміш (4-бром-2-етокси-6-фторфеніл)метанолу (2,180 г, 8,75 ммоль) та хлориду цинку (29,8 мг, 0,219 ммоль) у безводн. ДХМ (17 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (1,28 мл, 17,50 ммоль), та РС перемішують при 0 °С впродовж 2 год. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням сирого 5-бром-2-(хлорметил)-1-етокси-3-фторбензолу у вигляді блідо-рожевого масла (2,330 г, 99 %). РХ-МС В: $t_R=1,07$ хвил.; без іонізації.

A.2.35.5. (4-Бром-2-етокси-6-фторфеніл)метанол

До охолодженого (-78 °С) розчину метил 4-бром-2-етокси-6-фторбензоату (3,150 г, 11,40 ммоль) у безводн. ТГФ (30 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 34,1 мл, 34,1 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78 °С у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. та потім дають нагрітися до 0 °С. Перемішування при 0 °С продовжують впродовж 45 хвил., та потім охолоджену РС послідовно обробляють водою (35 мл) та 2,8 н. водн. NaOH (25 мл). Суміші дають нагрітися до КТ та додатково перемішують впродовж 30 хвил. Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ТГФ. Додають EtOAc та воду, та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання (4-бром-2-етокси-6-фторфеніл)метанолу у вигляді безбарвної твердої речовини (2,680 г, 95 %). РХ-МС В: $t_R=0,84$ хвил.; без іонізації.

A.2.35.6. Метил 4-бром-2-етокси-6-фторбензоат

До розчину метил 4-бром-2-фтор-6-гідроксибензоату (2,930 г, 11,20 ммоль) у безводн. ДМФА (14 мл) при КТ послідовно додають карбонат цезію (3,642 г, 11,20 ммоль) та йодетан (0,90 мл, 11,20 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 30 хвил. Потім додають додаткову кількість карбонату цезію (3,729 г, 11,40 ммоль) та йодетану (0,92 мл, 11,40 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 20 хвил. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 4-бром-2-етокси-6-фторбензоату у вигляді жовтого масла (3,150 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 277,08$.

A.2.36. Ізопропіл 2-(2-ізопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину ізопропіл 2-(4-бром-2-ізопропоксифеніл)ацетату (2046 мг, 6,31 ммоль) у ДМФА (25 мл) при КТ додають біс(пінаколато)дибор (1618 мг, 6,31 ммоль), після чого ацетат калію (2477 мг, 25,2 ммоль). РС продувають за допомогою N_2 та додають дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладій (II) (513 мг, 0,694 ммоль). РС нагрівають при 95 °С впродовж ночі, потім охолоджують до КТ, фільтрують через набивку целіту та промивають за допомогою Et_2O . Додають воду та Et_2O , та два шари розділяють. Водний шар екстрагують за допомогою Et_2O (3х). Об'єднані органічні шари промивають водою (2х), сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та упарюють у вакуумі. Залишок очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 70:30) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-зеленого масла (1,604 г, 70 %). РХ-МС В: $t_R=1,14$ хвил.; $[M+H]^+ = 363,25$.

A.2.36.1. Ізопропіл 2-(4-бром-2-ізопропоксифеніл)ацетат

До 4-бром-2-гідроксифенілоцтової кислоти (2000 мг, 8,22 ммоль) у ДМФА (25 мл) додають карбонат цезію (5359 мг, 16,4 ммоль) та 2-бромпропан (2,73 мл, 28,8 ммоль) при 0 °С. РС нагрівають до КТ та перемішують впродовж 1 год., потім нагрівають до 45 °С та перемішують впродовж 24 год. Додають воду та отриману у результаті суміш екстрагують за допомогою Et_2O (3х). Органічні шари змішують та промивають додатковою кількістю води (2х), сольового розчину, потім сушать на фазорозділювачі та концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 75:25) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-зеленого масла (2,046 г, 79 %). РХ-МС В: $t_R=1,10$ хвил.; $[M+H]^+ = 315,11$.

A.2.37. Метил 2-(2-ізобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-ізобутилфеніл)ацетату (2,271 г, 7,13 ммоль) у безводн. ДМФА (25 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,828 г, 7,13 ммоль), ацетат калію (2,798 г, 28,50 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (579 мг, 0,78 ммоль). РС нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж 16 год. РС потім дають охолодитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають

сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =1/1) забезпечує одержання метил 2-(2-ізобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді жовтого масла (1,822 г, 77 %). РХ-МС В: t_R =1,13 хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333,24$.

5 А.2.37.1. Метил 2-(4-бром-2-ізобутилфеніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-ізобутилфеніл)оцтової кислоти (2,457 г, 8,64 ммоль) у безводн. ДМФА (30 мл) при КТ додають карбонат цезію (5,633 г, 17,30 ммоль) та йодметан (1,09 мл, 17,30 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =1/1) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-ізобутилфеніл)-ацетату у вигляді прозорого масла (2,271 г, 92 %). РХ-МС В: t_R =1,06 хвил.; без іонізації.

15 А.2.37.2. 2-(4-Бром-2-ізобутилфеніл)оцтова кислота

Суміш 2-(4-бром-2-ізобутилфеніл)ацетонітрилу (2,162 г, 8,41 ммоль), води (8 мл), 95 % сірчаної кислоти (9 мл) та оцтової кислоти (6 мл) нагрівають до 110 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім дають охолотитися до КТ та виливають на суміш лід/вода. Реакційну суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирової 2-(4-бром-2-ізобутилфеніл)оцтової кислоти у вигляді бурштинового масла (2,457 г, кількісний). РХ-МС В: t_R =0,96 хвил.; без іонізації.

20 А.2.37.3. 2-(4-Бром-2-ізобутилфеніл)ацетонітрил

Розчин 4-бром-1-(хлорметил)-2-ізобутилбензолу (2,381 г, 9,00 ммоль) у MeCN (24 мл) та воді (3 мл) обробляють ціанідом натрію (597 мг, 11,70 ммоль), та РС нагрівають до 80 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрил видаляють при зниженому тиску та РС два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =1/1) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-ізобутилфеніл)ацетонітрилу у вигляді прозорого масла (2,162 г, 95 %). РХ-МС В: t_R =1,05 хвил.; без іонізації.

30 А.2.37.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-ізобутилбензол

Охолоджену (0 °C) суміш (4-бром-2-ізобутилфеніл)метанолу (2,192 г, 8,83 ммоль) та хлориду цинку (30,1 мг, 0,221 ммоль) у безводн. ДХМ (20 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (1,29 мл, 17,70 ммоль), та РС перемішують при 0 °C впродовж 4 год. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням сирового 4-бром-1-(хлорметил)-2-ізобутилбензолу у вигляді світло-рожевого масла (2,381 г, кількісний). РХ-МС В: t_R =1,13 хвил.; без іонізації.

40 А.2.37.5. (4-Бром-2-ізобутилфеніл)метанол

До охолодженого (-78 °C) розчину метил 4-бром-2-ізобутилбензоату (2,712 г, 9,71 ммоль) у безводн. ТГФ (60 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 29,1 мл, 29,1 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. та потім дають нагрітися до 0 °C. Перемішування при 0 °C продовжують впродовж 30 хвил. та охолоджену РС послідовно обробляють водою (1 мл), 2,8 н. водн. NaOH (1 мл) та водою (3 мл). Суміші потім дають нагрітися до КТ та додатково перемішують впродовж 30 хвил. Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ТГФ, та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Додають EtOAc та воду, та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =1/1) забезпечує одержання (4-бром-2-ізобутилфеніл)метанолу (2,192 г, 93 %). РХ-МС В: t_R =0,96 хвил.; без іонізації.

50 А.2.37.6. Метил 4-бром-2-ізобутилбензоат

До розчину 4-бром-2-ізобутилбензойної кислоти (4,254 г, 14,30 ммоль) у безводн. ДМФА (50 мл) при КТ послідовно додають карбонат цезію (9,304 г, 28,60 ммоль) та йодметан (1,80 мл, 28,60 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =7/3) забезпечує одержання метил 4-бром-2-ізобутилбензоату у вигляді світло-жовтого масла (3,462 г, 89 %). РХ-МС В: t_R =1,11 хвил.; без іонізації.

60 А.2.37.7. 4-Бром-2-ізобутилбензойна кислота

До охолодженого (0 °C) розчину 4-бром-2-фторбензойної кислоти (5,000 г, 22,40 ммоль) у безводн. ТГФ (40 мл) краплями додають розчин броміду ізобутилмагнію (2,0 М у Et₂O, 33,5 мл, 67,0 ммоль), та PC додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. Потім до охолодженої (0 °C) реакційної суміші краплями додають MeOH (10 мл) та її додатково перемішують при 0 °C впродовж 5 хвил. Отриману у результаті суміш потім концентрують досуха при зниженому тиску та залишок розподіляють між EtOAc та 2 М водн. HCl. Шари розділяють та водн. шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 4-бром-2-ізобутилбензойної кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини (4,254 г, 74 %). PX-MC B: t_R=0,97 хвил.; без іонізації.

A.2.38. Метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметокси)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-(трифторметокси)феніл)ацетату (1,896 г, 5,58 ммоль) у безводн. ДМФА (25 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,432 г, 5,58 ммоль), ацетат калію (2,192 г, 22,30 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (454 мг, 0,61 ммоль). PC нагрівають до 95 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою Et₂O. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметокси)феніл)ацетату у вигляді зеленого масла (1,574 г, 78 %). PX-MC B: t_R=1,09 хвил.; [M+H]⁺ = 361,13.

A.2.38.1. Метил 2-(4-бром-2-(трифторметокси)феніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-(трифторметокси)феніл)оцтової кислоти (2,000 г, 6,56 ммоль) у безводн. ДМФА (30 мл) при КТ додають карбонат цезію (4,277 г, 13,10 ммоль) та йодметан (0,82 мл, 13,10 ммоль), та PC перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-(трифторметокси)феніл)ацетату у вигляді прозорого масла (1,896 г, 92 %). PX-MC B: t_R=1,01 хвил.; без іонізації.

A.2.39. Метил 2-(2-(дифторметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-(дифторметокси)феніл)ацетату (800 мг, 2,71 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (695 мг, 2,71 ммоль), ацетат калію (1,064 г, 10,80 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (220 мг, 0,29 ммоль). PC нагрівають до 90 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(2-(дифторметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді жовтого масла (367 мг, 40 %). PX-MC B: t_R=1,03 хвил.; без іонізації.

A.2.39.1. Метил 2-(4-бром-2-(дифторметокси)феніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-(дифторметокси)феніл)оцтової кислоти (3,560 г, 12,70 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (6,191 г, 19,00 ммоль) та йодметан (0,95 мл, 15,20 ммоль), та PC перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-(дифторметокси)феніл)ацетату у вигляді безбарвного масла (2,390 г, 64 %). PX-MC B: t_R=0,94 хвил.; без іонізації.

A.2.39.2. 2-(4-Бром-2-(дифторметокси)феніл)оцтова кислота

До суміші 2-(4-бром-2-(дифторметокси)феніл)ацетонітрилу (3,460 г, 13,20 ммоль) у EtOH (100 мл) та воді (100 мл) при КТ додають гідроксид калію (2,222 г, 39,60 ммоль), та PC нагрівають у посудині із зворотним холодильником у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім дають охолотитися до КТ та етанол видалають при зниженому тиску. Отриману у результаті суміш обробляють 1 М водн. HCl та два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані

органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирової 2-(4-бром-2-(дифторметокси)феніл)оцтової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (3,560 г, 96 %). РХ-МС В: $t_R=0,82$ хвил.; без іонізації.

5 A.2.39.3. 2-(4-Бром-2-(дифторметокси)феніл)ацетонітрил

Розчин 4-бром-1-(хлорметил)-2-(дифторметокси)бензолу (3,890 г, 14,30 ммоль) у MeCN (38 мл) та воді (5 мл) обробляють ціанідом натрію (913 мг, 18,60 ммоль), та РС нагрівають до 85 °C у атмосфері азоту впродовж 3 год. РС потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрил видаляють при зниженому тиску та суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-(дифторметокси)феніл)ацетонітрилу у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,560 г, 95 %). РХ-МС В: $t_R=0,92$ хвил.; без іонізації.

A.2.39.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-(дифторметокси)бензол

15 Охолоджену (0 °C) суміш (4-бром-2-(дифторметокси)феніл)метанолу (3,580 г, 14,10 ммоль) та хлориду цинку (48,2 мг, 0,354 ммоль) у безводн. ДХМ (28 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (2,06 мл, 28,30 ммоль), та РС перемішують при 0 °C впродовж 3,5 год. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням сирового 4-бром-1-(хлорметил)-2-(дифторметокси)бензолу у вигляді безбарвного масла (3,890 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=1,00$ хвил.; без іонізації.

20 A.2.39.5. (4-Бром-2-(дифторметокси)феніл)метанол

До охолодженого (0 °C) розчину 4-бром-2-(дифторметокси)бензальдегіду (3,820 г, 15,20 ммоль) у безводн. MeOH (75 мл) порціями додають борогідрид натрію (1,727 г, 45,70 ммоль), та суміш додатково перемішують при 0 °C у атмосфері азоту впродовж 1 год. Потім при зниженому тиску видаляють метанол. Додають ДХМ та воду, та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання (4-бром-2-(дифторметокси)феніл)метанолу у вигляді безбарвного масла (3,890 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,81$ хвил.; без іонізації.

30 A.2.39.6. 4-Бром-2-(дифторметокси)бензальдегід

До охолодженого (0 °C) розчину 4-бром-2-гідроксибензальдегіду (5,000 г, 24,40 ммоль) у MeCN (135 мл) та воді (135 мл) додають гідроксид калію (27,355 г, 488,00 ммоль). Суміш перемішують при КТ впродовж 30 хвил., та потім охолоджують до -30 °C. До охолодженої суміші у вигляді однієї порції додають діетил(бромдифторметил)фосфонат (13,283 г, 48,80 ммоль) та перемішування потім продовжують при КТ впродовж 2 год. Додають Et_2O , шари розділяють та водний шар додатково екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари послідовно промивають 1 М водн. NaOH, водою та сольовим розчином та потім сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 4-бром-2-(дифторметокси)бензальдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,820 г, 62 %). РХ-МС В: $t_R=0,92$ хвил.; без іонізації.

A.2.40. Метил 2-(2-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-пропілфеніл)ацетату (2,380 г, 8,78 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (2,251 г, 8,78 ммоль), ацетат калію (3,446 г, 35,10 ммоль) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (714 мг, 0,96 ммоль). РС нагрівають до 90 °C у атмосфері азоту впродовж 16 год. РС потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(2-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді безбарвного масла (2,230 г, 80 %). РХ-МС В: $t_R=1,10$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319,31$.

50 A.2.40.1. Метил 2-(4-бром-2-пропілфеніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-пропілфеніл)оцтової кислоти (2,770 г, 10,80 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (5,265 г, 16,20 ммоль) та йодметан (1,02 мл, 16,20 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-пропілфеніл)ацетату у вигляді

жовтого масла (2,380 г, 81 %). РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; без іонізації.

A.2.40.2. 2-(4-Бром-2-пропілфеніл)оцтова кислота

Суміш 2-(4-бром-2-пропілфеніл)ацетонітрилу (2,570 г, 10,80 ммоль), води (10 мл), 95 % сірчаної кислоти (11,5 мл) та оцтової кислоти (8 мл) нагрівають до 110 °С у атмосфері азоту впродовж 3 год. РС потім дають охолотитися до КТ та виливають на суміш лід/вода. Реакційну суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирової 2-(4-бром-2-пропілфеніл)оцтової кислоти у вигляді блідо-сірої твердої речовини (3,390 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,91$ хвил.; без іонізації.

A.2.40.3. 2-(4-Бром-2-пропілфеніл)ацетонітрил

Розчин 4-бром-1-(хлорметил)-2-пропілбензолу (2,980 г, 12,00 ммоль) у MeCN (32 мл) та воді (3,9 мл) обробляють ціанідом натрію (767 мг, 15,60 ммоль), та РС нагрівають до 80 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрил видаляють при зниженому тиску та РС два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до EtOAc) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-пропілфеніл)ацетонітрилу у вигляді блідо-жовтого масла (2,570 г, 90 %). РХ-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; без іонізації.

A.2.40.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-пропілбензол

Охолоджену (0 °С) суміш (4-бром-2-пропілфеніл)метанолу (2,650 г, 11,60 ммоль) та хлориду цинку (39,4 мг, 0,289 ммоль) у безводн. ДХМ (23 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (1,69 мл, 23,10 ммоль), та РС перемішують при 0 °С впродовж 3 год. та потім при КТ впродовж ночі. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням сирового 4-бром-1-(хлорметил)-2-пропілбензолу у вигляді сірого масла (2,98 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=1,10$ хвил.; без іонізації.

A.2.40.5. (4-Бром-2-пропілфеніл)метанол

До охолодженого (-78 °С) розчину метил 4-бром-2-пропілбензоату (3,300 г, 12,80 ммоль) у безводн. ТГФ (60 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 38,5 мл, 38,5 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78 °С у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. та потім дають нагрітися до 0 °С. Перемішування при 0 °С продовжують впродовж 45 хвил. та охолоджену РС послідовно обробляють водою (1,5 мл), 2,8 н. водн. NaOH (1,5 мл) та водою (4 мл). Суміші потім дають нагрітися до КТ та перемішування продовжують впродовж 30 хвил. Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ТГФ, та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання (4-бром-2-пропілфеніл)метанолу у вигляді безбарвного масла (2,650 г, 90 %). РХ-МС В: $t_R=0,91$ хвил.; без іонізації.

A.2.40.6. Метил 4-бром-2-пропілбензоат

До розчину 4-бром-2-пропілбензойної кислоти (3,590 г, 14,80 ммоль) у безводн. ДМФА (30 мл) при КТ послідовно додають карбонат цезію (9,623 г, 29,50 ммоль) та йодметан (1,86 мл, 29,50 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 16 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 4-бром-2-пропілбензоату у вигляді безбарвного масла (3,300 г, 87 %). РХ-МС В: $t_R=1,05$ хвил.; без іонізації.

A.2.40.7. 4-Бром-2-пропілбензойна кислота

До охолодженого (0 °С) розчину 4-бром-2-фторбензойної кислоти (5,000 г, 22,40 ммоль) у безводн. ТГФ (40 мл) краплями додають розчин броміду пропілмагнію (2,0 М у ТГФ, 33,50 мл, 67,00 ммоль), та РС додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. Потім до охолодженої (0 °С) реакційної суміші краплями додають MeOH (10 мл) та її додатково перемішують при 0 °С впродовж 5 хвил. Отриману у результаті суміш потім концентрують досуха при зниженому тиску та залишок розподіляють між EtOAc та 2 М водн. HCl. Шари розділяють та водн. шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/2) забезпечує одержання 4-бром-2-пропілбензойної кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (3,590 г, 66 %). РХ-МС В: $t_R=0,93$ хвил.; без іонізації.

A.2.41. Метил 2-(2-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-етилфеніл)ацетату (900 мг, 3,24 ммоль) у безводн. ДМФА (15 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (832 мг, 3,24 ммоль), ацетат калію (1,274 г, 13,00 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (264 мг, 0,35 ммоль). РС нагрівають до 90 °С у

атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання метил 2-(2-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді світло-жовтого масла (708 мг, 72 %). PX-MC B: $t_R=1,05$ хвил.; $[M+H]^+ = 305,22$.

A.2.41.1. Метил 2-(4-бром-2-етилфеніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-етилфеніл)оцтової кислоти (2,118 г, 8,05 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (5,246 г, 16,10 ммоль) та йодметан (1,01 мл, 16,10 ммоль), та PC перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-етилфеніл)ацетату у вигляді світло-жовтого масла (2,043 г, 99 %). PX-MC B: $t_R=0,99$ хвил.; без іонізації.

A.2.41.2. 2-(4-Бром-2-етилфеніл)оцтова кислота

Суміш 2-(4-бром-2-етилфеніл)ацетонітрилу (1,859 г, 7,99 ммоль), води (7,5 мл), 95 % сірчаної кислоти (8,3 мл) та оцтової кислоти (5,8 мл) нагрівають до 110 °C у атмосфері азоту впродовж 4 год. PC потім дають охолотитися до КТ та виливають на суміш лід/вода. Реакційну суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирови 2-(4-бром-2-етилфеніл)оцтової кислоти у вигляді бурштинової твердої речовини (2,118 г, кількісний). PX-MC B: $t_R=0,85$ хвил.; без іонізації.

A.2.41.3. 2-(4-Бром-2-етилфеніл)ацетонітрил

Розчин 4-бром-1-(хлорметил)-2-етилбензолу (2,050 г, 8,34 ммоль) у MeCN (24 мл) та воді (3 мл) обробляють ціанідом натрію (553 мг, 10,80 ммоль), та PC нагрівають до 80 °C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрил видаляють при зниженому тиску та PC два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-етилфеніл)ацетонітрилу у вигляді безбарвної твердої речовини (1,859 г, 99 %). PX-MC B: $t_R=0,95$ хвил.; без іонізації.

A.2.41.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-етилбензол

Охолоджену (0 °C) суміш (4-бром-2-етилфеніл)метанолу (1,854 г, 8,30 ммоль) та хлориду цинку (28,3 мг, 0,208 ммоль) у безводн. ДХМ (20 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (1,21 мл, 16,60 ммоль), та PC перемішують при 0 °C впродовж 2 год. PC концентрують при зниженому тиску з одержанням сирови 4-бром-1-(хлорметил)-2-етилбензолу у вигляді світло-фіолетового масла (2,050 г, кількісний). PX-MC B: $t_R=1,04$ хвил.; без іонізації.

A.2.41.5. (4-Бром-2-етилфеніл)метанол

До охолодженого (-78 °C) розчину метил 4-бром-2-етилбензоату (2,219 г, 9,01 ммоль) у безводн. ТГФ (60 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 M у толуолі, 27,0 мл, 27,0 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78 °C у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. та потім дають нагрітися до 0 °C. Перемішування при 0 °C продовжують впродовж 45 хвил. та охолоджену PC послідовно обробляють водою (1 мл), 2.8 н. водн. NaOH (1 мл) та водою (3 мл). Суміші потім дають нагрітися до КТ та додатково перемішують впродовж 30 хвил. Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ТГФ, та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Додають EtOAc та воду, та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання (4-бром-2-етилфеніл)метанолу (1,854 г, 96 %). PX-MC B: $t_R=0,84$ хвил.; без іонізації.

A.2.41.6. Метил 4-бром-2-етилбензоат

До розчину 4-бром-2-етилбензойної кислоти (3,003 г, 12,80 ммоль) у безводн. ДМФА (30 мл) при КТ додають карбонат цезію (8,355 г, 25,60 ммоль) та йодметан (1,61 мл, 25,60 ммоль), та PC перемішують при КТ впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 4-бром-2-етилбензоату у вигляді прозорого масла (2,735 г, 88 %). PX-MC B: $t_R=1,02$ хвил.;

без іонізації.

A.2.41.7. 4-Бром-2-етилбензойна кислота

До охолодженого (0 °C) розчину 4-бром-2-фторбензойної кислоти (5,000 г, 22,40 ммоль) у безводн. ТГФ (40 мл) краплями додають розчин броміду етилмагнію (1,0 М у ТГФ, 67,1 мл, 67,1 ммоль), та РС додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 3 год. Потім до охолодженої (0 °C) реакційної суміші краплями додають MeOH (15 мл) та її додатково перемішують при 0 °C впродовж 5 хвил. Отриману у результаті суміш потім концентрують досуха при зниженому тиску та залишок розподіляють між EtOAc та 2 М водн. HCl. Шари розділяють та водн. шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 4-бром-2-етилбензойної кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (3,003 г, 59 %). РХ-МС В: t_R=0,87 хвил.; без іонізації.

A.2.42. 2-(2-Пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)оцтова кислота

До розчину пропіл 2-(2-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату (308 мг, 0,85 ммоль) у EtOH (9 мл) додають NaOH (10 % водн. розчин, 3,4 мл), та суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. EtOH видаляють у вакуумі. Значення рН отриманого у результаті основного водного шару доводять до 3-4, використовуючи 1 н. HCl, та два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,238 г, 87 %). РХ-МС А: t_R=0,88 хвил.; [M+H]⁺ = 321,08.

A.2.42.1. Пропіл 2-(2-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)феніл)ацетат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з пропіл 2-(4-бром-2-пропоксифеніл)ацетату. РХ-МС А: t_R=1,04 хвил.; [M+H]⁺ = 363,12.

A.2.42.2. Пропіл 2-(4-бром-2-пропоксифеніл)ацетат

До розчину 4-бром-2-гідроксифенілоцтової кислоти (1,50 г, 6,37 ммоль) у ДМФА (50 мл) додають 1-йодпропан (1,38 мл, 14 ммоль, 2,2 екв.) та Cs₂CO₃ (6,23 г, 19,1 ммоль). РС перемішують при 100 °C впродовж ночі, потім охолоджують до КТ. Додають воду, та ДМФА видаляють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між EtOAc та водою. Водний шар повторно екстрагують два рази за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать (MgSO₄) та концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 90:10) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (0,775 г, 39 %). РХ-МС А: t_R=1,00 хвил.; [M+H]⁺ = 315,07.

A.2.43. Метил 3-етил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-карбоксилат

До розчину діізопропіламіду літію (2,0 М у суміші ТГФ/гептан/етилбензол, 10 мл, 9,6 ммоль) у ТГФ (20 мл) при -78 °C краплями додають розчин метил 3-етилтіофен-2-карбоксилату (1123 мг, 6,4 ммоль) у ТГФ (15 мл). РС перемішують впродовж 10 хвил. при -78 °C, потім краплями додають розчин 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (2 мл, 9,6 ммоль) у ТГФ (25 мл), РС перемішують впродовж 20 хвил. при -78 °C, потім її дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж 1,5 год. До РС при 0 °C додають 2 н. HCl (25 мл, 51,2 ммоль) та її перемішують впродовж 5 хвил. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 рази). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та концентрують досуха з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевого масла, яке кристалізується при стоянні (2,00 г, кількісн.). РХ-МС В: t_R=1,10 хвил.; [M+H]⁺ = 297,27.

A.2.44. Рац-метил 2-(2-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)феніл)пропаноат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з рац-метил 2-(4-бром-2-пропілфеніл)пропаноату. РХ-МС В: t_R=1,14 хвил.; [M+H]⁺ = 333,25.

A.2.44.1. Рац-метил 2-(4-бром-2-пропілфеніл)пропаноат

До розчину 2-(4-бром-2-пропілфеніл)оцтової кислоти (А.2.40.2., 2150 мг, 8,36 ммоль) у безводному ДМФА (10 мл) додають Cs₂CO₃ (5449 мг, 16,7 ммоль), після чого йодметан (1,05 мл, 16,7 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж ночі. Додають воду та суміш екстрагують за допомогою Et₂O (3 х). Органічні шари змішують та промивають водою (2 х), потім сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують досуха. Очищення за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 1:1) приводить до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (1,60 г, 76 %). РХ-МС В: t_R=1,04 хвил.; без іонізації.

A.2.45. 3-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-фенокси)пропанова

кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з 3-(4-бром-2-метоксифенокси)пропанової кислоти. РХ-МС В: $t_R=0,85$ хвил.; $[M+H]^+ = 323,16$.

5 А.2.45.1. 3-(4-Бром-2-метоксифенокси)пропанова кислота

До суспензії NaH (60 % у маслі, 1431 мг, 35,8 ммоль) у ДМФА (10 мл) краплями додають 4-бром-2-метоксифенол (2850 мг, 13,8 ммоль) у ДМФА (10 мл). Через 30 хвил., краплями додають 3-бромпропіонову кислоту (2525 мг, 16,5 ммоль) у ДМФА (8 мл), та РС перемішують при КТ впродовж ночі. Обережно додають 2М водн. HCl та отриману у результаті суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 х). Органічні шари змішують та промивають водою (2 х), потім сушать на фазорозділювачі та концентрують досуха. Очищення за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 1:1) приводить до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,29 г, 34 %). РХ-МС В: $t_R=0,78$ хвил.; без іонізації.

15 А.2.46. 1-(2-Пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)циклопропан-1-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з 1-(4-бром-2-пропілфеніл)циклопропан-1-карбонової кислоти. РХ-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 372,47$.

А.2.46.1. 1-(4-Бром-2-пропілфеніл)циклопропан-1-карбонова кислота

20 У колбу, що містить 1-(4-бром-2-пропілфеніл)циклопропан-1-карбонітрил (465 мг, 1,69 ммоль) та оснащену конденсатором, послідовно додають H₂O (1,6 мл), AcOH (1,2 мл) та H₂SO₄ (1,8 мл). РС перемішують при 110 °С впродовж 3 дн., потім охолоджують до КТ. РС виливають у льодяну воду та суміш екстрагують за допомогою ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари промивають 1 н. розчином NaOH. Основний водний шар екстрагують ще раз за допомогою EtOAc. Водний шар підкисляють до досягнення pH 2-3 шляхом додавання 2 н. HCl. Цей кислий водний шар потім два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Ці органічні шари (кислотне екстрагування) об'єднують, промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (283 мг, 65 %). РХ-МС В: $t_R=0,96$ хвил.; без іонізації. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 12,13-12,49 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 1 H), 7,23-7,33 (m, 1 H), 7,13-7,22 (m, 1 H), 2,59-2,67 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 1,43-1,56 (m, 2 H), 1,06-1,15 (m, 2 H), 0,81-0,98 (m, 3 H).

А.2.46.2. 1-(4-Бром-2-пропілфеніл)циклопропан-1-карбонітрил

35 До розчину 2-(4-бром-2-пропілфеніл)ацетонітрилу (А.3.42.3., 1180 мг, 4,81 ммоль) у толуолі (25 мл) при КТ у атмосфері аргону додають 1,2-диброметан (1,26 мл, 14,4 ммоль), бензилтриетилхлорид амонію (89,4 мг, 0,385 ммоль) та NaOH (1346 мг, 33,6 ммоль). РС перемішують впродовж 2 ночей при 110 °С, потім охолоджують до КТ та додають 1,2-диброметан (1,26 мл, 14,4 ммоль), бензилтриетилхлорид амонію (89,4 мг, 0,385 ммоль) та NaOH (1346 мг, 33,6 ммоль), та РС перемішують впродовж ночі при 110 °С. Після того, як суміш охолodиться до КТ, РС гасять водою та концентрують у вакуумі. Залишок розподіляють між EtOAc та водою. Водний шар екстрагують ще раз за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 95:5) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (468 мг, 37 %). РХ-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; $[M+H]^+ = 263,92$.

45 А.2.47. Метил 3-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилат

До розчину метил 3-гідрокситіофен-2-карбоксилату (815 мг, 5,15 ммоль) у ТГФ (36 мл), охолодженого до -78 °С, краплями додають діізопропіламід літію (2,0 М у суміші ТГФ/гексани, 7,75 мл, 15,5 ммоль). РС перемішують 10 хвил. при -78 °С, потім краплями додають розчин 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (2,36 мл, 11,3 ммоль) у ТГФ (12 мл), та РС витримують при перемішуванні впродовж 15 хвил. при -78 °С, потім дають нагрітисся до КТ впродовж 2 год. До РС додають 1М HCl (42 мл, 41,2 ммоль) та її екстрагують за допомогою EtOAc (3*40 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневого масла, яке кристалізується при стоянні (1,7 г, кількісн.). РХ-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; без іонізації.

А.2.48. 2-(2-Етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-фенокси)оцтова кислота

60 Розчин етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-фенокси)ацетату (1,285 г, 3,82 ммоль) у EtOH (15 мл) обробляють 10 % NaOH (7,64 мл, 19,1 ммоль), та РС перемішують при 50 °С впродовж 30 хвил. РС охолоджують до КТ та розбавляють за

допомогою EtOAc. Додають 2 н. HCl (15 мл) до досягнення кислого значення pH (<1). Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Отриману у результаті органічну фазу сушать над MgSO₄ та концентрують з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевої пасти (1,11 г, 90 %). PX-МС А: t_R=0,80 хвил.; [M+H]=323,12.

5 А.2.48.1. Етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокс)ацетат
Розчин 2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (3,47 г, 12,5 ммоль) у безводному ДМФА (50 мл) послідовно обробляють Cs₂CO₃ (6,10 г, 18,7 ммоль) та етилбромацетатом (1,48 мл, 13,1 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 1 год. Додають воду та суміш екстрагують за допомогою Et₂O (х 3). Об'єднані органічні шари потім послідовно промивають водою (х 2) та сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують досуха при зниженому тиску з одержанням чистого продукту у вигляді безбарвного масла (1,46 г, 77 %). PX-МС А: t_R=0,94 хвил.; [M+H]=351,18.

10 А.2.49. 5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ол
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з 5-(4-бромфеніл)-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-ону. PX-МС А: t_R=0,82 хвил.; [M+MeCN]⁺ = 330,07.

15 А.2.50. Метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол-7-карбоксилат
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з метил 4-бром-1Н-індол-7-карбоксилату. PX-МС А: t_R=0,95 хвил.; [M+H]⁺ = 302,23.

20 А.2.51. 3-(3-Етокс-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-іл)пропанова кислота

До розчину метил (Е)-3-(3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)акрилату (250 мг, 0,786 ммоль) у MeOH (15 мл) додають 5 % вологий Pd/C (50 мг). Потім посудину інертизують за допомогою N₂ та продувають H₂. Суміш поміщають у автоклав та її перемішують впродовж ночі при КТ під тиском H₂ 4 бара, потім впродовж 1 д при 50 °С під тиском H₂ 4 бара. Після фільтрування на фільтрі ватмана, додають 10 % NaOH (1,18 мл, 11,8 ммоль), та РС перемішують впродовж 1 год. при КТ. Потім її обробляють 2 н. HCl до досягнення значення pH<1 та два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над MgSO₄ та концентрують з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді темно-жовтого масла (287 мг, 74 %). PX-МС А: t_R=0,86 хвил.; [M+H]⁺ = 327,09.

30 А.2.51.1. Метил (Е)-3-(3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)тіофен-2-іл)акрилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.47., виходячи з метил (Е)-3-(3-етокситіофен-2-іл)акрилату. PX-МС А: t_R=1,02 хвил.; [M+H]⁺ = 339,14.

А.2.51.2. Метил (Е)-3-(3-етокситіофен-2-іл)акрилат
Суспензію 3-етокситіофен-2-карбальдегіду (2,90 г, 18,6 ммоль), метилбромацетату (3,07 мл, 33,4 ммоль) та трифенілфосфіну (7,305 г, 27,8 ммоль) у водн. насиченому NaHCO₃ (100 мл) перемішують при КТ впродовж 5 год. Додають ТГФ (30 мл), та РС перемішують впродовж ночі при КТ. Потім її два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищають за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, 9:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді темно-помаранчевого масла (2,9 г, 100 %). PX-МС А: t_R=0,69 хвил.; [M+MeCN]⁺ = 198,26.

45 А.2.52. 2-Етокс-6-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з 4-бром-2-етокс-6-пропілбензойної кислоти. PX-МС А: t_R=0,90 хвил.; [M+H]⁺ = 335,11.

А.2.52.1. 4-Бром-2-етокс-6-пропілбензойна кислота
50 До 4-бром-2-фтор-6-пропілбензойної кислоти (3430 мг, 13,9 ммоль) у ДМФА (20 мл) порціями додають гідрид натрію (60 % у маслі, 1222 мг, 30,5 ммоль). Коли інтенсивне виділення газу ослабиться, додають сухий етанол (0,891 мл, 15,3 ммоль) у 5 мл ДМФА, та РС нагрівають при 100 °С впродовж 1 год. Після охолодження суміш виливають у воду, pH доводять до 3, та потім 3 рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Залишок очищають за допомогою ФХ (гептан/етилацетат, від 100:0 до 80:20) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини (2,19 г, 95 %). PX-МС А: t_R=0,86 хвил.; [M+H]⁺ = 286,98.

60 А.2.53. 5-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)ізоксазол-3-ол
До перемішуваного розчину 5-(4-бром-2-метоксифеніл)ізоксазол-3-олу (158 мг, 0,585 ммоль)

у сухому ТГФ (4 мл) при -78°C у атмосфері азоту краплями додають бутиллітій (1,6 М у гексані, 1,1 мл, 1,76 ммоль). РС перемішують при -78°C впродовж 25 хвил., потім краплями додають складний пінаколовий ефір ізопропоксидборонної кислоти (0,418 мл, 2,05 ммоль), та РС перемішують при -78°C впродовж 45 хвил., потім при КТ впродовж 40 хвил. РС гасять насич. водн. NH_4Cl та екстрагують за допомогою EtOAc . Органічний шар два рази промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 9:1 до 8:2) з одержанням очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (42 мг, 23 %). PX-МС А: $t_{\text{R}}=0,86$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318,14$.

A.2.53.1. 5-(4-Бром-2-метоксифеніл)ізоксазол-3-ол

До перемішуваної суспензії 3-(4-бром-2-метоксифеніл)-3-оксо-N-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)пропанаміду (284 мг, 0,763 ммоль) у MeOH (1,7 мл) при КТ краплями додають конц. HCl (6,8 мл). РС перемішують при КТ впродовж 30 хвил. Додають воду (4 мл) та осад відфільтровують, промиваючи 1,2 мл води, з одержанням очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (169 мг, 82 %) PX-МС А: $t_{\text{R}}=0,79$ хвил., $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271,99$.

A.2.53.2. 3-(4-Бром-2-метоксифеніл)-3-оксо-N-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)пропанамід

До розчину етил 3-(4-бром-2-метоксифеніл)-3-оксопропаноату (971 мг, 1,33 ммоль) у NMP (15,7 мл) послідовно додають О-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)гідроксиламін (512 мг, 4,19 ммоль) та DMAP (433 мг, 3,55 ммоль) при КТ. РС нагрівають до 115°C та перемішують впродовж ночі, потім охолоджують до КТ. Суміш розподіляють між 40 мл 0,5М HCl (pH 2) та 40 мл EtOAc . Органічний шар три рази промивають 40 мл насич. розчину NaCl . Водний шар повторно екстрагують за допомогою 40 мл EtOAc . Органічні шари об'єднують, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (301 мг, 25 %). PX-МС А: $t_{\text{R}}=0,76$ хвил., $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373,98$.

A.2.53.3. Етил 3-(4-бром-2-метоксифеніл)-3-оксопропаноат

1-(4-Бром-2-метоксифеніл)етанон (1,00 г, 4,37 ммоль) розчиняють у діетилкарбонаті (5,6 мл, 46,2 ммоль). Обережно додають NaH (66 % суспензія у маслі, 384 мг, 9,6 ммоль). РС перемішують впродовж ночі при КТ. Обережно додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc . Органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла (933 мг, 71 %). PX-МС А: $t_{\text{R}}=0,87$ хвил., $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303,01$.

A.2.54. Етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2-оксоацетат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для A.2.12., виходячи з етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)-2-оксоацетату. PX-МС А: $t_{\text{R}}=0,98$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,19$.

A.2.54.1. Етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)-2-оксоацетат

До розчину 2-(4-бром-2-гідроксифеніл)-2-оксооцтової кислоти (1,00 г, 3,88 ммоль) та K_2CO_3 (1,605 г) у DMFA (10 мл) додають йодетан (0,799 мл, 9,69 ммоль), та РС перемішують при 50°C впродовж 2 дн. Додають K_2CO_3 (1,605 г, 11,6 ммоль) та йодетан (0,799 мл, 9,69 ммоль), та РС перемішують при 60°C впродовж 20 год. РС фільтрують, промивають за допомогою DХМ та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 4:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (0,921 г, 79 %). PX-МС А: $t_{\text{R}}=0,92$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303,03$.

A.2.55. 1-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-2(1H)-он

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для A.2.12., виходячи з 7-бром-1-метил-3,4-дигідрохіназолін-2(1H)-ону. PX-МС А: $t_{\text{R}}=0,80$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289,18$.

A.2.56. Етил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо-фуран-3-карбоксилат

До розчину етил 6-бромбензофуран-3-карбоксилату (1,850 г, 6,87 ммоль) у безводн. DMFA (20 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,763 г, 6,87 ммоль), ацетат калію (2,699 г, 27,50 ммоль) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (559 мг, 0,75 ммоль). РС нагрівають до 95°C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім дають охолонути до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою Et_2O . Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання етил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-3-карбоксилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,528 г, 70 %). PX-МС В: $t_{\text{R}}=1,11$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317,23$.

A.2.57. 3-Етокси-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)циклобут-3-ен-1,2-діон

3-Етокси-4-(трибутилстаніл)циклобут-3-ен-1,2-діон (335 мг, 0,807 ммоль) та складний пінаколовий ефір 4-йодфенілборонової кислоти (298 мг, 0,904 ммоль) розчиняють у ДМФА (4 мл) при барботуванні N_2 впродовж 5 хвил. Додають транс-бензил(хлор)біс(трифенілфосфін)паладій(II) (36,7 мг, 0,0484 ммоль) та CuI (15,4 мг, 0,0807 ммоль), та PC перемішують при КТ впродовж 3 год., потім фільтрують через мікроскляний фільтр, концентрують у вакуумі та очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 80:20) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (127 мг, 48 %). PX-МС A: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 370,07$.

A.2.58. 5-(2-Етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)ізоксазол-3-ол

До перемішуваного розчину 5-(4-бром-2-етоксифеніл)ізоксазол-3-олу (286 мг, 1,01 ммоль) та 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,733 мл, 3,52 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл) при $-78^\circ C$ у атмосфері азоту краплями додають 2,5М розчин бутиллітію (2 мл, 5,03 ммоль). PC перемішують при $-78^\circ C$ впродовж 15 хвил., потім при $-78^\circ C$ додають воду, та суміш залишають перемішуватися при КТ впродовж 40 хвил. Додають насичений розчин NH_4Cl та водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар два рази промивають сольовим розчином, потім його сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують. Сирий залишок очищають за допомогою ФХ (від Hept до Hept/EtOAc, 1:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (390 мг, кількісн.). PX-МС B: $t_R=0,98$ хвил.; $[M+H]^+ = 332,34$ & $[M+H+MeCN]^+ = 373,55$.

A.2.58.1. 5-(4-Бром-2-етоксифеніл)ізоксазол-3-ол

До розчину етил 3-(4-бром-2-етоксифеніл)пропіолату (1017 мг, 3,42 ммоль) у EtOH (30 мл) додають гідрохлорид гідроксиламіну (721 мг, 10,3 ммоль) з наступним додаванням краплями 10 % NaOH (6,85 мл, 18,8 ммоль); PC перемішують впродовж ночі при КТ. Розчинник відганяють при зниженому тиску, отриманий залишок суспендують у воді, та суспензію доводять до pH 2-3 за допомогою 2 н. водного розчину HCl. Отриману у результаті тверду речовину відфільтровують з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (380 мг, 39 %). PX-МС B: $t_R=0,91$ хвил.; $[M+H]^+ = 284,17/286,25$.

A.2.58.2. Етил 3-(4-бром-2-етоксифеніл)пропіолат

У реакційний апарат встановлюють впускний патрубок для CO_2 (газ) та CO_2 безперервно барботують у перемішуваний розчин ((4-бром-2-етоксифеніл)етиніл)триметилсилану (1950 мг, 6,56 ммоль) у ДМСО (20 мл). Додають фторид цезію (1220 мг, 7,87 ммоль), та PC перемішують при КТ впродовж 2 год. Припиняють барботування CO_2 та краплями додають йодетан (0,639 мл, 7,87 ммоль). PC додатково перемішують при КТ впродовж 3 год. та потім виливають у воду. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають знову водою та, на завершення, сольовим розчином. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ та концентрують досуха. Очищення за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 85:15) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевого масла (1,017 г, 52 %). PX-МС B: $t_R=1,08$ хвил.; $[M+H]^+ = 297,20/299,23$.

A.2.58.3. ((4-Бром-2-етоксифеніл)етиніл)триметилсилан

До розчину 4-бром-2-етокси-1-йодбензолу (2120 мг, 6,48 ммоль) у ТГФ (20 мл) додають ТЕА (2,71 мл, 19,5 ммоль), етинілтриметилсилан (1,12 мл, 7,78 ммоль) та йодид міді (61,7 мг, 0,324 ммоль). PC дегазують та поміщають у атмосферу аргону 3 рази. Потім додають транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій(II) (91 мг, 0,13 ммоль) та PC дегазують у останній раз, поміщають у атмосферу аргону та перемішують при $70^\circ C$ впродовж 16 год. Суміш охолоджують до КТ та розподіляють між EtOAc та водою. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та розчинник упарюють. Отриманий у результаті залишок очищають за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 90:10) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевого масла (1,95 г, 100 %). PX-МС B: $t_R=1,18$ хвил.; без іонізації; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,31 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 7,24 (d, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,10 (dd, $J_1=1,7$ Гц, $J_2=8,1$ Гц, 1 H), 4,09 (q, $J=7,0$ Гц, 2 H), 1,33 (t, $J=6,8$ Гц, 3 H), 0,22 (s, 9 H).

A.2.59. 3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для A.2.12., виходячи з 3-(4-бромфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-ону. PX-МС B: $t_R=0,90$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 330,12$.

A.2.60. Метил 2-(2-хлор-6-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-хлор-6-етилфеніл)ацетату (254 мг, 0,87 ммоль) у безводн. ДМФА (10 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (223 мг, 0,87 ммоль), ацетат калію (342 мг, 3,48 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (70 мг, 0,095 ммоль). PC

нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж 5,5 год. PC потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при
5 зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(2-хлор-6-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді блідо-жовтого масла (126 мг, 43 %). PX-MC B: t_R =1,14 хвил.; $[M+H]^+$ = 339,35.

A.2.60.1. Метил 2-(4-бром-2-хлор-6-етилфеніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-хлор-6-етилфеніл)оцтової кислоти (259 мг, 0,93 ммоль) у безводн. ДМФА (9 мл) при КТ додають карбонат цезію (456 мг, 1,40 ммоль) та йодметан (70 мкл, 1,12 ммоль), та PC перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при
15 зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-хлор-6-етилфеніл)-ацетату у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (254 мг, 93 %). PX-MC B: t_R =1,03 хвил.; без іонізації.

A.2.60.2. 2-(4-Бром-2-хлор-6-етилфеніл)оцтова кислота

Суміш 2-(4-бром-2-хлор-6-етилфеніл)ацетонітрилу (511 мг, 1,98 ммоль), гідроксиду калію (333 мг, 5,93 ммоль) у EtOH (15 мл) та воді (15 мл) нагрівають до 110 °С у атмосфері азоту впродовж 24 год. PC потім дають охолотитися до КТ та концентрують при зниженому тиску. Послідовно додають 1 М водн. HCl та ДХМ, шари потім розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням
25 сирової 2-(4-бром-2-хлор-6-етилфеніл)оцтової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (259 мг). PX-MC B: t_R =0,90 хвил.; без іонізації.

A.2.60.3. 2-(4-Бром-2-хлор-6-етилфеніл)ацетонітрил

Розчин 5-бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-етилбензолу (740 мг, 2,76 ммоль) у MeCN (14 мл) та воді (2 мл) обробляють ціанідом натрію (176 мг, 3,59 ммоль), та PC нагрівають до 80 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. PC потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрил видаляють при зниженому тиску та суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при
30 зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-хлор-6-етилфеніл)ацетонітрилу у вигляді безбарвного масла (511 мг, 72 %). PX-MC B: t_R =0,99 хвил.; без іонізації.

A.2.60.4. 5-Бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-етилбензол

Охолоджену (0 °С) суміш (4-бром-2-хлор-6-етилфеніл)метанолу (645 мг, 2,58 ммоль) та хлориду цинку (9 мг, 0,064 ммоль) у безводн. ДХМ (10 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (0,37 мл, 5,17 ммоль), та PC перемішують при 0 °С впродовж 3 год. та потім при
40 КТ впродовж ночі. PC концентрують при зниженому тиску з одержанням сирового 5-бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-етилбензолу у вигляді сірого масла (740 мг, кількісний). PX-MC B: t_R =1,09 хвил.; без іонізації.

A.2.60.5. (4-Бром-2-хлор-6-етилфеніл)метанол

До охолодженого (-78 °С) розчину метил 4-бром-2-хлор-6-етилбензоату (2,115 г, 7,62 ммоль) у безводн. ТГФ (50 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 45,7 мл, 45,7 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78 °С у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. та потім дають нагрітися до 0 °С. Перемішування при 0 °С продовжують впродовж 45 хвил. та охолоджену PC послідовно обробляють водою (2 мл), 2,8 н. водн. NaOH (2 мл) та водою (5 мл). Суміші потім дають нагрітися до КТ та додатково перемішують впродовж 30 хвил.
50 Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ТГФ, та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Додають EtOAc та воду, та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання чистого (4-бром-2-хлор-6-етилфеніл)метанолу (645 мг, 34 %). PX-MC B: t_R =0,89 хвил.; без іонізації.

A.2.60.6. Метил 4-бром-2-хлор-6-етилбензоат

До розчину 4-бром-2-хлор-6-етилбензойної кислоти (2,660 г, 10,10 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (4,933 г, 15,10 ммоль) та йодметан (0,76 мл, 12,10 ммоль), та PC перемішують при КТ впродовж 1,5 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари
60

промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc$ =1/1) забезпечує одержання метил 4-бром-2-хлор-6-етилбензоату у вигляді безбарвного масла (1,930 г, 69 %). РХ-МС В: t_R =1,03 хвил.; без іонізації.

5 А.2.60.7. 4-Бром-2-хлор-6-етилбензойна кислота

До охолодженого (0 °С) розчину 4-бром-2-хлор-6-фторбензойної кислоти (4,530 г, 17,00 ммоль) у безводн. ТГФ (40 мл) краплями додають розчин броміду етилмагнію (1,0 М у ТГФ, 67,9 мл, 67,9 ммоль), та РС додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 50 хвил. Потім до охолодженої (0 °С) реакційної суміші краплями додають MeOH (20 мл) та її додатково перемішують при 0 °С впродовж 5 хвил. Отриману у результаті суміш потім концентрують досуха при зниженому тиску та залишок розподіляють між $EtOAc$ та 2 М водн. HCl. Шари розділяють та водн. шар два рази екстрагують за допомогою $EtOAc$. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc$ =1/1) забезпечує одержання 4-бром-2-хлор-6-етилбензойної кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (2,660 г, 59 %). РХ-МС В: t_R =0,86 хвил.; без іонізації.

15 А.2.61. Метил 2-(2-етил-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-етил-6-метилфеніл)ацетату (1,176 г, 4,34 ммоль) у безводн. ДМФА (15 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,112 г, 4,34 ммоль), ацетат калію (1,703 г, 17,30 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (353 мг, 0,47 ммоль). РС нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж 16 год. РС потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою $EtOAc$. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою $EtOAc$. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc$ =7/3) забезпечує одержання метил 2-(2-етил-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді світло-зеленого масла (895 мг, 65 %). РХ-МС В: t_R =1,08 хвил.; $[M+H]^+$ = 319,28.

30 А.2.61.1. Метил 2-(4-бром-2-етил-6-метилфеніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-етил-6-метилфеніл)оцтової кислоти (2,993 г, 11,60 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (7,585 г, 23,30 ммоль) та йодметан (1,46 мл, 23,30 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 5 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc$ =7/3) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-етил-6-метилфеніл)ацетату у вигляді жовтого масла (1,176 г, 37 %). РХ-МС В: t_R =1,03 хвил.; без іонізації.

А.2.61.2. 2-(4-Бром-2-етил-6-метилфеніл)оцтова кислота

40 Суміш 2-(4-бром-2-етил-6-метилфеніл)ацетонітрилу (2,477 г, 10,40 ммоль), води (10 мл), 95 % сірчаної кислоти (11 мл) та оцтової кислоти (7,5 мл) нагрівають до 110 °С у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. РС потім дають охолотитися до КТ та виливають на суміш лід/вода. Реакційну суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирової 2-(4-бром-2-етил-6-метилфеніл)оцтової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,993 г, кількісний). РХ-МС В: t_R =0,81 хвил.; без іонізації.

А.2.61.3. 2-(4-Бром-2-етил-6-метилфеніл)ацетонітрил

50 Розчин 5-бром-2-(хлорметил)-1-етил-3-метилбензолу (2,849 г, 11,50 ммоль) у MeCN (30 мл) та воді (3,7 мл) обробляють ціанідом натрію (764 мг, 15,00 ммоль), та РС нагрівають до 80 °С у атмосфері азоту впродовж 1 год. РС потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрил видаляють при зниженому тиску та РС два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $EtOAc$ =7/3) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-етил-6-метилфеніл)ацетонітрилу у вигляді прозорого масла (2,477 г, 90 %). РХ-МС В: t_R =0,99 хвил.; без іонізації.

55 А.2.61.4. 5-Бром-2-(хлорметил)-1-етил-3-метилбензол

60 Охолоджену (0 °С) суміш (4-бром-2-етил-6-метилфеніл)метанолу (2,525 г, 11,00 ммоль) та хлориду цинку (37,6 мг, 0,276 ммоль) у безводн. ДХМ (30 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (1,61 мл, 22,00 ммоль), та РС перемішують при 0 °С впродовж 1 год. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням сирового 5-бром-2-(хлорметил)-1-етил-3-

метилбензолу у вигляді світло-коричневого масла (2,849 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=1,08$ хвил.; без іонізації.

A.2.61.5. (4-Бром-2-етил-6-метилфеніл)метанол

До охолодженого (-78°C) розчину метил 4-бром-2-етил-6-метилбензоату (3,355 г, 13,00 ммоль) у безводн. ТГФ (60 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 39,0 мл, 39,0 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78°C у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. та потім дають нагрітися до 0°C . Перемішування при 0°C продовжують впродовж 1 год. та охолоджену РС послідовно обробляють водою (1 мл), 2,8 н. водн. NaOH (1 мл) та водою (3 мл). Суміші потім дають нагрітися до КТ та додатково перемішують впродовж 30 хвил. Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ТГФ, та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Додають EtOAc та воду, та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання (4-бром-2-етил-6-метилфеніл)метанолу (2,525 г, 84 %). РХ-МС В: $t_R=0,87$ хвил.; без іонізації.

A.2.61.6. Метил 4-бром-2-етил-6-метилбензоат

До розчину 4-бром-2-етил-6-метилбензойної кислоти (3,465 г, 14,30 ммоль) у безводн. ДМФА (35 мл) при КТ додають карбонат цезію (9,288 г, 28,50 ммоль) та йодметан (1,79 мл, 28,50 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/1) забезпечує одержання метил 4-бром-2-етил-6-метилбензоату у вигляді прозорого масла (3,355 г, 92 %). РХ-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; без іонізації.

A.2.61.7. 4-Бром-2-етил-6-метилбензойна кислота

До охолодженого (0°C) розчину 4-бром-2-фтор-6-метилбензойної кислоти (4,000 г, 16,30 ммоль) у безводн. ТГФ (40 мл) краплями додають розчин броміду етилмагнію (1,0 М у ТГФ, 49,0 мл, 49,0 ммоль), та РС додатково перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. Потім до охолодженої (0°C) реакційної суміші краплями додають MeOH (15 мл) та її додатково перемішують при 0°C впродовж 5 хвил. Отриману у результаті суміш потім концентрують досуха при зниженому тиску та залишок розподіляють між EtOAc та 2 М водн. HCl. Шари розділяють та водн. шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/1) забезпечує одержання 4-бром-2-етил-6-метилбензойної кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини (3,465 г, 87 %). РХ-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; без іонізації.

A.2.62. Метил 2-(3-етил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)ацетат

Суміш метил 2-(3-етилтіофен-2-іл)ацетату (1,340 г, 7,27 ммоль), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (1,119 г, 4,36 ммоль), дихлориду біс(1,5-циклооктадієн)діїридію (I) (50,4 мг, 0,0727 ммоль) та 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридину (47,8 мг, 0,175 ммоль) у ТГФ (35 мл) дегазують потоком азоту та потім перемішують при 80°C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС концентрують при зниженому тиску та залишок очищають за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) з одержанням метил 2-(3-етил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)ацетату у вигляді блідо-жовтого масла (1,781 г, 79 %). РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 311,22$.

A.2.62.1. Метил 2-(3-етилтіофен-2-іл)ацетат

До розчину 2-(3-етилтіофен-2-іл)оцтової кислоти (1,248 г, 7,33 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (3,581 г, 11,00 ммоль) та йодметан (0,55 мл, 8,79 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 40 хвил. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 2-(3-етилтіофен-2-іл)ацетату у вигляді жовтого масла (1,340 г, 99 %). РХ-МС В: $t_R=0,87$ хвил.; $[M+H]^+ = 185,19$.

A.2.62.2. 2-(3-Етилтіофен-2-іл)оцтова кислота

До суміші 2-(3-етилтіофен-2-іл)ацетонітрилу (1,150 г, 7,60 ммоль) у EtOH (6 мл) та воді (6 мл) при КТ додають гідроксид калію (1,280 г, 22,80 ммоль), та РС нагрівають у посудині із зворотним холодильником у атмосфері азоту впродовж 75 хвил. РС потім дають охолотитися до КТ та етанол видаляють при зниженому тиску. Отриману у результаті суміш обробляють 1 М водн. HCl та два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над

безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирови 2-(3-етилтіофен-2-іл)оцтової кислоти у вигляді жовтого масла (1,247 г, 96 %). РХ-МС В: $t_R=0,72$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 170,94$.

А.2.62.3. 2-(3-Етилтіофен-2-іл)ацетонітрил

Розчин 2-(хлорметил)-3-етилтіофену (506 мг, 3,15 ммоль) у безводному ДМСО (20 мл) обробляють ціанідом натрію (617 мг, 12,60 ммоль), та РС нагрівають до 80°C у атмосфері азоту впродовж 40 хвил. РС потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Отриману у результаті суміш три рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $\text{EtOAc}=1/1$) забезпечує одержання 2-(3-етилтіофен-2-іл)ацетонітрилу у вигляді жовтого масла (360 мг, 76 %). РХ-МС В: $t_R=0,83$ хвил.; без іонізації.

А.2.62.4. 2-(Хлорметил)-3-етилтіофен

До охолодженого (0°C) розчину (3-етилтіофен-2-іл)метанолу (500 мг, 3,52 ммоль) у безводн. ДХМ (18 мл) послідовно додають триетиламін (0,63 мл, 4,57 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (43 мг, 0,35 ммоль). Потім краплями додають метансульфонілхлорид (0,32 мл, 4,22 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. РС потім розбавляють водою, шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирови 2-(хлорметил)-3-етилтіофену у вигляді жовтого масла (505 мг, 90 %). РХ-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; без іонізації.

А.2.62.5. (3-Етилтіофен-2-іл)метанол

До охолодженого (-78°C) розчину метил 3-етилтіофен-2-карбоксилату (2,270 г, 13,30 ммоль) у безводн. ТГФ (80 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 40,0 мл, 40,0 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78°C у атмосфері азоту впродовж 10 хвил. та потім дають нагрітися до 0°C . Перемішування при 0°C продовжують впродовж 30 хвил., та потім охолоджену РС послідовно обробляють водою (1,5 мл), 15 % водн. NaOH (1,5 мл) та водою (4 мл). Суміші дають нагрітися до КТ та додатково перемішують впродовж 1 год. Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ТГФ. Додають EtOAc та воду, та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $\text{EtOAc}=1/1$) забезпечує одержання (3-етилтіофен-2-іл)метанолу у вигляді безбарвного масла (2,030 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,66$ хвил.; без іонізації.

А.2.62.6. Метил 3-етилтіофен-2-карбоксилат

До розчину 3-етилтіофен-2-карбонової кислоти (3,130 г, 19,00 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ послідовно додають карбонат цезію (9,303 г, 28,60 ммоль) та йодметан (1,44 мл, 22,80 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 1,5 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням метил 3-етилтіофен-2-карбоксилату у вигляді жовтого масла (3,340 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,89$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 171,04$.

А.2.63. Метил 2-(2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфеніл)ацетату (2,614 г, 9,42 ммоль) у безводн. ДМФА (25 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (2,416 г, 9,42 ммоль), ацетат калію (3,697 г, 37,70 ммоль) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (766 мг, 1,04 ммоль). РС нагрівають до 90°C у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc . Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ $\text{EtOAc}=7/3$) забезпечує одержання метил 2-(2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді світло-зеленого масла (1,939 г, 63 %). РХ-МС В: $t_R=1,08$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325,19$.

А.2.63.1. Метил 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфеніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфеніл)оцтової кислоти (2,648 г, 10,00 ммоль) у безводн. ДМФА (25 мл) при КТ додають карбонат цезію (6,548 г, 20,10 ммоль) та йодметан (1,26 мл, 20,10 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані

органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =7/3) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфеніл)ацетату у вигляді прозорого масла (2,614 г, 94 %). РХ-МС В: t_R =1,00 хвил.; без іонізації.

5 А.2.63.2. 2-(4-Бром-2-хлор-6-метилфеніл)оцтова кислота

Суміш 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфеніл)ацетонітрилу (2,504 г, 10,20 ммоль), води (9 мл), 95 % сірчаної кислоти (11 мл) та оцтової кислоти (7 мл) нагрівають до 110 °С у атмосфері азоту впродовж 4 год. РС потім дають охолотитися до КТ та виливають на суміш лід/вода. Реакційну суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають

10 сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирової 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфеніл)оцтової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,648 г, 98 %). РХ-МС В: t_R =0,86 хвил.; без іонізації.

А.2.63.3. 2-(4-Бром-2-хлор-6-метилфеніл)ацетонітрил

Розчин 5-бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-метилбензолу (2,752 г, 10,80 ммоль) у MeCN (30 мл)

15 та воді (4 мл) обробляють ціанідом натрію (719 мг, 14,10 ммоль), та РС нагрівають до 80 °С у атмосфері азоту впродовж 1 год. РС потім дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрил видаляють при зниженому тиску та суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при

20 зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =7/3) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-хлор-6-метилфеніл)ацетонітрилу у вигляді безбарвної твердої речовини (2,504 г, 94 %). РХ-МС В: t_R =0,96 хвил.; без іонізації.

А.2.63.4. 5-Бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-метилбензол

Охолоджену (0 °С) суміш (4-бром-2-хлор-6-метилфеніл)метанолу (2,529 г, 10,70 ммоль) та хлориду цинку (36,6 мг, 0,268 ммоль) у безводн. ДХМ (30 мл) обробляють краплями

25 тіонілхлоридом (1,57 мл, 21,50 ммоль), та РС перемішують при 0 °С впродовж 4 год. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням сирового 5-бром-1-хлор-2-(хлорметил)-3-метилбензолу у вигляді темно-рожевої твердої речовини (2,752 г, кількісний). РХ-МС В: t_R =1,05 хвил.; без іонізації.

А.2.63.5. (4-Бром-2-хлор-6-метилфеніл)метанол

До охолодженого (-78 °С) розчину метил 4-бром-2-хлор-6-метилбензоату (3,450 г, 12,60 ммоль) у безводн. ТГФ (60 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 38,0 мл, 38,0 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78 °С у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. та потім дають нагрітися до КТ. Перемішування при КТ продовжують

35 впродовж 1,5 год., та потім охолоджену РС послідовно обробляють водою (1 мл), 2,8 н. водн. NaOH (1 мл) та водою (3 мл). Суміші дають нагрітися до КТ та додатково перемішують впродовж 30 хвил. Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ТГФ, та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Додають EtOAc та воду, та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску.

40 Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/ EtOAc =1/1) забезпечує одержання чистого (4-бром-2-хлор-6-метилфеніл)метанолу (2,529 г, 85 %). РХ-МС В: t_R =0,90 хвил.; без іонізації.

А.2.63.6. Метил 4-бром-2-хлор-6-метилбензоат

До розчину 4-бром-2-хлор-6-метилбензойної кислоти (3,500 г, 13,30 ммоль) у безводн.

45 ДМФА (35 мл) при КТ послідовно додають карбонат цезію (8,685 г, 26,70 ммоль) та йодметан (1,68 мл, 26,70 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 1 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші

50 гептан/ EtOAc =7/3) забезпечує одержання метил 4-бром-2-хлор-6-метилбензоату у вигляді темно-помаранчевого масла (3,450 г, 98 %). РХ-МС В: t_R =0,99 хвил.; без іонізації.

А.2.64. Метил 1-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-пірол-2-карбоксилат

До розчину метил 4-бром-1-етил-1Н-пірол-2-карбоксилату (1,567 г, 6,75 ммоль) у безводн.

55 ДМФА (15 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,715 г, 6,75 ммоль), ацетат калію (2,651 г, 27,00 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (494 мг, 0,67 ммоль). РС нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім

60 промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при

зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/1) забезпечує одержання метил 1-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-пірол-2-карбоксилату у вигляді світло-жовтого масла (841 мг, 45 %). РХ-МС В: $t_R=0,96$ хвил.; $[M+H]^+ = 280,24$.

5 А.2.64.1. Метил 4-бром-1-етил-1Н-пірол-2-карбоксилат

До розчину метил 4-бром-1Н-пірол-2-карбоксилату (1,500 г, 7,21 ммоль) у безводн. ДМФА (15 мл) при КТ додають карбонат калію (1,494 г, 10,80 ммоль) та йодетан (1,43 мл, 8,65 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 2,5 год. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 4-бром-1-етил-1Н-пірол-2-карбоксилату у вигляді прозорого масла (1,567 г, 94 %). РХ-МС В: $t_R=0,94$ хвил.; без іонізації.

15 А.2.65. Метил 1-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-пірол-2-карбоксилат

До розчину метил 4-бром-1-пропіл-1Н-пірол-2-карбоксилату (1,721 г, 6,99 ммоль) у безводн. ДМФА (15 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,776 г, 6,99 ммоль), ацетат калію (2,745 г, 28,00 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (512 мг, 0,69 ммоль). РС нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС потім дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари потім промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/1) забезпечує одержання метил 1-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-пірол-2-карбоксилату у вигляді жовтого масла (1,036 г, 51 %). РХ-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; $[M+H]^+ = 294,33$.

25 А.2.65.1. Метил 4-бром-1-пропіл-1Н-пірол-2-карбоксилат

До розчину метил 4-бром-1Н-пірол-2-карбоксилату (1,500 г, 7,21 ммоль) у безводн. ДМФА (15 мл) при КТ додають карбонат калію (1,494 г, 10,80 ммоль) та 1-йодпропан (0,84 мл, 8,65 ммоль), та РС перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 4-бром-1-пропіл-1Н-пірол-2-карбоксилату у вигляді прозорого масла (1,721 г, 97 %). РХ-МС В: $t_R=0,99$ хвил.; без іонізації.

35 А.2.66. 2-Етокс-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота

Етил 2-етокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензоат (960 мг, 2,38 ммоль) розчиняють у суміші MeOH/ТГФ (1:1) (10 мл). Потім додають 10 % NaOH (4,77 мл, 11,9 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 4 год. Суміш обробляють 2 н. HCl (~10 мл) до досягнення кислого значення рН (<2) та екстрагують за допомогою EtOAc. Отриману у результаті органічну фазу сушать над MgSO₄ та концентрують з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,735 г, 81 %). РХ-МС В: $t_R=0,91$ хвил.; $[M+H]^+ = 311,26$.

40 А.2.66.1. Етил 2-етокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з етил 4-бром-2-етокси-3-фторбензоату. РХ-МС В: $t_R=1,10$ хвил.; $[M+H]^+ = 339,26$.

45 А.2.66.2. Етил 4-бром-2-етокси-3-фторбензоат

До розчину 4-бром-3-фтор-2-гідроксибензойної кислоти (750 мг, 3,1 ммоль) та K₂CO₃ (1070 мг, 7,74 ммоль) у ДМФА (6 мл), додають етилийодид (0,508 мл, 6,35 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 2,5 дн. при КТ, потім її розподіляють між ДХМ та сольовим розчином. Водний шар повторно екстрагують за допомогою ДХМ, об'єднану органіку промивають сольовим розчином, потім сушать (MgSO₄) та концентрують при зниженому тиску з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді темно-помаранчевого масла. РХ-МС В: $t_R=1,03$ хвил.; $[M+H]^+ = 291,01$.

55 А.2.67. Метил 3-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат

До розчину метил 3-(4-бром-2-метоксифеніл)пропаноату (0,899 г, 3,26 ммоль) у безводн. ДМФА (10 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (0,835 г, 3,26 ммоль), ацетат калію (1,278 г, 13,00 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (265 мг, 0,35 ммоль). Суміш нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають

водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання метил 3-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноату у вигляді світло-жовтого масла (0,752 г, 72 %). PX-MC B: $t_R=1,02$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321,22$.

A.2.67.1. Метил 3-(4-бром-2-метоксифеніл)пропаноат

До розчину 3-(4-бром-2-метоксифеніл)пропанової кислоти (1,000 г, 3,86 ммоль) у безводн. ДМФА (10 мл) при КТ додають карбонат цезію (2,515 г, 7,72 ммоль) та йодметан (0,485 мл, 7,72 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 3-(4-бром-2-метоксифеніл)пропаноату у вигляді прозорого масла (0,899 г, 85 %). PX-MC B: $t_R=0,96$ хвил.; без іонізації.

A.2.68. Метил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилат

До розчину метил 5-бром-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилату (1,513 г, 5,86 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,504 г, 5,86 ммоль), ацетат калію (2,301 г, 23,40 ммоль) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (477 мг, 0,64 ммоль). Суміш нагрівають до 90°C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою Et_2O . Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилату у вигляді світло-жовтого масла (1,168 г, 66 %). PX-MC B: $t_R=0,98$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305,22$.

A.2.68.1. Метил 5-бром-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилат

До розчину 5-бром-2,3-дигідробензофуран-2-карбонової кислоти (1,500 г, 5,86 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (2,388 г, 7,33 ммоль) та йодметан (0,547 мл, 8,79 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж ночі. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням метил 5-бром-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилату у вигляді жовтого масла (1,513 г, кількісний). PX-MC B: $t_R=0,90$ хвил.; без іонізації.

A.2.69. Метил 2-(3-пропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)ацетат

Суміш метил 2-(3-пропілтіофен-2-іл)ацетату (0,600 г, 3,03 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (0,470 г, 1,82 ммоль), димеру (1,5-циклооктадієн)(метокси)іридію(I) (21,5 мг, 0,0325 ммоль) та 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридину (20 мг, 0,074 ммоль) у ТГФ (15 мл) дегазують потоком азоту та перемішують при 80°C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC концентрують при зниженому тиску та залишок очищають за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) з одержанням метил 2-(3-пропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)ацетату у вигляді прозорого масла (0,671 г, 68 %). PX-MC B: $t_R=1,07$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325,24$.

A.2.69.1. Метил 2-(3-пропілтіофен-2-іл)ацетат

Суміш метил 2-(3-бромтіофен-2-іл)ацетату (1,655 г, 7,04 ммоль), н-пропілтрифторборату калію (1,223 г, 7,74 ммоль) та карбонату цезію (6,881 г, 21,10 ммоль) у толуолі (24 мл) та воді (12 мл) дегазують три рази азотом. Потім додають ацетат паладію(II) (79 мг, 0,35 ммоль) та RuPhos (0,346 г, 0,70 ммоль), та суміш нагрівають до 95°C у атмосфері азоту впродовж ночі. PC дають охолотитися до КТ, додають воду, та суміш три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 2-(3-пропілтіофен-2-іл)ацетату у вигляді жовтого масла (1,336 г, 96 %). PX-MC B: $t_R=0,94$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 199,26$.

A.2.69.2. Метил 2-(3-бромтіофен-2-іл)ацетат

До розчину 2-(3-бромтіофен-2-іл)оцтової кислоти (2,000 г, 9,05 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (5,895 г, 18,10 ммоль) та йодметан (1,14 мл, 18,10 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при

зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 2-(3-бромтіофен-2-іл)ацетату у вигляді жовтого масла (2,183 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; без іонізації.

5 А.2.70. Метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-(трифторметил)феніл)ацетату (2,556 г, 8,60 ммоль) у безводн. ДМФА (30 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (2,207 г, 8,60 ммоль), ацетат калію (3,378 г, 34,40 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (0,700 г, 0,94 ммоль). Суміш нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/1) забезпечує одержання метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)феніл)ацетату у вигляді жовтого масла (2,256 г, 76 %). РХ-МС В: $t_R=1,07$ хвил.; без іонізації.

А.2.70.1. Метил 2-(4-бром-2-(трифторметил)феніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-(трифторметил)феніл)оцтової кислоти (2,694 г, 9,52 ммоль) у безводн. ДМФА (25 мл) при КТ додають карбонат цезію (6,202 г, 19,00 ммоль) та йодметан (1,20 мл, 19,00 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 1 год. Додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-(трифторметил)феніл)ацетату у вигляді світло-жовтого масла (2,556 г, 90 %). РХ-МС В: $t_R=0,98$ хвил.; без іонізації.

А.2.70.2. 2-(4-Бром-2-(трифторметил)феніл)оцтова кислота

Суміш 2-(4-бром-2-(трифторметил)феніл)ацетонітрилу (2,385 г, 9,03 ммоль), води (8,5 мл), 95 % сірчаної кислоти (9,5 мл) та оцтової кислоти (6,5 мл) нагрівають до 110 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та виливають на суміш під/вода. Реакційну суміш три рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирової 2-(4-бром-2-(трифторметил)феніл)оцтової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини (2,694 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,85$ хвил.; без іонізації.

35 А.2.70.3. 2-(4-Бром-2-(трифторметил)феніл)ацетонітрил

Розчин 4-бром-1-(хлорметил)-2-(трифторметил)бензолу (2,707 г, 9,81 ммоль) у MeCN (32 мл) та воді (4 мл) обробляють ціанідом натрію (0,651 г, 12,80 ммоль), та суміш нагрівають до 80 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрил видаляють при зниженому тиску та суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-(трифторметил)феніл)ацетонітрилу у вигляді світло-жовтої твердої речовини (2,385 г, 92 %). РХ-МС В: $t_R=0,95$ хвил.; без іонізації.

А.2.70.4. 4-Бром-1-(хлорметил)-2-(трифторметил)бензол

45 Охолоджену (0 °С) суміш (4-бром-2-(трифторметил)феніл)метанолу (2,500 г, 9,62 ммоль) та хлориду цинку (32,8 мг, 0,24 ммоль) у безводн. ДХМ (25 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (1,40 мл, 19,20 ммоль), та суміш перемішують при 0 °С впродовж 4 год. та потім при КТ впродовж ночі. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням сирового 4-бром-1-(хлорметил)-2-(трифторметил)бензолу у вигляді світло-жовтого масла (2,707 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=1,03$ хвил.; без іонізації.

50 А.2.71. Метил 2-(2-етокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат

До розчину метил 2-(4-бром-2-етокси-3-фторфеніл)ацетату (1,939 г, 6,66 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,708 г, 6,66 ммоль), ацетат калію (2,615 г, 26,60 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (0,542 г, 0,73 ммоль). Суміш нагрівають до 90 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3)

забезпечує одержання метил 2-(2-етокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату у вигляді темно-зеленого масла (1,254 г, 56 %). РХ-МС В: $t_R=1,05$ хвил.; $[M+H]^+ = 339,23$.

А.2.71.1. Метил 2-(4-бром-2-етокси-3-фторфеніл)ацетат

До розчину 2-(4-бром-2-етокси-3-фторфеніл)оцтової кислоти (2,186 г, 7,28 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) при КТ додають карбонат цезію (3,213 г, 9,86 ммоль) та йодметан (0,738 мл, 11,80 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 15 хвил. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 2-(4-бром-2-етокси-3-фторфеніл)ацетату у вигляді прозорого масла (1,939 г, 91 %). РХ-МС В: $t_R=0,99$ хвил.; $[M+H]^+ = 291,10$.

А.2.71.2. 2-(4-Бром-2-етокси-3-фторфеніл)оцтова кислота

Суміш 2-(4-бром-2-етокси-3-фторфеніл)ацетонітрилу (1,879 г, 7,28 ммоль), води (7 мл), 95 % сірчаної кислоти (8 мл) та оцтової кислоти (9 мл) нагрівають до 110 °С у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. РС потім дають охолотитися до КТ та виливають на суміш лід/вода. Реакційну суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(4-бром-2-етокси-3-фторфеніл)оцтової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,186 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=0,85$ хвил.; без іонізації.

А.2.71.3. 2-(4-Бром-2-етокси-3-фторфеніл)ацетонітрil

Розчин 1-бром-4-(хлорметил)-3-етокси-2-фторбензолу (2,124 г, 7,94 ммоль) у MeCN (24 мл) та воді (3 мл) обробляють ціанідом натрію (0,527 г, 10,30 ммоль), та суміш нагрівають до 80 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Ацетонітрil видаляють при зниженому тиску та суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання 2-(4-бром-2-етокси-3-фторфеніл)ацетонітрилу у вигляді безбарвної твердої речовини (1,879 г, 92 %). РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; без іонізації.

А.2.71.4. 1-Бром-4-(хлорметил)-3-етокси-2-фторбензол

Охолоджену (0 °С) суміш (4-бром-2-етокси-3-фторфеніл)метанолу (1,947 г, 7,82 ммоль) та хлориду цинку (26,6 мг, 0,19 ммоль) у безводн. ДХМ (25 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (1,14 мл, 15,60 ммоль), та суміш перемішують при 0 °С впродовж 2 год. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням 1-бром-4-(хлорметил)-3-етокси-2-фторбензолу у вигляді прозорого масла (2,124 г, кількісний). РХ-МС В: $t_R=1,06$ хвил.; без іонізації.

А.2.71.5. (4-Бром-2-етокси-3-фторфеніл)метанол

До охолодженого (-78 °С) розчину етил 4-бром-2-етокси-3-фторбензоату (2,920 г, 10,00 ммоль) у безводн. ТГФ (30 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 30,1 мл, 30,1 ммоль), та суміш додатково перемішують при -78 °С у атмосфері азоту впродовж 45 хвил. РС потім дають нагрітися до 0 °С та послідовно обробляють водою та 2,8 н. водн. NaOH. Додають EtOAc, шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання (4-бром-2-етокси-3-фторфеніл)метанолу у вигляді безбарвної твердої речовини (1,947 г, 78 %). РХ-МС В: $t_R=0,85$ хвил.; без іонізації.

А.2.71.6. Етил 4-бром-2-етокси-3-фторбензоат

До розчину 4-бром-3-фтор-2-гідроксибензойної кислоти (3,000 г, 12,80 ммоль) у безводн. ДМФА (25 мл) при КТ додають карбонат калію (3,529 г, 25,50 ммоль) та йодетан (2,05 мл, 25,50 ммоль), та суміш перемішують при 80 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/1) забезпечує одержання етил 4-бром-2-етокси-3-фторбензоату у вигляді жовтого масла (2,920 г, 79 %). РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 291,09$.

А.2.72. Метил 2-(3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)ацетат

Суміш метил 2-(3-(дифторметокси)тіофен-2-іл)ацетату (0,365 г, 1,64 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (0,253 г, 0,98 ммоль), димеру (1,5-циклооктадієн)(метокси)іридію(І) (11 мг, 0,0164 ммоль) та 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридину (11

мг, 0,039 ммоль) у ТГФ (8 мл) дегазують потоком азоту та перемішують при 80 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС концентрують при зниженому тиску та залишок очищають за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) з одержанням метил 2-(3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)ацетату у вигляді жовтого масла (0,473 г, 83 %). РХ-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; $[M+H]^+ = 349,15$.

А.2.72.1. Метил 2-(3-(дифторметокси)тіофен-2-іл)ацетат

До розчину 2-(3-(дифторметокси)тіофен-2-іл)оцтової кислоти (0,401 г, 1,93 ммоль) у безводн. ДМФА (8 мл) при КТ додають карбонат цезію (0,941 г, 2,89 ммоль) та йодметан (0,145 мл, 2,31 ммоль), та суміш перемішують при КТ у атмосфері азоту впродовж 30 хвил. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання метил 2-(3-(дифторметокси)тіофен-2-іл)ацетату у вигляді блідо-жовтого масла (0,364 г, 85 %). РХ-МС В: $t_R=0,83$ хвил.; без іонізації.

А.2.72.2. 2-(3-(Дифторметокси)тіофен-2-іл)оцтова кислота

Суміш 2-(3-(дифторметокси)тіофен-2-іл)ацетонітрилу (0,306 г, 1,62 ммоль), гідроксиду калію (0,272 г, 4,85 ммоль) у EtOH (3 мл) та воді (3 мл) нагрівають до 110 °С у атмосфері азоту впродовж 2,5 год. РС дають охолотитися до КТ та концентрують при зниженому тиску. Послідовно додають 1 М водн. HCl та ДХМ, шари розділяють та водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(3-(дифторметокси)тіофен-2-іл)оцтової кислоти у вигляді помаранчевого масла (0,296 г, 88 %). РХ-МС В: $t_R=0,68$ хвил.; без іонізації.

А.2.72.3. 2-(3-(Дифторметокси)тіофен-2-іл)ацетонітрil

Розчин 2-(хлорметил)-3-(дифторметокси)тіофену (0,426 г, 2,14 ммоль) у безводному ДМСО (10,5 мл) обробляють ціанідом натрію (0,217 г, 4,29 ммоль), та суміш нагрівають до 80 °С у атмосфері азоту впродовж 75 хвил. РС дають охолотитися до КТ та розбавляють водою. Отриману у результаті суміш три рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання 2-(3-(дифторметокси)тіофен-2-іл)ацетонітрилу у вигляді блідо-жовтого масла (0,306 г, 75 %). РХ-МС В: $t_R=0,78$ хвил.; без іонізації.

А.2.72.4. 2-(Хлорметил)-3-(дифторметокси)тіофен

Охолоджену (0 °С) суміш (3-(дифторметокси)тіофен-2-іл)метанолу (0,360 г, 2,00 ммоль) та хлориду цинку (7 мг, 0,049 ммоль) у безводн. ДХМ (20 мл) обробляють краплями тіонілхлоридом (0,291 мл, 3,99 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 3 год. Суміш охолоджують до 0 °С, обробляють краплями тіонілхлоридом (0,291 мл, 3,99 ммоль) та додатково перемішують при КТ впродовж 1 год. РС концентрують при зниженому тиску з одержанням 2-(хлорметил)-3-(дифторметокси)тіофену у вигляді чорного масла (0,328 г, 83 %). РХ-МС В: $t_R=0,82$ хвил.; без іонізації.

А.2.72.5. (3-(Дифторметокси)тіофен-2-іл)метанол

До охолодженого (-78 °С) розчину метил 3-(дифторметокси)тіофен-2-карбоксилату (1,450 г, 6,97 ммоль) у безводн. ТГФ (50 мл) краплями додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1 М у ТГФ, 21,0 мл, 21,0 ммоль). Суміш додатково перемішують при -78 °С у атмосфері азоту впродовж 20 хвил. та потім дають нагрітися до 0 °С. Перемішування при 0 °С продовжують впродовж 20 хвил., та РС послідовно обробляють водою (1 мл), 2,8 н. водн. NaOH (1 мл) та водою (2 мл). Суміші потім дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж 1 год. Отриману у результаті суміш фільтрують через целіт, промиваючи за допомогою ТГФ, та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання (3-(дифторметокси)тіофен-2-іл)метанолу у вигляді блідо-жовтого масла (1,075 г, 86 %). РХ-МС В: $t_R=0,63$ хвил.; без іонізації.

А.2.72.6. Метил 3-(дифторметокси)тіофен-2-карбоксилат

До розчину 3-(дифторметокси)тіофен-2-карбонової кислоти (0,500 г, 2,45 ммоль) у безводн. ДМФА (4 мл) при КТ послідовно додають карбонат цезію (1,196 г, 3,67 ммоль) та йодметан (0,185 мл, 2,94 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 40 хвил. Додають воду та Et₂O та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою Et₂O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=1/1) забезпечує одержання метил 3-(дифторметокси)тіофен-2-карбоксилату у вигляді безбарвного масла (0,495 г, 97 %). РХ-МС В: $t_R=0,81$ хвил.; без іонізації.

A.2.73. Метил 2-циклопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)бензоат

До розчину метил 4-бром-2-циклопропоксибензоату (0,991 г, 3,65 ммоль) у безводн. 1,4-діоксані (20 мл) при КТ додають 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (0,936 г, 3,65 ммоль), ацетат калію (1,432 г, 14,60 ммоль) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (297 мг, 0,40 ммоль). Суміш нагрівають до 95 °С у атмосфері азоту впродовж ночі. РС дають охолотитися до КТ та фільтрують через набивку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат промивають водою та водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 2-циклопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату у вигляді бурштинового масла (1,004 г, 87 %). PX-MC B: $t_R=1,03$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319,25$.

A.2.73.1. Метил 4-бром-2-циклопропоксибензоат

Охолоджений (0 °С) розчин діетилцинку (1 М у гексанах, 14,5 мл, 14,5 ммоль) у безводн. ДХМ (10 мл) обробляють краплями трифтороцтової кислоти (0,767 мл, 9,92 ммоль), та суміш перемішують при 0 °С у атмосфері азоту впродовж 10 хвил. До охолодженої суміші краплями додають дийодметан (2,38 мл, 29,00 ммоль) та перемішування при 0 °С продовжують впродовж 10 хвил. Краплями додають розчин метил 4-бром-2-(вінілокси)бензоату (0,981 г, 3,82 ммоль) у безводн. ДХМ (15 мл), та отриману у результаті суміш додатково перемішують при 0 °С впродовж 30 хвил., та потім при КТ впродовж ночі. РС обробляють водн. насич. NH_4Cl та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання метил 4-бром-2-циклопропоксибензоату у вигляді прозорого масла (0,991 г, 96 %). PX-MC B: $t_R=0,95$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271,11$.

A.2.73.2. Метил 4-бром-2-(вінілокси)бензоат

До охолодженого (0 °С) розчину 4-бром-2-(вінілокси)бензойної кислоти (1,161 г, 4,78 ммоль) у безводн. ДМФА (20 мл) додають карбонат цезію (2,023 г, 6,21 ммоль) та йодметан (0,452 мл, 7,17 ммоль), та суміш перемішують у атмосфері азоту при 0 °С впродовж 15 хвил. та потім при КТ впродовж 1 год. Додають воду та EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=7/3) забезпечує одержання метил 4-бром-2-(вінілокси)бензоату у вигляді жовтого масла (1,181 г, 96 %). PX-MC B: $t_R=0,93$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256,99$.

A.2.73.3. 4-Бром-2-(вінілокси)бензойна кислота

Охолоджений (0 °С) розчин метил 4-бром-2-(2-хлоретокси)бензоату (5,440 г, 18,50 ммоль) у безводн. ТГФ (50 мл) обробляють порціями трет-бутилату калію (2,485 г, 22,10 ммоль) та отриманий у результаті розчин перемішують при 0 °С у атмосфері азоту впродовж 45 хвил. та потім при КТ впродовж 30 хвил. Потім до охолодженої (0 °С) суміші порціями додають додаткову кількість трет-бутилату калію (1,037 г, 9,241 ммоль) та перемішування при КТ продовжують впродовж 4 год. Додають воду та EtOAc та шари розділяють. Водний шар підкисляють 1М водн. HCl та три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=3/1) забезпечує одержання 4-бром-2-(вінілокси)бензойної кислоти у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини (1,161 г, 26 %). PX-MC B: $t_R=0,79$ хвил.; без іонізації.

A.2.73.4. Метил 4-бром-2-(2-хлоретокси)бензоат

До розчину метил 4-бром-2-гідроксибензоату (5,000 г, 21,00 ммоль) у безводн. ДМФА (30 мл) при КТ додають карбонат цезію (10,363 г, 31,50 ммоль) та 2-хлоретил п-толуолсульфонат (4,71 мл, 25,20 ммоль), та суміш нагрівають до 65 °С у атмосфері азоту впродовж 2 год. РС дають охолотитися до КТ, додають воду та Et_2O та шари розділяють. Водний шар три рази екстрагують за допомогою Et_2O та об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводн. MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (від гептану до суміші гептан/EtOAc=4/1) забезпечує одержання метил 4-бром-2-(2-хлоретокси)бензоату у вигляді безбарвної твердої речовини (5,840 г, 95 %). PX-MC B: $t_R=0,96$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293,10$.

В - Одержання прикладів

Загальна методика А: сполучення Сузукі з використанням $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Суміш відповідної піримідингалогенідної похідної (А3) (0,15 ммоль), відповідної похідної боронової кислоти (А4) (0,18 ммоль), та 2М K_2CO_3 (0,3 мл, 0,6 ммоль) у етанолі (3 мл)

продувають за допомогою аргону, додають $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,0075 ммоль), та PC нагрівають при 90 °C впродовж ночі. Альтернативно, реакцію можна виконати у МХ приладі при 120 °C впродовж 15-30 хвил. PC фільтрують через 0,45 мкм скляний мікрОВОЛОКОННИЙ фільтр, промивають сумішшю EtOH/MeCN та ДМФА. Фільтрат очищають або за допомогою

5

препаративної ВЕРХ, або за допомогою ФХ. Альтернативно, його розбавляють водою, за необхідності коректують рН та екстрагують (3х) за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO_4) та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою препаративної ВЕРХ або за допомогою ФХ.

10

Загальна методика В: сполучення Сузукі з використанням $\text{Pd(PPh}_3)_4$ з наступним складноєфірним гідролізом

Суміш відповідної піримідингалогенідної похідної (A3) (0,15 ммоль), відповідної похідної боронової кислоти (A4) (0,18 ммоль), та 2М K_2CO_3 (0,3 мл, 0,6 ммоль) у EtOH (3 мл) продувають за допомогою аргону, додають $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,0075 ммоль), та PC нагрівають при 90 °C впродовж ночі. Альтернативно, реакцію можна виконати у МХ приладі, при 120 °C впродовж 15-30 хвил.

15

Додають NaOH (32 % розчин, 0,5 мл), та PC перемішують при КТ впродовж 2 - 20 год. або при 90 °C впродовж 0,5 - 20 год. PC потім фільтрують через 0,45 мкм скляний мікрОВОЛОКОННИЙ фільтр, промивають EtOH та водою. Фільтрат або безпосередньо очищають за допомогою препаративної ВЕРХ, або розбавляють 1 н. HCl, та екстрагують 3х за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO_4) та концентрують при зниженому тиску. Залишок

20

очищають за допомогою препаративної ВЕРХ або за допомогою ФХ.

Загальна методика С: сполучення Сузукі з використанням $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ з наступним складноєфірним гідролізом

Суміш відповідної піримідингалогенідної похідної (A3) (0,15 ммоль), відповідної похідної боронової кислоти (A4) (0,18 - 0,3 ммоль), та Cs_2CO_3 (0,75 ммоль) у ТГФ (4 мл) та воді (0,5 мл) продувають за допомогою аргону, додають $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (0,015 ммоль), та PC нагрівають при 80 °C впродовж ночі. Додають NaOH (32 % розчин, 0,5 мл), та PC перемішують при 80 °C впродовж 2 год. PC потім фільтрують через 0,45 мкм скляний мікрОВОЛОКОННИЙ фільтр, промивають EtOH та водою. Фільтрат або безпосередньо очищають за допомогою препаративної ВЕРХ, або розбавляють 1 н. HCl, та екстрагують 3х за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO_4) та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою препаративної ВЕРХ або за допомогою ФХ.

25

30

Загальна методика D: опосередковане фосфонієм SNAr

До розчину похідного 6-гідроксипіримідину (0,1 ммоль) у ДМФА (1 мл) та TEA (0,4 ммоль) додають RuBOP (0,16 ммоль). Розчин перемішують при КТ впродовж 15 хвил. - 1 год., потім додають відповідний арилетиламін (0,125 ммоль), та PC перемішують при 80 °C впродовж ночі. PC охолоджують до КТ та обробляють декількома каплями води та очищають за допомогою препаративної ВЕРХ. Альтернативно, PC розбавляють за допомогою EtOAc та два рази промивають сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок у випадку необхідності очищають за допомогою препаративної ВЕРХ або за допомогою ФХ. Альтернативно, розчин похідного 6-гідроксипіримідину (0,1 ммоль) у ДМФА (1 мл) обробляють DBU (0,15 ммоль) та BOP (0,13 ммоль). Розчин перемішують при КТ впродовж 15 хвил. - 1 год., потім додають відповідний арилетиламін (0,125 ммоль), та PC перемішують при 80 °C впродовж 2 - 20 год. PC охолоджують до КТ та обробляють декількома каплями води та очищають за допомогою препаративної ВЕРХ. Або ж PC розбавляють за допомогою EtOAc та два рази промивають сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок у випадку необхідності очищають за допомогою препаративної ВЕРХ або за допомогою ФХ.

35

40

45

Сполуки Прикладів 1-337, які перераховані у Таблиці 4 нижче, одержують шляхом застосування однієї з вищезгаданих методик, А, В або С, до піримідингалогенідних похідних А.1.1. - А.1.96. у сполученні з комерційно доступними похідними боронової кислоти або з похідними боронової кислоти А.2.1. - А.2.34.

50

Таблиця 4

Приклади 1-337

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	МС дані, m/z [M+H] ⁺
1	3-Етоксис-5-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,1 (D)	464,3
2	5-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,1 (D)	459,2
3	3-Етоксис-5-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	468
4	3-Етоксис-5-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,1 (D)	456,2
5	5-{6-[2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	426,1
6	5-{6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	453,4
7	3-Етоксис-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	434
8	3-Етоксис-5-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	454,4
9	3-Етоксис-5-{6-[2-(3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	450,1
10	5-{6-[2-Бензо[b]тіофен-6-ілетиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	426,4
11	3-Етоксис-5-{6-[2-(1-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	438,4
12	3-Етоксис-5-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	440,4
13	3-Етоксис-5-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	428,2
14	3-Етоксис-5-{6-[2-(5-метоксибензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	456,1
15	5-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,0 (D)	428,2
16	3-Етоксис-5-{6-[2-(6-фтор-1-метил-1H-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,0 (D)	441,3
17	3-Етоксис-5-{6-[2-(1-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,1 (D)	444,3
18	4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота	0,9 (D)	452,2
19	5-{6-[2-(4-Хлор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,2 (D)	484,4
20	3-Етоксис-5-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,1 (D)	440,1
21	3-Етоксис-5-{6-[2-(8-метокси-3,4-дигідро-2H-бензо[b]1,4]діоксепін-7-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0,9 (D)	472,1
22	3-Етоксис-5-{6-[2-(8-метилхінолін-7-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,7 (D)	435
23	3-Етоксис-5-{6-[2-(3-етоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,2 (D)	464,2
24	3-Етоксис-5-{6-[2-(1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0,9 (D)	409,2

25	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метокси-нафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,1 (D)	488,3
26	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	458,1
27	5-{6-[2-(3-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,0 (D)	451,2
28	4-{6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	1,0 (D)	426
29	4-{6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	464,1
30	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0,9 (D)	442,3
31	3-Етоксид-5-{6-[2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,2 (D)	478,3
32	3-Етоксид-5-{6-[2-(1Н-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0,9 (D)	409
33	5-{6-[2-(1-Ціанонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,0 (D)	445,1
34	3-Етоксид-5-{6-[2-(6-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	439,9
35	3-Етоксид-5-{6-[2-(8-фтор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	446,2
36	3-Етоксид-5-{6-[2-(нафталін-2-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	420,1
37	(2-Етоксид-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	476
38	5-{6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота	0,8 (D)	416,2
39	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-етоксид-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	472
40	3-Етоксид-5-{6-[2-(3-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	434,3
41	5-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0,9 (D)	428,4
42	3-Етоксид-5-{6-[2-(1-метил-1Н-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	423
43	5-{6-[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	457,2
44	3-Етоксид-5-{6-(2-індан-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	410,1
45	5-{6-[2-(3-Диформетоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,1 (D)	486,3
46	5-{6-(2-Бензофуран-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,0 (D)	410
47	3-Етоксид-5-{6-[2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	440,1
48	3-(2-Гідроксиетокси)-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,0 (D)	450,1
49	3-Етоксид-5-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0,9 (D)	444,2
50	5-{6-(2-Бензофуран-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,0 (D)	410,1
51	5-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	462,1
52	4-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	0,9 (D)	455,1

53	(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феноксид)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	494
54	4-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,9 (D)	453
55	5-{6-[2-(4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензо-фуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,1 (D)	490,4
56	5-[6-(2-Хроман-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	426,3
57	3-(3-Етоксид-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-пропіонова кислота	1,0 (D)	462
58	5-[6-(2-Хроман-7-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	426,2
59	4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	460,3
60	3-Етоксид-5-{6-[2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,2 (D)	454,1
61	(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	472,4
62	5-{6-[2-(3-Хлорнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,2 (D)	454,2
63	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(6-метокси- бензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	476,4
64	5-{6-[2-(6-Ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	439,2
65	3-Етоксид-5-{6-[2-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	423,3
66	3-Етоксид-5-{6-[2-(8-фторнафталін-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,1 (D)	438,3
67	5-{6-[2-(2,3-Дигідробензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0,9 (D)	412,3
68	2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	457,2002
69	3-Етоксид-5-{6-[2-(5-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,8 (D)	439,1
70	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(7-метилсульфаніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	494,3
71	5-{6-[2-(1-Амінонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0,9 (D)	435,1
72	5-{6-[2-(7-Фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота	1,3 (D)	481,4
73	4-{6-[2-(3-Ціано-1-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,9 (D)	457,3
74	2-Фтор-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота	1,1 (D)	444,2
75	3-Етоксид-5-{6-[2-(1-вінілнафталін-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,2 (D)	446,2
76	2-Ізобутил-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,1 (D)	440,4
77	4-{6-[2-(6-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (*1)	0,8 (D)	447,2
78	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метилсульфаніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	474
79	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(3-метокси-1-метил-нафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,1 (D)	484,2

80	(2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	480
81	6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота	0,7 (D)	448,2
82	(4-{6-[2-(6-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	459,3
83	2-Дифторметокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,0 (D)	450
84	(4-{6-[2-(3-Ціанонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	469,3
85	6-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	0,76 (B)	416,16
86	5-[6-[2-(5,8-Дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	457,2
87	5-[6-[2-(7-Хлор-8-метилхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,0 (D)	469,4
88	5-[6-(2-Бензотіазол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,8 (D)	427,4
89	(2-Етокси-4-{6-[2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	502,4
90	5-[6-[2-(1-Хлорнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,2 (D)	454,2
91	5-[6-(2-Бензотіазол-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,8 (D)	426,08
92	4-{6-[2-(3-Ціанонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксibenзойна кислота (*1)	0,9 (D)	439,1
93	5-[6-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота	0,7 (D)	448
94	3-Етокси-5-{6-[2-(4-фтор-7-метокси-2-метил-бензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,85 (A)	487,98
95	3-Етокси-5-{6-[2-(8-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,0 (D)	442,3
96	5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-2-метил-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	440,3
97	4-[6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	0,7 (D)	449
98	3-Етокси-5-{6-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,8 (D)	439,1
99	(2-Етокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,7 (D)	496
100	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	460,3
101	2-Етокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,0 (D)	461,1751
102	(2-Етокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,9 (D)	478,3
103	(2-Етокси-4-{6-[2-(3-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,8 (D)	468,3
104	3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	459,1
105	2-Етокси-4-{6-[2-(3-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,0 (D)	438
106	3-Етокси-5-{6-[2-(6-фторізохінолін-7-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,6 (D)	439,2

107	(4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	464,3
108	5-{6-[2-(7-Фторізохінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	463,1
109	2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,9 (D)	450,1
110	2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,8 (D)	468,1
111	5-[6-(2-Бензо[1,3]діоксол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0,9 (D)	414,2
112	(2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,7 (D)	464,1
113	4-{6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутокси-бензойна кислота (*1)	0,8 (D)	473,3
114	5-{6-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	412,1
115	(4-{6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	478,3
116	4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,8 (D)	453,9
117	5-{6-[2-(7-Хлор-8-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	473,1
118	(2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	464,3
119	5-{6-[2-(6-Диформетоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	480,2
120	(2-Етокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота (*1)	1,1 (D)	482,3
121	{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифенокси}-оцтова кислота	0,8 (D)	450,3
122	(2-Етокси-4-{6-[2-(3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,8 (D)	474,1
123	[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етил]-(6-хінолін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін	0,7 (D)	414,1
124	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	460,1
125	4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-циклобутоксибензойна кислота	1,0 (D)	446
126	2-Етокси-4-{6-[2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	464,3
127	2-{6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1H-індол-4-карбонова кислота	1,0 (D)	423,3
128	4-{6-[2-(6-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,8 (D)	445,2
129	(4-{6-[2-(3-Диформетоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	510,3
130	(Е)-3-(3-Етокси-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-акрилова кислота	1,2 (D)	460,3
131	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,1 (D)	464,4
132	4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,9 (D)	422,1
133	5-{6-[2-(1,3-Диметил-1H-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	437,3

134	3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонова кислота (*1)	0,8 (D)	472,4
135	5-[6-(2-Бензо[d]ізотіазол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	427,2
136	(2-Етоксид-4-{6-[2-(1-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,8 (D)	462,4
137	4-{6-[2-(7-Етоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота	0,8 (D)	468,3
138	4-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	0,9 (D)	424,2
139	(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,8 (D)	448
140	(2-Етоксид-4-{6-[2-(1-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	467,1
141	2-Етоксид-4-{6-[2-(1-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	438,1
142	(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,7 (D)	452,3
143	(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,9 (D)	478,4
144	{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифенокси}-оцтова кислота	0,8 (D)	450,3
145	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метилсульфаніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,7 (D)	498,3
146	5-[6-(2-Бензооксазол-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,8 (D)	411,2
147	4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-циклобутоксибензойна кислота	1,0 (D)	446,3
148	(3-Етоксид-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтова кислота (*1)	1,0 (D)	448
149	5-[6-[2-(6-Хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	460,1
150	2-Бутокси-6-фтор-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,2 (D)	474,1
151	2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,8 (D)	434,3
152	4-{6-[2-(5-Метоксибензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота	0,9 (D)	452,2
153	4-{6-[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота	0,8 (D)	467
154	{4-[6-(2-Хроман-7-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифенокси}-оцтова кислота	0,7 (D)	450,1
155	4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксибензойна кислота	0,9 (D)	420,1
156	{6-[3-Етоксид-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етил]-амін	1,0 (D)	452,3
157	(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,8 (D)	462,4
158	2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	450,3
159	(2-Етоксид-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,7 (D)	464,1
160	(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-етоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	488,4
161	2-{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифеніл}-пропіонова кислота	0,8 (D)	448,3

162	2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метокси-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	444,1
163	4-{6-[2-(3-Метокси-1-метил-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	474,3
164	5-{6-[2-(1,3-Дигідроізобензофуран-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,2 (D)	412,3
165	5-{6-[2-(6-Хлор-2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,1 (D)	484
166	(2-Етоксид-4-{6-[2-(1-метил-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феноксид)-оцтова кислота	0,8 (D)	458,4
167	4-{6-[2-Бензо[b]тіофен-6-іл-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксидбензойна кислота	0,9 (D)	420,3
168	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(1-метил-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,1 (D)	454,4
169	2-Бутоксид-4-{6-[2-(1-метил-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,1 (D)	456,4
170	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(2,3-дигідро-бензо[b]тіофен-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	448,3
171	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(3-етокси-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,1 (D)	484,4
172	2-Етоксид-4-{6-[2-(1-метил-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,0 (D)	428
173	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,7 (D)	454,1
174	2-Етоксид-4-{6-[2-(4-фтор-3-метокси-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	462,3
175	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,7 (D)	466,3
176	4-{6-[2-Бензо[b]тіофен-6-іл-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,9 (D)	422,2
177	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метилхінолін-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,6 (D)	435,3
178	5-{6-[2-(4-Хлор-7-метилхінолін-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0,9 (D)	469,1
179	4-{6-[2-(7-Хлор-8-метилхінолін-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеноксид)-оцтова кислота (*1)	0,7 (D)	493,1
180	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(3-дифторметокси-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,1 (D)	506,3
181	4-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	436,3
182	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(1-фторнафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,1 (D)	458,3
183	4-{6-[2-(1-Метил-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота	1,0 (D)	442,2
184	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феноксид)-оцтова кислота	0,7 (D)	466,3
185	4-{6-[2-Індан-5-іл-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,9 (D)	406,3
186	4-{6-[2-(4-Хлор-3-метокси-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	480,1
187	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,9 (D)	478,2
188	2-Етоксид-4-{6-[2-(3-етокси-нафталин-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	458,4
189	{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-іл-етил-аміно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифеніл}-оцтова кислота	0,8 (D)	434,1

190	4-{6-[2-(6-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,9 (D)	436,3
191	(4-{6-[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота (*1)	0,7 (D)	481,3
192	(2-Етокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,8 (D)	480,4
193	4-{6-[2-(6-Метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,8 (D)	436,3
194	(2-Етокси-4-{6-[2-(1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,7 (D)	433,2
195	(2-Етокси-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,8 (D)	436,3
196	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	492,4
197	(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,7 (D)	468,3
198	{4-[6-(2-Бензофуран-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифенокси}-оцтова кислота (*1)	0,7 (D)	434,1
199	6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензофуран-3-карбонова кислота	0,74 (B)	448,16
200	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,0 (D)	448
201	2-(2-Етокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонова кислота	0,7 (D)	496,4
202	2-{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифенокси}-пропіонова кислота	0,8 (D)	464
203	4-{6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,7 (D)	447
204	4-{6-[2-(4-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (*1)	0,9 (D)	436,2
205	(2-Етокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтова кислота	0,8 (D)	457,1
206	2-Циклобутокси-4-[6-(2-індан-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-бензойна кислота	1,0 (D)	430,3
207	(2-Етокси-4-{6-[2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,7 (D)	447
208	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метил-бензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,0 (D)	474,4
209	(4-{6-[2-(3-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,7 (D)	459,1
210	3-Етокси-5-{6-[2-(7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0,8 (D)	483
211	4-{6-[2-(3-Дифторметоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1,0 (D)	480
212	4-{6-[2-(3-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (*1)	0,8 (D)	447,4
213	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метокси-бензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	464,3
214	2-(2-Етокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-пропіонова кислота	0,8 (D)	480,3
215	4-{6-[2-(4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензо-фуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	1,0 (D)	484,3
216	4-{6-[2-(8-Фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота	0,8 (D)	441,9

217	(4-{6-[2-(6-Дифторметоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота	0,7 (D)	504,3
218	2-Етоксид-4-{6-[2-(5-метоксибензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	450,3
219	2-Метилсульфаніл-4-[6-(2-нафталін-2-ілетил-аміно)-піримідин-4-іл]-бензойна кислота	0,9 (D)	416,3
220	3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(2-етоксид-4-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]	1,0 (D)	468
221	2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	448,4
222	4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етилсульфанілбензойна кислота	0,9 (D)	436,4
223	2-(2-Етоксид-4-{6-[2-(1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонова кислота	0,7 (D)	447
224	(4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	466
225	(2-Етоксид-4-{6-[2-(1H-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,6 (D)	433,3
226	[2-(1H-індол-6-іл)-етил]-[6-(1H-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0,6 (D)	354,3
227	2-Етоксид-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	422,3
228	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(5,7-дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,9 (D)	477,3
229	{4-[6-(2-Бензофуран-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифенокси}-оцтова кислота (*1)	0,7 (D)	434,4
230	4-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота	0,8 (D)	458,2
231	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(8-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	458,1
232	N-(2-Етоксид-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оксаламова кислота	0,9 (D)	471
233	2-(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонова кислота	0,8 (D)	478,1
234	2-(2-Гідроксиетокси)-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,8 (D)	444,3
235	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(8-метилхінолін-7-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,7 (D)	455,3
236	2-(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонова кислота	0,8 (D)	466
237	4-[6-(2-Бензотіазол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойна кислота (*1)	0,7 (D)	423,1
238	4-{6-[2-(6-Фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,9 (D)	424,2
239	(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0,68 (A)	468,05
240	2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,0 (D)	428,3
241	4-[6-(2-Бензофуран-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-циклобутоксибензойна кислота (*1)	0,9 (D)	430,3
242	3-Етоксид-5-{6-[2-(1-етил-1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1,0 (D)	437,2
243	4-{6-[2-(8-Фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (*1)	0,9 (D)	434,1

244	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,8 (D)	448,3
245	2-(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-етоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-2-метилпропіонова кислота	1,0 (D)	516
246	4-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутокси-бензойна кислота	0,9 (D)	482,3
247	(4-{6-[2-(3-Хлорнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	478,1
248	4-[6-(2-Бензофуран-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,8 (D)	406,2
249	6-[6-[2-(1Н-Індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-1-метил-1,2-дигідро-індазол-3-он	0,6 (D)	385,3
250	4-[6-(2-Бензофуран-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,8 (D)	406,2
251	3-Етоксид-5-{6-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індазол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,2 (D)	454,2
252	4-[6-(2-Бензофуран-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-циклобутоксибензойна кислота (*1)	0,9 (D)	430,3
253	4-{6-[2-(3-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,8 (D)	445,3
254	2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	434,1
255	4-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,9 (D)	422,3
256	(2-Етоксид-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,8 (D)	448
257	4-[6-(2-Хроман-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,8 (D)	422,1
258	(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-ізопропoxинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	1,0 (D)	486
259	2-Етоксид-4-{6-[2-(1Н-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,7 (D)	403,3
260	4-[6-[2-(1-Хлорнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-етоксибензойна кислота	1,0 (D)	448,2
261	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-етоксид-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,8 (D)	466,4
262	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-фторбензойна кислота (*1)	1,2 (D)	528
263	4-{6-[2-(7-Хлор-8-метилхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутоксибензойна кислота (*1)	1,0 (D)	489,3
264	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-ізопропoxинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,2 (D)	498,4
265	4-[6-(2-Хроман-7-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-циклобутоксибензойна кислота	0,9 (D)	446
266	4-[6-(2-Хроман-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-циклобутоксибензойна кислота	0,9 (D)	446,3
267	[2-(1Н-Індол-6-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0,7 (D)	354,3
268	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,0 (D)	460,4
269	2-Етоксид-4-{6-[2-(8-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,9 (D)	432,2
270	(4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	466,3
271	(2-Етоксид-4-{6-[2-(1Н-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,7 (D)	417,3

272	6-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-1H-індол-3-карбонова кислота	0,7 (D)	415,2
273	4-{6-[2-(3-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутоксибензойна кислота (*1)	0,9 (D)	471,3
274	(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метиламінонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	472
275	2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	438,3
276	4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,8 (D)	406,2
277	4-{6-[2-(6-Метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота	0,8 (D)	440
278	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,8 (D)	429,3
279	4-{6-[2-(3-Хлорнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1,0 (D)	448,4
280	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2-фтор-5-метоксибензо-фуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,0 (D)	478,3
281	3-Гідрокси-4-{4-{6-[2-(1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл}-циклобут-3-ен-1,2-діон	0,7 (D)	411,2
282	2-Етоксид-6-метокси-4-{6-[2-(3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,9 (D)	474,3
283	3-{5-{6-[2-(7-Фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метокситіофен-2-іл}-оксетан-3-ол	0,6 (D)	453,3
284	2-Етоксид-4-{6-[2-(3-ізопропоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,1 (D)	472,4
285	4-{6-(2-Хроман-7-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,8 (D)	422,1
286	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,8 (D)	452,3
287	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	443,3
288	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	462,1
289	(2-Етоксид-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	448
290	(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,8 (D)	448
291	4-{6-(2-Бензотіазол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-2-циклобутоксибензойна кислота (*1)	0,8 (D)	447,3
292	4-{6-[2-(8-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота	0,8 (D)	438
293	4-{6-(2-Бензофуран-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,8 (D)	404,3
294	Амід 5-{6-[2-(1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти	0,7 (D)	364,2
295	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,9 (D)	432,3
296	2-Етоксид-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,9 (D)	434,3
297	(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,8 (D)	448,4
298	(2-Етоксид-4-{6-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індазол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота (*1)	1,1 (D)	478,3
299	(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0,7 (D)	452,3

300	2,6-Диметокси-4-{6-[2-(3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,8 (D)	460,2
301	(4-{6-[2-(7-Хлор-8-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота (*1)	0,7 (D)	497,3
302	5-(4-{6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3(2H)-он [таутомерна форма: 5-(4-{6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл]-[1,2,4]оксадіазол-3-ол]	0,9 (D)	424,3
303	{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілфеніл}-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	436,2
304	4-{6-[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,8 (D)	451,3
305	(4-{6-[2-(6-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,9 (D)	450,1
306	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1,0 (D)	460,1
307	2,6-Дифтор-4-{6-[2-(1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенол	0,7 (D)	367,4
308	{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-2-метилпіримідин-4-іл]-2-етоксифеніл}-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	448,3
309	4-[6-(2-Хроман-7-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксибензойна кислота	0,8 (D)	420,3
310	4-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота	0,7 (D)	424,3
311	{4-[6-(2-Бензофуран-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифеніл}-оцтова кислота	0,7 (D)	418
312	2-Етокси-4-{6-[2-(3-метиламінонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,9 (D)	443
313	2-(2-Етокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-2-метилпропіонова кислота	0,8 (D)	510
314	(2-Етокси-4-{6-[2-(8-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	446
315	2-Етокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,8 (D)	438,3
316	Складний метиловий ефір (3-етокси-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтової кислоти	1,2 (D)	462,3
317	4-[6-(2-Бензофуран-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,8 (D)	404,3
318	[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етил]-(6-ізохінолін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін	0,6 (D)	414,1
319	4-{6-[2-(1H-Індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,7 (D)	405
320	4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2,6-диметоксибензойна кислота	0,8 (D)	436,1
321	2-{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифенокси}-2-метилпропіонова кислота	0,9 (D)	478,3
322	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1H-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,8 (D)	429,4
323	6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1H-індол-3-карбонова кислота	0,6 (D)	447
324	4-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	0,8 (D)	456,4
325	4-{6-[2-(6-Диформетоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	0,8 (D)	474,3
326	(4-{6-[2-(4-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,8 (D)	450,4

327	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,8 (D)	436
328	4-{6-[2-(1Н-Індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	0,7 (D)	405,3
329	4-{6-[2-(7-Метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	0,6 (D)	450,2
330	[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0,6 (D)	402,1
331	2-{6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-6-карбонова кислота	1,0 (D)	423,3
332	{4-[6-(2-Хроман-7-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксифеніл}-оцтова кислота	0,8 (D)	434,3
333	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1,3-дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,1 (D)	476,1
334	4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1,0 (D)	450,1
335	5-{6-[2-(1,3-Дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,1 (D)	455,9
336	4-{6-[2-(1,3-Дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (*1)	1,0 (D)	452,3
337	2-(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-акрилова кислота	0,7 (D)	434

Приклад 338: 3-{3-Етоксид-5-[6-(2-хінолін-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-тіофен-2-іл}-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он [таутомерна форма: 3-(3-етоксид-5-(6-((2-(хінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-(3-етоксид-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу та дигідрохлориду 2-(хінолін-6-іл)етан-1-аміну, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,67$ хвил.; $[M+H]^+ = 461,07$.

а) 3-(3-Етоксид-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол
Суспензію 3-(3-етоксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу (5180 мг, 12,1 ммоль) у НСІ (4М у діоксані, 100 мл) нагрівають при 100 °С впродовж ночі, охолоджують до КТ, та розчинник частково видаляють. Твердий залишок відфільтровують, промиваючи водою, та сушать у високому вакуумі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,66$ хвил.; $[M+H]^+ = 307,01$.

б) 3-(3-Етоксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол
До суміші 3-етоксид-N'-гідроксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (6930 мг, 22,6 ммоль) та DBU (8,62 мл, 56,5 ммоль) у суміші діоксан/ДМСО (3:2, 220 мл) додають СДІ (5498 мг, 33,9 ммоль). РС перемішують при 100 °С впродовж 30 хвил., потім охолоджують до КТ. Упарювання розчинника та розтирання у 2 н. НСІ забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (7,15 г, 99 %). РХ-МС А: $t_R=0,89$ хвил.; $[M+H]^+ = 321,14$.

с) 3-Етоксид-N'-гідроксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксимідамід
Суспензію 3-етоксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрилу (6860 мг, 24,7 ммоль), TEA (10,3 мл, 74 ммоль) та гідрохлориду гідроксиламіну (2,59 мл, 61,7 ммоль) у EtOH (220 мл) нагрівають у посудині із зворотним холодильником впродовж 3 год., потім охолоджують до КТ та обробляють водою (30 мл). Жовту тверду речовину відфільтровують та сушать у високому вакуумі. Фільтрат концентрують та тверду речовину розтирають у воді, відфільтровують та об'єднують з першою порцією продукту. Зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини (6,93 г, 95 %). РХ-МС В: $t_R=0,62$ хвил.; $[M+H]^+ = 295,23$.

д) 3-Етоксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрил
До суспензії 3-етоксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду (6940 мг, 22,4 ммоль) у ДМФА (130 мл) при 0 °С порціями додають хлорангідрид ціанурової кислоти (6248 мг, 33,5 ммоль). РС потім перемішують при КТ впродовж 45 хвил. Її охолоджують до 0 °С та розбавляють водою. Тверду речовину відфільтровують, промиваючи водою та потім EtOAc, та сушать у високому вакуумі. Фільтрат два рази екстрагують за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Обидві порції твердої речовини об'єднують з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (5,49 г, 94 %). РХ-МС В:

$t_R=1,00$ хвил.; $[M+H]^+ = 262,26$.

е) 3-Етоксис-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

До розчину 3-етокси-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбонової кислоти (7410 мг, 26,4 ммоль) у ТГФ (140 мл) при КТ додають CDI (4861 мг, 29,1 ммоль). PC перемішують впродовж 30 хвил., потім додають NH_4OH (25 % розчин, 61,1 мл, 397 ммоль), та PC перемішують при КТ впродовж 30 хвил., потім концентрують при зниженому тиску, та залишок розтирають у 2 н. HCl. Зазначену у заголовку сполуку відфільтровують, сушать у високому вакуумі, та одержують у вигляді жовтої твердої речовини (6,94 г, 94 %). PX-МС В: $t_R=0,79$ хвил.; $[M+H]^+ = 280,22$.

ф) 3-Етоксис-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбонова кислота

Суспензію метил 3-етокси-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксилату (7870 мг, 26,2 ммоль) у MeOH (210 мл) та NaOH 2M (38,8 мл, 419 ммоль) перемішують впродовж ночі при КТ. Потім її підкисляють за допомогою HCl 24,5 % (8 н.) (60 мл), MeOH видаляють у вакуумі та суспензію фільтрують з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (7,41 г, 99 %). PX-МС В: $t_R=0,77$ хвил.; $[M+H]^+ = 281,19$.

г) Метил 3-етокси-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксилат

Суміш метил 3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилату (10520 мг, 30 ммоль), 4-хлор-6-метоксипіримідину (4645 мг, 31,5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (2449 мг, 3 ммоль) та моногідрату тризаміщеного фосфату калію (20719 мг, 90 ммоль) у воді (4 мл) та ДМФА (150 мл) дегазують впродовж 20 хвил. у потоці азоту, потім перемішують при КТ впродовж 1 год. 15 хвил. PC фільтрують через целіт, фільтрат концентрують у вакуумі, залишок розподіляють між водою та EtOAc. Органічний шар додатково промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують. Очищення за допомогою ФХ (гептан/EtOAc, від 1:0 до 0:1) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (7,87 г, 89 %). PX-МС В: $t_R=0,93$ хвил.; $[M+H]^+ = 295,18$.

h) Метил 3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з синтезом А.2.9., використовуючи метил 3-етокситіофен-2-карбоксилат, у вигляді білої твердої речовини; PX-МС В: $t_R=0,63$ хвил.; $[M+H]^+ = 313,13$.

Приклад 339: 3-(3-Етоксис-5-{6-[2-(1H-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(5-(6-((2-(1H-індол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол] (*2)

Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-(3-етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу (Приклад 338-а) та 2-(1H-індол-5-іл)етан-1-аміну, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді дуже блідо-жовтої твердої речовини. PX-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; $[M+H]^+ = 449,04$.

Приклад 340: 3-{5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(5-(6-((2-(бензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-(3-етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу (Приклад 338-а) та гідрохлориду 2-(бензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (А.1.26.1.), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді бежевої твердої речовини. PX-МС В: $t_R=0,94$ хвил.; $[M+H]^+ = 465,72$.

Приклад 341: 3-(3-Етоксис-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(3-етокси-5-(6-((2-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-(3-етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу (Приклад 338-а) та 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етан-1-аміну (А.1.71.1.), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді бежевої твердої речовини. PX-МС В: $t_R=0,90$ хвил.; $[M+H]^+ = 481,73$.

Приклад 342: 3-(3-Етоксис-5-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(3-етокси-5-(6-((2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-(3-етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу (Приклад 338-а) та гідрохлориду 2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етан-1-аміну (А.1.31.1.), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді бежевої твердої речовини. PX-МС В: $t_R=0,96$ хвил.; $[M+H]^+ = 495,97$.

Приклад 343: 3-(3-Етоксис-5-{6-[2-(1H-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(5-(6-((2-(1H-індол-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-(3-етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу (Приклад 338-а) та 2-(1H-індол-6-іл)етан-1-аміну (A.1.41.1.), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,86$ хвил.; $[M+H]^+ = 449,08$.

5 Приклад 344: 3-{5-[6-(2-Бензо[1,3]діоксол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-іл}-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(5-(6-((2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-(3-етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу (Приклад 338-а) та 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-аміну (A.1.80.1.), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,88$ хвил.; $[M+H]^+ = 454,02$.

10 Приклад 345: 3-{3-Етокси-5-[6-(2-нафталін-2-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-тіофен-2-іл}-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(3-етокси-5-(6-((2-(нафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

15 Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-(3-етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу (Приклад 338-а) та 2-(нафталін-2-іл)етан-1-аміну (A.1.5.1.), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 460,05$.

20 Приклад 346: 3-(5-{6-[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(5-(6-((2-(5,7-дифторхінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-(3-етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу (Приклад 338-а) та гідрохлориду 2-(5,7-дифторхінолін-6-іл)етан-1-аміну (A.1.55.1.), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,90$ хвил.; $[M+H]^+ = 496,70$.

25 Приклад 347: 3-Етокси-5-{6-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-гідрокситіофен-2-карбоксамідин

Суміш 3-етокси-5-(6-((2-(7-фторхінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-тіофен-2-карбонітрилу (50 мг, 0,119 ммоль), гідрохлориду гідроксиаміну (16,7 мг, 0,238 ммоль) та NaHCO_3 (25 мг, 0,298 ммоль) у воді (0,026 мл) та EtOH (1,00 мл) перемішують у запаяній трубці при 90 °C впродовж 1,5 год. Після того, як суміш охолідиться до КТ, її розбавляють водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар потім два рази промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок очищають за допомогою преп. РХ-МС з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (17,3 мг, 32 %). РХ-МС А: $t_R=0,70$ хвил.; $[M+H]^+ = 479,02$.

а) 3-Етокси-5-(6-((2-(7-фторхінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-тіофен-2-карбонітрил

Слідуючи загальній методиці D з використанням 3-етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрилу та гідрохлориду 2-(7-фторхінолін-6-іл)етан-1-аміну (A.1.54.1.), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0,78$ хвил.; $[M+H]^+ = 420,16$.

б) 3-Етокси-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрил

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 338-а, з використанням 3-етокси-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрилу (Приклад 338-d), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0,69$ хвил.; $[M+H]^+ = 289,01$.

45 Приклад 348: 3-(3-Етокси-5-{6-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(3-етокси-5-(6-((2-(7-фторхінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 338-b, з використанням 3-етокси-5-{6-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-гідрокси-тіофен-2-карбоксамідину (Приклад 347), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0,70$ хвил.; $[M+H]^+ = 479,02$.

Приклад 349: {6-[4-Етокси-5-(1H-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-етил]-амін

До суспензії 3-етокси-5-(6-((2-(7-фторхінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрилу (Приклад 347-а, 35 мг, 0,0834 ммоль) у толуолі (0,63 мл) додають триметилсилілазид (0,0173 мл, 0,125 ммоль) та оксид дибутилолова (2,08 мг, 0,00834 ммоль). РС перемішують при 110 °C впродовж 16 год. у запаяній трубці, охолоджують до КТ та розподіляють між сольовим розчином та EtOAc. Органічні екстракти сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (6 мг,

15 %). РХ-МС А: $t_R=0,66$ хвил.; $[M+H]^+ = 463,06$.

Приклад 350: 4-Етоксид-2-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-карбонова кислота

До розчину етил 4-етоксид-2-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилату (59 мг, 0,2 ммоль) у ДМФА (2 мл) додають ТЕА (0,14 мл, 1,0 ммоль) та Рубор (156 мг, 0,3 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж декількох хвилин до повного розчинення та додають гідрохлорид 2-(1-метилнафталін-2-іл)етан-1-аміну (А.1.2.1., 56 мг, 0,25 ммоль). РС нагрівають при 100 °С впродовж 30 хвил. у мікрохвильовому приладі. Додають 10 % NaOH (0,721 мл, 2 ммоль), та РС перемішують при 70 °С впродовж ночі. Очищення за допомогою преп. РХ-МС забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 435,21$.

а) Етил 4-етоксид-2-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилат

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 338-а, з використанням етил 4-етоксид-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилату, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,78$ хвил.; $[M+H]^+ = 296,15$.

б) Етил 4-етоксид-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилат

До розчину етил 4-гідроксид-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилату (1730 мг, 6,15 ммоль) у ДМФА (40 мл) при КТ у атмосфері аргону додають K_2CO_3 (2168 мг, 15,4 ммоль), та РС нагрівають при 60 °С. Додають йодетан (0,749 мл, 9,23 ммоль), та РС перемішують при 75 °С впродовж ночі. Потім її охолоджують до КТ та додають воду (75 мл). Водн. шар екстрагують за допомогою ДХМ, органічні екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням сирови зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини (1,75 г, 76 %). РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 310,24$.

с) Етил 4-гідроксид-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилат

До розчину 6-метоксипіримідин-4-карботіоаміду (1000 мг, 5,85 ммоль) у толуолі (40 мл) при КТ додають піридин (1,9 мл, 23,4 ммоль), після чого додають діетилброммалонат (1,52 мл, 8,19 ммоль). РС нагрівають у посудині із зворотним холодильником впродовж ночі, потім охолоджують до КТ та обробляють 2 н. HCl. Продукт відфільтровують. Шари фільтрату розділяють та водн. шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над $MgSO_4$, фільтрують, упарюють досуха. Залишок об'єднують з першою порцією продукту, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (1,73 г, 99 %). РХ-МС В: $t_R=0,89$ хвил.; $[M+H]^+ = 282,18$.

Приклад 351: 4-Етил-2-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-карбонова кислота

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 350, використовуючи гідрохлорид 2-(1-метилнафталін-2-іл)етан-1-аміну (А.1.2.1.) та етил 4-етил-2-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилат, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 419,05$.

а) Етил 4-етил-2-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилат

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 350-а, з використанням етил 4-етил-2-(6-етоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилату, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,73$ хвил.; $[M+H]^+ = 266,26$.

б) Етил 4-етил-2-(6-етоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилат

До розчину метил 2-хлор-3-оксвалеріанату (0,96 мл, 6,5 ммоль) у EtOH (30 мл) додають 6-метоксипіримідин-4-карботіоамід (1000 мг, 5,91 ммоль), та суміш нагрівають у посудині із зворотним холодильником впродовж ночі. Додають метил 2-хлор-3-оксвалеріанат (1,31 мл, 8,86 ммоль), та РС додатково нагрівають у посудині із зворотним холодильником впродовж 24 год., потім охолоджують до КТ та обробляють водою (15 мл), охолоджують до 0 °С. Осад відфільтровують, промиваючи за допомогою MeOH, та сушать у високому вакуумі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді рожевуватої твердої речовини (485 мг, 28 %). РХ-МС В: $t_R=1,07$ хвил.; $[M+H]^+ = 294,20$.

Приклад 352: 3-(4-Етоксид-2-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он [таутомерна форма: 3-(4-етоксид-2-{6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл}тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол] (*1)

Слідуючи загальній методиці D з використанням гідрохлориду 2-(1-метилнафталін-2-іл)етан-1-аміну (А.1.2.1.) та 3-(4-етоксид-2-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=1,11$ хвил.; $[M+H]^+ = 475,16$.

а) 3-(4-Етоксид-2-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 338-а, з використанням 3-(4-етоксид-2-(6-

метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді жовтуватої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,68$ хвил.; $[M+H]^+ = 308,17$.

b) 3-(4-Етоксидіазол-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 338-b, з використанням 4-етокси-N'-гідрокси-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксимідаміду, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,94$ хвил.; $[M+H]^+ = 321,93$.

c) 4-Етоксидіазол-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксимідамід

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 338-c, з використанням 4-етокси-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбонітрилу, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді темно-жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,67$ хвил.; $[M+H]^+ = 296,17$.

d) 4-Етоксидіазол-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбонітрил

До розчину 4-етокси-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбальдегіду (465 мг, 1,75 ммоль) у ТГФ (15 мл) при 0 °С додають NH_4OH (25 %, 4,05 мл, 26,3 ммоль) та I_2 (1824 мг, 7,19 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 3 год. Потім її виливають у 10 мл 40 % $NaHSO_3$ (15 мл) та екстрагують за допомогою $EtOAc$, сушать над $MgSO_4$ та концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=1,02$ хвил.; $[M+H]^+ = 263,25$.

e) 4-Етоксидіазол-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбальдегід

Суміш етил 4-етокси-2-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилату (Приклад 350-b, 706 мг, 2,64 ммоль) у ТГФ (20 мл) охолоджують до -78 °С та краплями додають $DiBAI-H$ (1М у ТГФ, 5,28 мл, 5,28 ммоль). Суміш перемішують при КТ впродовж ночі. Суміш гасять при 0 °С шляхом додавання краплями води (200 мкл), потім 10 % $NaOH$ (400 мкл) та на завершення води (600 мкл). Алюміній-вмісний осад відфільтровують на набивці целіту та промивають за допомогою $EtOAc$. Фільтрат сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють у ДХМ (20 мл) та додають MnO_2 (2701 мг, 26,4 ммоль). Суміш перемішують впродовж 5 год. при КТ, потім фільтрують через набивку целіту та промивають за допомогою $EtOAc$. Фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; $[M+H]^+ = 266,25$.

Приклад 353: 3-(4-Етил-2-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он [таутомерна форма: 3-(4-етил-2-{6-[(2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно]піримідин-4-іл}-тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]

Слідуючи загальній методиці D, використовуючи 3-(4-етил-2-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол та гідрохлориду 2-(1-метилнафталін-2-іл)етан-1-амін (A.1.2.1.), зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=1,05$ хвил.; $[M+H]^+ = 459,16$.

a) 3-(4-Етил-2-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 338-a, з використанням 3-(4-етил-2-(6-етоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді сірої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,64$ хвил.; $[M+H]^+ = 292,17$.

b) 3-(4-Етил-2-(6-етоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 338-b, з використанням 4-етил-N'-гідрокси-2-(6-етоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксимідаміду, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,92$ хвил.; $[M+H]^+ = 320,21$.

c) 4-Етил-N'-гідрокси-2-(6-етоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксимідамід

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 338-c, з використанням 4-етил-2-(6-етоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбонітрилу, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,66$ хвил.; $[M+H]^+ = 294,21$.

d) 4-Етил-2-(6-етоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбонітрил

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 338-d, з використанням 2-(6-етоксипіримідин-4-іл)-4-етилтіазол-5-карбоксаміду, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=1,04$ хвил.; $[M+H]^+ = 261,29$.

e) 2-(6-Етоксипіримідин-4-іл)-4-етилтіазол-5-карбоксамід

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 338-e, з використанням 2-(6-етоксипіримідин-4-іл)-4-етилтіазол-5-карбонової кислоти, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,79$ хвил.; $[M+H]^+ = 279,25$.

f) 2-(6-Етоксипіримідин-4-іл)-4-етилтіазол-5-карбонова кислота

Охолоджений льодом розчин етил 4-етил-2-(6-етоксипіримідин-4-іл)тіазол-5-карбоксилату (Приклад 351-b, 1000 мг, 3,09 ммоль) у суміші ТГФ/MeOH 1:1 (15 мл) обробляють 10 % $NaOH$

(5,58 мл, 15,5 ммоль) та перемішують при КТ впродовж 20 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску, водну фазу екстрагують один раз за допомогою Et₂O. Водну фазу потім підкисляють 2 н. HCl та екстрагують за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді зеленуватої твердої речовини (522 мг, 64 %). РХ-МС В: t_R=0,88 хвил.; [M+H]⁺ = 280,24.

Приклад 354: 3-Етоксис-5-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-N-сульфамойлтіофен-2-карбоксамід

3-Етоксис-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонову кислоту (Приклад 7, 50 мг, 0,15 ммоль) розчиняють у суміші ДМСО/ТГФ (2:1) (3,3 мл) та додають CDI (28,1 мг, 0,173 ммоль). РС нагрівають при 60 °С впродовж 1 год., охолоджують до КТ та обробляють сульфамідом (24,4 мг, 0,254 ммоль) та DBU (0,0431 мл, 0,288 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 1 год. Додають 2М HCl (5 мл), осад відфільтровують та потім очищують за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (52 мг, 88 %). РХ-МС В: t_R=0,93 хвил.; [M+H]⁺ = 512,13.

Приклад 355: N-(3-Етоксис-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбоніл)-метансульфонамід

Слідуючи методиці, описаній для синтезу Прикладу 354, з використанням 3-етоксис-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 7) та метансульфонамід, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС В: t_R=1,06 хвил.; [M+H]⁺ = 511,16.

Сполуки Прикладів 356-456, які перераховані у Таблиці 5 нижче, одержують шляхом застосування однієї із вищезгаданих методик, А, В або С, до піримідингалогенідних похідних А.1.1.- А.1.xx. у сполученні з комерційно доступними похідними боронової кислоти або з похідними боронової кислоти А.2.1. - А.2.45.

Таблиця 5

Приклади 356-456

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (РХ-МС С)	МС дані, m/z [M+H] ⁺
356	Амід 5-{6-[2-(5,7-дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти	0,738	412,2
357	(4-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота (1*)	0,862	465,2
358	4-{6-[2-(7-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (1*)	0,999	454,2
359	5-{6-[2-(7-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	1,147	460,2
360	4-{6-[2-(7-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота	1,013	456,2
361	2-Етоксис-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,944	436,1
362	3-Етоксис-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (1*)	1,091	442,1
363	(2-Етоксис-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,855	450,1
364	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (1*)	0,954	438,1
365	2-Етоксис-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,937	436,1
366	2-Циклобутоксис-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	1,039	462,1
367	3-Етоксис-5-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (1*)	1,085	442
368	(2-Етоксис-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,845	450,1
369	4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (1*)	0,945	438,1

370	{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етокси-6-фторфеніл}-оцтова кислота (1*)	0,941	450,2
371	(2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(6-метоксид-бензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,957	480,1
372	(2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,977	464,3
373	(2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(7-метоксид-2,3-дигідрод-бензо[1,4]діоксид-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,826	482,2
374	(2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(3-метоксид-1-метил-нафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	1,03	488,4
375	(2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,976	468,2
376	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (1*)	1,114	438
377	4-{6-[2-(6-Метоксидбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (1*)	0,977	446,4
378	4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (1*)	0,997	434,1
379	4-{6-[2-(7-Метоксид-2,3-дигідродбензо[1,4]діоксид-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіл-бензойна кислота (1*)	0,842	448
380	4-{6-[2-(3-Метоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (1*)	1,049	454,1
381	(2-Метоксид-4-{6-[2-(6-метоксидбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,797	448,1
382	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксидфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,797	436,2
383	(2-Метоксид-4-{6-[2-(7-метоксид-2,3-дигідрод-бензо[1,4]діоксид-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	1,059	450,1
384	(2-Метоксид-4-{6-[2-(3-метоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,861	456,3
385	(4-{6-[2-(6-Метоксидбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,885	460,1
386	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,89	448,1
387	(4-{6-[2-(7-Метоксид-2,3-дигідрод-бензо[1,4]діоксид-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,777	462,2
388	(4-{6-[2-(3-Метоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,95	468,2
389	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	0,996	434,1
390	(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,897	448,2
391	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (1*)	1,12	438,2
392	(4-{6-[2-(6-Метоксидбензо[b]тіофен-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксидфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,894	476
393	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксидфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,905	464,1
394	(4-{6-[2-(3-Метоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксидфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,958	484,2
395	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метоксид-5-метил-2,3-дигідрод-бензо[1,4]діоксид-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,84	466,2
396	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(7-метоксид-5-метил-2,3-дигідродбензо[1,4]діоксид-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,934	490

397	(4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,823	476,1
398	(2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,888	496,1
399	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,776	478,1
400	4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (1*)	0,845	466,2
401	рац-2-(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-пропіонова кислота (1*)	0,83	476,1
402	(4-{6-[2-(7-Етоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,831	476,2
403	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-етоксид-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-фторфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,889	496,2
404	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-6-метокси-бензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,968	466
405	4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (1*)	0,976	468,2
406	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-6-метокси-бензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,876	480,3
407	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	1,064	492
408	(4-{6-[2-(5-Фтор-7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,8	480,1
409	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,939	462
410	(4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,968	492,1
411	(2-Ізобутил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,821	476,1
412	(4-{6-[2-(7-Етоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутил-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,88	490,2
413	4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (1*)	1,052	448,2
414	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (1*)	1,056	448,1
415	4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (1*)	1,075	478
416	2-Ізобутил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,899	462
417	4-{6-[2-(7-Етоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутил-бензойна кислота (1*)	0,961	476
418	2-Етоксид-4-{6-[2-(3-етоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	1,07	472,3
419	4-{6-[2-(3-Етоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (1*)	1,075	474,3
420	(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-етоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,969	486
421	3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феноксид)-пропіонова кислота (1*)	0,812	480,1

422	3-(2-Етокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонова кислота (1*)	0,821	480,1
423	3-(2-Етокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонова кислота (1*)	0,87	500,2
424	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропоксифеніл)-оцтова кислота (1*)	0,885	464
425	(4-{6-[2-(7-Етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропокси-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,822	492,1
426	(2-Ізопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,807	492,1
427	(4-{6-[2-(7-Етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтова кислота (1*)	0,948	518,2
428	(4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтова кислота (1*)	0,938	518
429	4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (1*)	0,992	454,1
430	4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутоксифеніл-бензойна кислота (1*)	1,086	478,1
431	(4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота (1*)	0,886	466,4
432	2-Ізопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,904	478,1
433	5-{6-[2-(7-Дифторметокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (1*)	0,987	492
434	(2-Метокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,734	464,1
435	2-Етокси-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,812	468,1
436	2-Етокси-4-{6-[2-(3-етокси-1-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	1,075	476,3
437	3-(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифенокси)-пропіонова кислота (1*)	0,77	466,2
438	3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифенокси)-пропіонова кислота (1*)	0,781	466,1
439	2-Етокси-4-{6-[2-(7-етиніл-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,739	447,4
440	(4-{6-[2-(7-Етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (1*)	0,8	459
441	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,835	500,1
442	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,816	504,1
443	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метил-нафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,987	492,4
444	(2-Етил-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,772	462

445	(2-Етил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (1*)	0,893	454,2
446	2-Етил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,985	440,1
447	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,861	476
448	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метил-нафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	1,001	468
449	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	0,952	448,2
450	(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтова кислота (1*)	0,879	504
451	3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(2-етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]	1,024	478,2
452	{6-[3-Етоксид-4-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етил]-амін	0,961	462,3
453	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксидбензойна кислота (1*)	1,084	466,1
454	2-Бутокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (1*)	1,088	466,3
455	3-Етил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (1*)	1,174	428,2
456	(3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтова кислота (1*)	1,015	458,2

Приклад 457: 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензамід

До розчину 4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойної кислоти (Приклад 389, 0,08 ммоль), хлориду амонію (5,7 мг, 0,096 ммоль), DIPEA (0,0438 мл, 0,256 ммоль) у ДМФА (0,6 мл) додають розчин НАТУ (31,9 мг, 0,084 ммоль) у ДМФА (0,2 мл). РС перемішують впродовж 3 дн. при КТ, потім безпосередньо очищають за допомогою преп. РХ-МС з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (16 мг, 46 %). РХ-МС С: $t_R=0,834$ хвил.; $[M+H]^+ = 435,0$.

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 457, з використанням 4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойної кислоти (Приклад 389) або 2-етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти (Приклад 361) та відповідних комерційно доступних амінів, синтезують наступні приклади:

Прикл.	Сполука	t_R [хвил.] (РХ-МС С)	МС дані, m/z $[M+H]^+$
458	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-метил-2-пропілбензамід	0,869	449,3
459	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-гідроксид-2-метилпропіл)-2-пропілбензамід	0,885	507,2
460	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-гідроксиетил)-2-пропіл-бензамід	0,814	479,1
461	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензамід	0,869	437,1
462	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-метил-бензамід	0,91	451,3
463	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-гідроксид-2-метилпропіл)-бензамід	0,92	509,3
464	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-гідроксиетил)-бензамід	0,844	481,3

Сполуки Прикладів 465-564, які перераховані у Таблиці 6 нижче, одержують шляхом застосування однієї з вищезгаданих методик, А, В або С, до піримідингалогенідних похідних А.1.1. - А.1.хх. у сполученні з комерційно доступними похідними боронової кислоти або з похідними боронової кислоти А.2.1. - А.2.хх.

Таблиця 6

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС С)	МС дані, m/z [M+H] ⁺
465	2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0,95	434,3
466	(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феноксид)-оцтова кислота	0,829	464
467	6-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-бензофуран-3-карбонова кислота	0,844	416,2
468	Складний метиловий ефір 3-гідроксид-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти	1,303	420,3
469	(2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(6-метил-бензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,996	464,3
470	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метилбензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,945	432,2
471	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(7-метил-бензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,051	457,9
472	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метилбензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,844	446,2
473	4-{6-[2-(7-Метилбензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	0,95	434
474	рац-5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2,3-дигідробензофуран-2-карбонова кислота (*1)	0,733	416,1
475	(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,804	436,1
476	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,95	432,3
477	4-{6-[2-(7-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	0,955	433,9
478	4-{6-[2-(7-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (*1)	1,006	430,1
479	{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-пропоксифеніл}-оцтова кислота (*1)	0,859	446,3
480	(4-{6-[2-(7-Метоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксид-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,774	478,1
481	рац-2-{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-пропілфеніл}-пропіонова кислота (*1)	0,905	444,3
482	рац-2-{4-[6-(2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно)-піримідин-4-іл]-2-пропілфеніл}-пропіонова кислота (*1)	0,935	462,2
483	4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (*1)	1,015	464,1
484	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,116	472,1
485	(4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,824	466,1
486	(4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,91	478,2

487	рац-2-(4-{6-[2-(7-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-пропіонова кислота (*1)	0,87	490
488	3-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1,162	492,1
489	(4-{6-[2-(4-Фторбензо[б]тіофен-5-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметокси-феніл)-оцтова кислота (*1)	1,036	446,1
490	4-{6-[2-(3-Хлорбензо[б]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0,975	452,1
491	4-{6-[2-(7-Фторбензо[б]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропоксибензойна кислота (*1)	1,01	450
492	4-{6-[2-(4-Фторбензо[б]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропоксибензойна кислота (*1)	1,001	450
493	2-Ізопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,844	464,1
494	2-Циклобутоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,93	512,3
495	4-{6-[2-(7-Дифторметокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (*1)	0,844	488,2
496	4-{6-[2-(7-Фторбензо[б]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,87	392,1
497	4-{6-[2-(7-Фторбензо[б]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксибензойна кислота (*1)	0,869	422,1
498	(4-{6-[2-(3-Хлорбензо[б]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,92	464,1
499	(4-{6-[2-(3-Хлорбензо[б]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметокси-феніл)-оцтова кислота (*1)	1,081	506,3
500	(4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметокси-феніл)-оцтова кислота (*1)	1,086	510,1
501	(4-{6-[2-(3-Хлор-7-фторбензо[б]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,945	482,2
502	(4-{6-[2-(3-Хлор-7-фторбензо[б]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,9	484,3
503	(4-{6-[2-(7-Етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,73 (PX-MC B)	446,2
504	(4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,789	446,1
505	(2-Метокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,698	434,1
506	(2-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,743	448,2
507	3-(2-Метокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феноксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,678	464
508	2-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,809	434
509	(4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифтор-метоксифеніл)-оцтова кислота (*1)	0,91	488,2

510	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,844	500,1
511	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,809	470,1
512	(4-{6-[2-(7-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,769	462,1
513	(2-Етил-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,734	432,2
514	(2-Етил-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,824	434,1
515	2-Етил-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,804	418,1
516	4-{6-[2-(7-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота (*1)	0,839	448
517	2-Етил-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,955	410
518	2-Етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,93	420
519	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,819	446,1
520	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,784	461,9
521	2-Циклопропокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,98	438
522	(2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,779	486,2
523	(2-Ізопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,759	478
524	(2-Етил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,718	448,2
525	(4-{6-[2-(7-Метоксидигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметилфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,849	488,2
526	(4-{6-[2-(7-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,784	446,2
527	(4-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,744	432,2
528	(4-{6-[2-(7-Фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,784	450,3
529	3-(4-(6-((2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он [таутомерна форма: 3-(4-(6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол]	0,92	434,2
530	7-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1-метил-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он	0,774	434,3
531	2-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1H-індол-4-карбонова кислота (*1)	0,93	433

532	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,6-диметилфенол	0,794	394,3
533	2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,006	454,1
534	2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1,041	464,3
535	3-(3-Етоксис-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-пропіонова кислота (*1)	1,187	472,2
536	3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4-гідроксициклобут-3-ен-1,2-діон	0,908	446,1
537	(2-Етоксис-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оксооцтова кислота	0,915	466,3
538	Складний метиловий ефір 2-циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти	1,086	464,3
539	[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етил]-[6-(1H-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0,779	389,4
540	(2-Диформетокси-4-{6-[2-(7-фтор-бензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,935	474,3
541	(2-Хлор-6-етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,991	470,1
542	(2-Етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,854	450,3
543	5-(4-(6-((2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3(2H)-он [таутомерна форма: 5-(4-(6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ол]	0,854	433,9
544	(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,789	422,3
545	(3-Етил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтова кислота (*1)	0,981	442,4
546	(2-Хлор-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилфеніл)-оцтова кислота (*1)	0,945	456,2
547	1-Етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1H-пірол-2-карбонова кислота (*1)	0,749	411,3
548	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1-пропіл-1H-пірол-2-карбонова кислота (*1)	0,794	425,1
549	6-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензофуран-3-карбонова кислота (*1)	0,89	434,1
550	5-(2-Етоксис-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-ізоксазол-3-ол [таутомерна форма: 5-(2-етоксис-4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)ізоксазол-3(2H)-он]	1,001	477,3
551	2-Етоксис-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	0,981	480,3
552	2-Етоксис-3-фтор-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,99	456,3
553	5-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-ізоксазол-3-ол [таутомерна форма: 5-(4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-метоксифеніл)ізоксазол-3(2H)-он]	0,945	463,3
554	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0,965	412,2
555	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилбензойна кислота (*1)	0,874	408,3

556	(5-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропілтіофен-2-іл)-оцтова кислота (*1)	1,046	456,3
557	1-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-циклопропанкарбонова кислота (*1)	0,95	476,1
558	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-7-карбонова кислота (*1)	0,804	433,4
559	(3-Диформетокси-5-{6-[2-(7-фтор-бензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтова кислота (*1)	1,096	480,2
560	3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-пропіонова кислота (*1)	0,829	452,1
561	2-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-7-карбонова кислота (*1)	1,096	432,9
562	6-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індазол-3-карбонова кислота (*1)	0,779	434,3
563	4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-гідроксибензойна кислота (*1)	0,91	410,2
564	(2-Етоксис-3-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-бензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота (*1)	0,91	470

Приклад 565: 3-(2-Етоксис-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-тіон (таутомерна форма: 3-(2-етоксис-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-тіол)

5 До розчину (E/Z)-2-етоксис-N'-гідроксис-4-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензімідаміду (79 мг, 0,166 ммоль) у діоксані (0,8 мл) та ДМСО (0,8 мл) додають 1,1'-тіокарбонілдіімідазол (46,8 мг, 0,25 ммоль) та DBU (0,0989 мл, 0,649 ммоль). РС нагрівають при 90 °С та перемішують впродовж ночі. Діоксан видаляють у вакуумі, потім розчин фільтрують через ПТФЕ фільтр, промиваючи MeCN та ДМФА, та очищають за допомогою преп. РХ-МС з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді біло-жовтого порошку (45 мг, 56 %). РХ-МС С: $t_R=1,141$ хвил.; $[M+H]^+ = 484,1$.

а) (E/Z)-2-Етоксис-N'-гідроксис-4-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)бензімідамід

15 Розчин 2-етоксис-4-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензонітрилу (87 мг, 0,213 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (0,0224 мл, 0,532 ммоль), TEA (0,0745 мл, 0,532 ммоль) та EtOH (2 мл) нагрівають при 90 °С та перемішують впродовж ночі. РС охолоджують до КТ, та осад збирають шляхом фільтрування, промивають водою, EtOH та на завершення Et₂O, та сушать у високому вакуумі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку (79 мг, 84 %). РХ-МС В: $t_R=0,68$ хвил.; $[M+H]^+ = 442,0$.

20 б) 2-Етоксис-4-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензонітрил

Слідуючи загальній методиці А з використанням 6-хлор-N-(2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-аміну (А.1.2.) та 4-ціано-3-етоксис-феніл-боронової кислоти, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,93$ хвил.; $[M+H]^+ = 408,97$.

25 Приклад 566: 3-(2-Етоксис-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензил)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он (таутомерна форма: 3-(2-етоксис-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол)

30 У пробірку для МХ приладу завантажують (E/Z)-2-(2-етоксис-4-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-N'-гідроксиацетімідамід (35 мг, 0,077 ммоль), DBU (0,035 мл, 0,23 ммоль) та 1,1'-карбонілдіімідазол (26 мг, 0,154 ммоль), діоксан (1 мл) та ДМСО (1 мл). Пробірку закривають ковпачком та нагрівають при 110 °С впродовж 30 хвил. у мікрохвильовому приладі. Після того, як суміш охолоне до КТ, діоксан видаляють та суміш очищають за допомогою преп. РХ-МС з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (23 мг, 62 %). РХ-МС С: $t_R=0,91$ хвил.; $[M+H]^+ = 482,2$.

35 а) (E/Z)-2-(2-Етоксис-4-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)феніл)-N'-гідроксиацетімідамід

40 2-(2-Етоксис-4-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-феніл)ацетонітрил (32 мг, 0,076 ммоль) розчиняють у EtOH (1 мл) потім додають розчин гідроксиламіну (50 % у H₂O, 0,023 мл, 0,379 ммоль). Суміш нагрівають при 120 °С впродовж 30 хвил. у мікрохвильовому приладі, охолоджують до КТ та концентрують при зниженому тиску з одержанням зазначеної у

заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (35 мг, кількісн.). РХ-МС В: $t_R=0,68$ хвил.; $[M+H]^+ = 456,5$.

5 б) 2-(2-Етоксифеніл)-4-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)ацетонітрил
Слідуючи загальній методиці А з використанням 6-хлор-N-(2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)піримідин-4-аміну (А.1.2.) та 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетонітрилу, зазначену у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС В: $t_R=0,90$ хвил.; $[M+H]^+ = 423,4$.

10 в) 2-(2-Етоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-ацетонітрил
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для А.2.12., виходячи з 2-(4-бром-2-етоксифеніл)ацетонітрилу. РХ-МС В: $t_R=1,05$ хвил.; $[M+H]^+ = 288,4$.

15 г) 2-(4-Бром-2-етоксифеніл)ацетонітрил
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для Прикладу 338-д, виходячи з 2-(4-бром-2-етоксифеніл)ацетаміду. РХ-МС В: $t_R=0,97$ хвил.; без іонізації. 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,22-7,42 (m, 2 H), 6,96-7,21 (m, 1 H), 4,13 (q, J=6,9 Гц, 2 H), 3,78-3,86 (m, 2 H), 1,36 (m, 3 H).

20 е) 2-(4-Бром-2-етоксифеніл)ацетамід
Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для Прикладу 338-е, виходячи з 2-(4-бром-2-етоксифеніл)оцтової кислоти. РХ-МС В: $t_R=0,76$ хвил.; $[M+H]^+ = 257,85$.

Приклад 567: 3-(2-Етоксифеніл)-4-((2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-бензил)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-тіон (таутомерна форма: 3-(2-етокси-4-((2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-бензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-тіол)

25 Зазначену у заголовку сполуку одержують у відповідності з методикою, описаною для Прикладу 566, використовуючи (E/Z)-2-(2-етокси-4-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-N'-гідроксиацетімідамід (Приклад 566-а) та 1,1'-тіокарбонілдіімідазол. РХ-МС С: $t_R=0,995$ хвил.; $[M+H]^+ = 498,2$.

II. Біологічні аналізи

30 Сполуки даного винаходу можуть бути додатково охарактеризовані у відношенні їх загальних фармакокінетичних та фармакологічних властивостей, використовуючи загальноприйняті аналізи, добре відомі у даній галузі техніки, такі як аналізи ангиогенезу або аналізи інгібування росту пухлини, або, наприклад, у відношенні їх біодоступності у різних видів (таких як щур або собака); або у відношенні їх властивостей відносно лікарської безпеки та/або токсикологічних властивостей, з використанням загальноприйнятих аналізів, добре відомих у 35 даній галузі, наприклад, що відносяться до інгібування ферменту цитохрому Р450 та залежного від часу інгібування, активації рецептору прегнана Х (PXR), зв'язування глутатіону, або фототоксичної поведінки.

ЕМТ-6 мишача пухлинна модель

40 Лінію клітин ЕМТ-6 формували із трансплантованої мишачої карциноми молочної залози, яка виникла у миші BALB/cCRGL після імплантації гіперпластичного альвеолярного вузлика молочної залози (Volence FJ, та ін., J Surg Oncol. 1980, 13(1):39-44), отриманого з АТСС (американська колекція типових культур, Манассас, Вірджинія, США).

45 ЕМТ-6 пухлинні клітини вирощують у вигляді моношару при 37 °С у вологій атмосфері (5 % CO_2 , 95 % повітря) у RPMI 1640, що містить 2 мМ L-глутаміну та доповнений 10 % фетальною бичачою сироваткою. Для експериментального використання, пухлинні клітини відділяють від колби для культур за допомогою трипсину. Клітини підраховують у гемоцитометрі та їхню життєздатність оцінюють шляхом витиснення трипанового синього.

50 Пухлини індукують у самок мишей BALB/c або шляхом підшкірної ін'єкції 1×10^6 ЕМТ-6 клітин у 200 мкл RPMI 1640 у правий бік, або шляхом ін'єкції $2,5 \times 10^5$ ЕМТ-6 клітин у 50 мкл RPMI1640 у жирову тканину молочної залози. Для останньої ін'єкції, самок мишей BALB/c анестезують ізофлураном та над бічним відділом грудної клітки на шкірі виконують 5 мм розріз із метою оголити жирову тканину молочної залози. Після ін'єкції пухлинних клітин до грудної поверхні злегка притискають зволожений 95 % етанолом ватний тампон з метою умертвити пухлинні клітини, які можуть просочитися з місця ін'єкції. Шкіру мишей закривають за допомогою 55 хірургічних ниток 4-0 Crinperce.

Щодня спостерігають за поведінкою та виживаністю тварин, та два рази на тиждень вимірюють масу тіла та ріст пухлини. Розміри пухлин вимірюють за допомогою штангенциркуля, та об'єми пухлин розраховують за наступною формулою: об'єм пухлини = (ширина² х довжина)/2.

60 Коли об'єми пухлин досягають діапазону між 60 та 100 мм³ (в залежності від експерименту),

починають лікування антагоністами EP2 та/або EP4, причому сполуку дають щодня впродовж щонайменше 3 тижнів.

Масу пухлини вимірюються наприкінці дослідження.

Біологічні аналізи *in vitro*

Значення антагоністичної активності сполук формули (I) на EP2 та EP4 рецептори визначають у відповідності з наступним експериментальним методом.

У аналізі використовують PathHunter™ HEK 293 PTGER2 та PTGER4 b-аррестинові клітинні лінії від DiscoverX. Система основана на процедурі комплементування фрагментів ферменту. Два комплементарні фрагменти ферменту b-галактозидази експресують у стабільно трансфікованих клітинах. Більшу частину b-гал, що називається АФ - акцептором ферменту, конденсують із C-кінцем b-аррестину 2. Менший фрагмент, що називається ProLink™ маркером, конденсують із PTGER2 (EP2) або PTGER4 (EP4) по C-кінцю. При активації, b-аррестин рекрутується, що запускає взаємодію ProLink та АФ, дозволяючи комплементування двох фрагментів b-гал та утворення функціонального ферменту, який здатний гідролізувати субстрат та генерувати хемілюмінесцентний сигнал.

Аналіз на основі hEP2 b-аррестину:

HEK 293 PTGER2 b-аррестинові клітини (DiscoverX 93-021-4C1) відділяють від чашок для культивування буфером для дисоціації клітин (Invitrogen, 13151-014), та збирають у середовищі для росту (CP: DMEM+Glutamax-I (Invitrogen 32430) /10 % FCS, 1 % пеніцилін/стрептоміцин). Висівають 5000 клітин на лунку 384-лункового планшету (білий з білим дном, Greiner 781080) у 20 мкл CP на лунку. Планшет інкубують при 37 °C, 5 % CO₂ впродовж 24 годин.

Базові розчини тестуємих сполук готують із концентрацією 10 мМ у ДМСО, та серійно розводять у ДМСО до концентрацій, необхідних для кривої залежності "доза інгібування-ефект" (інтервал тестуємих концентрацій: 10 мкМ - 2 нМ або 1 мкМ - 0,2 нМ).

PGE2 (Сауман 14010, базовий розчин: 10 мМ у ДМСО) використовують як агоніст при кінцевій концентрації 5 мкМ, що відповідає EC₈₀.

П'ять мікролітрів розведених сполук переносять у аналітичний планшет. Планшет попередньо інкубують впродовж 15 хвилин при 37 °C. Потім п'ять мікролітрів PGE2 (кінцева конц. 5 мкМ) переносять у аналітичний планшет. Планшет інкубують 120 хвилин при 37 °C.

Компоненти набору для детектування PathHunter Glo відтаюють та змішують у відповідності з інструкціями виробника: 1 частина субстрату Galacton Star з 5 частинами розчину Emerald IITM, та 19 частинами аналітичного буферу PathHunter Cell, відповідно. Дванадцять мкл реагенту переносять на аналітичний планшет та інкубують впродовж 1 години при кімнатній температурі у темноті. Імпульси люмінесценції зчитують на рідері BMG Fluostar Optima у відповідності з інструкціями виробника.

Для кожної концентрації сполуки розраховують відсоткове значення активності у порівнянні з контрольним значенням ДМСО у вигляді середнього $\pm$ STDEV (кожну концентрацію вимірюють у двох повторах).

IC₅₀ значення та криві генерують за допомогою програмного забезпечення XLfit (IDBS), використовуючи модель Dose-Response One Site model 203. Коли сполуки були виміряні декілька разів, наведені середні значення.

Аналіз на основі hEP4 b-аррестину:

HEK 293 PTGER4 b-аррестинові клітини (DiscoverX 93-030-4C1) відділяють від чашок для культивування буфером для дисоціації клітин (Invitrogen, 13151-014), та збирають у середовищі для росту (CP: DMEM+Glutamax-I (Invitrogen 32430) /10 % FCS, 1 % пеніцилін/стрептоміцин). Висівають 5000 клітин на лунку 384-лункового планшету (білий з білим дном, Greiner 781080) у 20 мкл на лунку CP. Планшет інкубують при 37 °C, 5 % CO₂ впродовж 24 годин.

Базові розчини тестуємих сполук готують із концентрацією 10 мМ у ДМСО, та серійно розводять у ДМСО до концентрацій, необхідних для кривої залежності "доза інгібування-ефект" (інтервал тестуємих концентрацій: 10 мкМ - 2 нМ або 1 мкМ - 0,2 нМ).

PGE2 (Сауман 14010, базовий розчин: 100 мкМ у ДМСО) використовують у якості агоніста при кінцевій концентрації 20 нМ, що відповідає EC₈₀.

П'ять мікролітрів розведених сполук переносять у аналітичний планшет. Планшет попередньо інкубують впродовж 15 хвилин при 37 °C. Потім п'ять мікролітрів PGE2 (кінцева конц. 20 нМ) переносять у аналітичний планшет. Планшет інкубують впродовж 120 хвилин при 37 °C.

Компоненти набору для детектування PathHunter Glo відтаюють та змішують у відповідності з інструкціями виробника: 1 частина субстрату Galacton Star Substrate з 5 частинами розчину Emerald IITM Solution, та 19 частинами аналітичного буферу PathHunter Cell, відповідно. Дванадцять мкл реагенту переносять на аналітичний планшет та інкубують впродовж 1 години

при кімнатній температурі у темноті. Імпульси люмінесценції зчитують на рідері BMG Fluostar Optima у відповідності з інструкціями виробника.

Для кожної концентрації сполуки розраховують відсоткове значення активності у порівнянні з контрольним значенням ДМСО у вигляді середнього $\pm$ STDEV (кожну концентрацію вимірюють у двох повторях).

IC₅₀ значення та криві генерують за допомогою програмного забезпечення XLfit (IDBS), використовуючи модель Dose-Response One Site model 203. Коли сполуки були виміряні декілька разів, наведені середні значення.

Значення антагоністичної активності сполук формули (I) на EP2 та EP4 рецептори також визначають у відповідності з наступним експериментальним методом.

Використовують лінії людських пухлинних клітин, ендогенно експресуючих або EP4, або EP2, та контролюють накопичення cAMP у клітинах при PGE₂ стимуляції. Клітини SF295 гліобластоми експресують високі ендогенні рівні EP2 та не експресують EP4, у той час як клітини BT549 раку молочної залози експресують високі ендогенні рівні EP4 та дуже низькі рівні EP2.

Як метод детектування cAMP використовували HTRF (гомогенна флуоресценція з розділенням у часі), працюючи з набором Cisbio (HTRF cAMP dynamic 2 kit, 20'000 тестів, Cisbio Cat. #62AM4PEC), який оснований на конкурентному імуноаналізі з використанням криплат-міченого анти-cAMP антитіла та d2-міченого cAMP. Нативний cAMP, який продукується клітинами, або немічений cAMP (для стандартної кривої) конкурує з екзогенно доданим d2-міченим cAMP (акцептор) за зв'язування з моноклональним антитілом анти-cAMP-Eu3+ криплат (донор). Сигнал FRET (резонансний перенос енергії флуоресценції) отримують тільки у тому випадку, якщо мічене анти-cAMP антитіло зв'язує d2 мічений cAMP, таким чином, спеціальний сигнал (тобто перенос енергії) обернено пропорційний концентрації cAMP у стандарті або зразку.

Аналіз на основі hEP2 cAMP:

SF295 клітини (NCI/№ 0503170) відділяють від чашок для культивування буфером для дисоціації клітин (Invitrogen, 13151-014), та збирають у середовищі для росту (CP: RPMI1640 (Invitrogen 21875) /10 % FCS, 1 % пеніцилін/стрептоміцин). Клітини підраховують, промивають та ресуспендують у аналітичному буфері (АБ; HBSS, 20 mM HEPES, 0,2 % BSA; 2 mM IBMX). 4'000 клітин у 5 мкл АБ висівають на лунку невеликого об'єму 384-лункового планшету (чорний із плоским дном, Greiner 784076).

Базові розчини тестуємих сполук готують із концентрацією 10 mM у ДМСО, та серійно розводять у ДМСО до концентрацій, необхідних для кривої залежності "доза інгібування-ефект" (інтервал тестуємих концентрацій: 30 мкМ - 0,4 nM; 30 мкМ - 0,015 nM або 1 мкМ - 0,01 nM).

PGE₂ (Саутан 14010, базовий розчин: 75 мкМ у ДМСО) використовують як агоніст при кінцевій концентрації 75 nM, що відповідає EC80.

2,5 мікролітра розведених сполук переносять у аналітичний планшет. Планшет попередньо інкубують впродовж 45 хвилин при кімнатній температурі. Слідом за цим у аналітичний планшет переносять 2,5 мікролітра PGE₂ (кінцева конц. 75 nM). Планшет інкубують 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають п'ять мкл кожного реагенту, донора (анти-cAMP криплат) та акцептора (cAMP-d2), та планшет інкубують ще годину при кімнатній температурі у темноті та потім зчитують з використанням рідера BMG LABTECH PHERAstar (збудження: 337 нм, емісія: 620 та 665 нм).

Отримані дельта F (флуоресценція) значення (665 нм/620 нм) перераховують у % cAMP значення з використанням вимірювань cAMP калібратору, що поставляється у комплекті. Для кожної концентрації сполуки розраховують відсоткове cAMP у порівнянні з контрольним значенням ДМСО у вигляді середнього $\pm$ STDEV (кожну концентрацію вимірюють у двох повторях).

IC₅₀ значення та криві генерують за допомогою програмного забезпечення XLfit (IDBS), використовуючи модель Dose-Response One Site model 203. Коли сполуки були виміряні декілька разів, наведені середні значення.

Аналіз на основі hEP4 cAMP:

BT549 клітини (NCI/№ 0507282) відділяють від чашок для культивування буфером для дисоціації клітин (Invitrogen, 13151-014), та збирають у середовищі для росту (CP: RPMI1640 (Invitrogen 21875) /10 % FCS, 1 % пеніцилін/стрептоміцин). Клітини підраховують, промивають та ресуспендують у аналітичному буфері (АБ; HBSS, 20 mM HEPES, 0,2 % BSA; 2 mM IBMX). 4'000 клітин у 5 мкл АБ висівають на лунку невеликого об'єму 384-лункового планшету (чорний із плоским дном, Greiner 784076).

Базові розчини тестуємих сполук готують із концентрацією 10 mM у ДМСО, та серійно

розводять у ДМСО до концентрацій, необхідних для кривої залежності "доза інгібування-ефект" (інтервал тестуємих концентрацій: 30 мкМ - 0,4 нМ; 30 мкМ - 0,015 нМ або 1 мкМ - 0,01 нМ).

PGE₂ (Саутан 14010, базовий розчин: 6 мкМ у ДМСО) використовують як агоніст при кінцевій концентрації 6 нМ, що відповідає EC₈₀.

- 5 2,5 мікролітра розведених сполук переносять у аналітичний планшет. Планшет попередньо інкубують впродовж 45 хвилин при кімнатній температурі. Слідом за цим у аналітичний планшет переносять 2,5 мікролітра PGE₂ (кінцева конц. 6 нМ). Планшет інкубують впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають п'ять мкл кожного реагенту, донора (анти-cAMP криптан) та акцептора (cAMP-d2), та планшет інкубують ще годину при кімнатній температурі у темноті та
- 10 потім зчитують з використанням рідера BMG LABTECH PHERAstar (збудження: 337 нм, емісія: 620 та 665 нм).

Отримані дельта F (флуоресценція) значення (665 нм/620 нм) перераховують у % cAMP значення з використанням вимірювань cAMP калібровача, що поставляється у комплекті. Для кожної концентрації сполуки розраховують відсоткове cAMP у порівнянні з контрольним значенням ДМСО у вигляді середнього $\pm$ STDEV (кожну концентрацію вимірюють у двох

15 повторях).

IC₅₀ значення та криві генерують за допомогою програмного забезпечення XLfit (IDBS), використовуючи модель Dose-Response One Site model 203. Коли сполуки були виміряні декілька разів, наведені середні значення.

- 20 Значення антагоністичної активності ілюстративних сполук (IC₅₀ у нМ) у аналізах на основі бета-аррестину та cAMP представлені у таблиці 7:

Таблиця 7

Прикл.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Прикл.	hEP2 b-app. IC ₅₀	hEP4 b-app. IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
1	6	2	8	1	285		341	7520	513
2	113	3	79	1	286	198		86	515
3		1	26	2	287			515	520
4	11	4	2	3	288	156		85	523
5	39	5	28	3	289	144	964	358	525
6	11	6	37	4	290	163	438	194	527
7	21	14	12	5	291		815	269	538
8	5	22	1	6	292		1510	688	538
9	59	6	67	6	293			255	540
10	237	21	145	6	294			786	561
11		13	277	7	295		603	520	568
12	7	20	3	7	296	34	1600	61	583
13	12	9	15	8	297		2120	782	592
14	23	22	55	8	298			716	613
15	177	12	28	8	299	307	367	250	444
16		5	269	8	300			312	624
17	108	8	171	9	301			425	626
18	6	70	4	10	302			384	630
19		16	249	11	303	313	384	746	633
20	27	74	11	12	304			408	652
21		58	912	12	305	57	1350	232	653
22		20	395	13	306		610	274	654
23	15	3	19	14	307			677	658
24	72	18	52	15	308		866	926	674
25	96	16	98	22	309			>27700	677
26	19	22	19	16	310		937	564	683
27	75	16	19	17	311		310	538	685
28	135	96	74	61	312		556	2490	689
29	53	33	52	17	313			273	691
30	29	51	14	17	314	3460	378	9230	701
31		6	7740	18	315	134		73	703
32	199	56	161	18	316			792	729

33		11	537	18	317	501		233	751
34	6	25	8	18	318	408		247	753
35	359	23	194	18	319		1180	354	559
36		20	557	18	320			440	766
37		16	281	22	321			562	772
38	226	123	210	28	322			809	814
39	4	14	2	19	323	438	1900	114	835
40	126	25	228	20	324			899	858
41	405	30	164	21	325	441		332	887
42	240	25	137	21	326	126	1070	160	910
43	54	44	43	21	327	296		159	920
44		24	283	21	328	287	919	108	938
45	127	5	185	21	329		798	755	956
46	47	19	45	22	330	158		249	1040
47	45	85	91	22	331	69		135	1180
48			66	22	332		415	12200	1510
49	10	223	8	23	333	359	128		
50	61	27	52	24	334	791	408	1630	230
51	230	22	207	25	335	100	12	268	3
52	318	63	158	25	336	225	113		
53	5	12	12	25	337	664	1320	1310	1430
54		68	331	27	338		15	459	64
55	844	25	335	16	339	66	10	90	22
56	538	27	190	28	340	12	3	104	11
57	195	34	191	28	341	12	14	41	36
58		13	9390	30	342	7	3	20	19
59	37	94	18	30	343	9	2	23	12
60		3	320	31	344	33	39	33	14
61	148	28	214	46	345		6	683	30
62		16	301	32	346		57	282	110
63	16	50	12	33	347		31	495	172
64	25	41	28	33	348	172	2	113	8
65		33	304	35	349	109	4	103	14
66		21	1220	35	350	83	21	51	10
67	123	40	110	36	351	475	79	236	167
68	65	70	46	49	352	42	5	142	24
69	438	59	222	38	353	237	9	115	109
70		209	441	38	354	41	32	27	56
71		24	301	39	355	55	29	46	95
72		37	892	39	356			2340	828
73	809	91	1770	39	357		22	967	17
74	450	257	151	40	358	538	138	219	90
75		86	483	41	359	40	9	61	2
76	360	120	221	42	360	137	69	183	44
77	47	154	25	43	361	187	116	270	68
78	141	21	219	44	362	20	6	21	1
79	43	56	83	44	363	479	59	534	35
80	17	32	37	45	364	151	52	37	18
81	122	1840	123	164	365	77	149	29	55
82		128	251	46	366	84	119	30	47
83	274	255	70	47	367	7	2	6	1
84		19	1280	47	368	221	66	119	37
85			87	49	369	66	91	9	31
86		79	445	49	370	438	105	312	81
87	173	85	134	51	371	86	88	48	68
88	107	59	64	53	372	75	195	111	200
89		17	19400	54	373	257	118	286	117
90		26	378	55	374	334	52	304	45

91		40	586	56	375	229	46	294	66
92		105	1680	57	376	50	13	188	11
93	275	1260	85	118	377	8	68	27	92
94	423	49	528	59	378	20	36	110	66
95		25	447	59	379	51	155	87	245
96	148	92	57	61	380	16	17	124	54
97	192	147	78	63	381	51	126	165	119
98		33	314	64	382	160	81	675	222
99	16	60	13	67	383	177	194	650	270
100	35	176	29	67	384	145	28	577	59
101		30	102	35	385	30	71	180	134
102	9	141	6	70	386	64	28	453	54
103	51	18	89	71	387	61	49	205	62
104	12	91	13	71	388	45	13	626	51
105	40	53	76	73	389	51	25	231	57
106		135	831	74	390	264	29	590	32
107			950	76	391	131	19	243	6
108		66	740	77	392	66	292	156	111
109	34	101	12	78	393	155	166	439	81
110	56	179	61	81	394	163	80	639	70
111	115	89	49	81	395	4	98	5	128
112	40	127	69	82	396	2	44	1	20
113		179	251	82	397	7	35	25	34
114	222	640	222	85	398	9	26	30	18
115	243	53	682	85	399	10	30	40	48
116	76	135	23	86	400	2	44	2	37
117	53	131	61	88	401	331	114	739	236
118	34	74	66	88	402	22	61	48	131
119	32	113	41	90	403	57	65	135	112
120	114	61	111	92	404	20	80	27	71
121		42	283	93	405	9	79	7	18
122		19	324	95	406	45	62	220	101
123		353	588	97	407	22	66	21	44
124	113	215	95	99	408	29	24	126	20
125	116	226	129	99	409	260	57	486	87
126	8	66	6	101	410	153	113	665	170
127	181	109	101	103	411	97	31	325	94
128	151	192	76	103	412	20	40	57	79
129		35	494	104	413	62	41	119	38
130		23	423	106	414	219	48	505	88
131		68	353	106	415	63	52	106	57
132	82	161	66	107	416	245	82	123	83
133		42	482	109	417	38	174	31	240
134		63	358	84	418	10	54	45	148
135	198	172	171	115	419	3	30	29	85
136		29	677	120	420	27	30	257	119
137	14	124	4	120	421	84	22	247	27
138	74	358	61	120	422	249	23	492	18
139	85	157	131	121	423	49	10	230	6
140		95	459	121	424	424	80	782	89
141		131	328	122	425	65	152	226	356
142	121	180	177	127	426	9	46	22	48
143		22	787	128	427	17	90	17	190
144		91	751	132	428	7	41	7	50
145		90	519	134	429	52	60	66	38
146	258	361	115	137	430	69	66	185	40
147		219	571	141	431	179	52	460	43
148	174	46	126	141	432	20	87	10	72

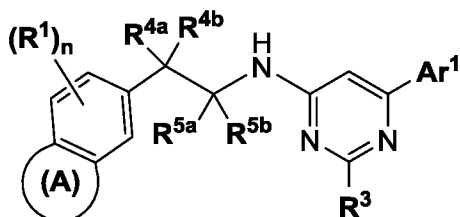
149		194	619	144	433	30	19	57	13
150	230	222	219	144	434	26	58	25	95
151	32	618	35	145	435	46	110	28	80
152	119	352	111	145	436	16	31	110	57
153		757	340	146	437	104	41	227	37
154		99	25000	147	438	519	49	708	29
155	232	301	161	151	439	17	197	33	139
156	107	36	221	154	440	11	51	25	65
157	7	89	22	156	441	10	53	21	31
158	23	185	16	157	442	82	27	224	81
159	180	140	179	157	443	107	29	549	43
160	35	24	93	158	444	15	43	22	80
161		199	524	130	445	88	38	525	104
162		134	371	158	446	32	108	160	98
163	85	98	246	158	447	2	130	16	136
164	269	93	149	163	448	15	46	55	26
165		188	333	164	449	83	46	131	21
166		49	297	165	450	66	97	165	80
167		361	714	166	451	71	21	660	16
168	151	128	214	168	452	103	21	371	18
169	141	269	125	168	453	102	70	281	118
170	241	124	94	168	454	88	212	608	225
171	83	62	120	181	455	271	18	250	38
172	157	287	137	181	456	129	21	311	14
173		128	769	183	457	200	176		
174	409	88	269	90	458	550	104		
175		179	301	185	459	683	236		
176		179	293	185	460	207	161		
177		156	280	186	461	231	121		
178	30	164	54	188	462	325	197		
179		309	568	188	463	934	223		
180		55	692	188	464	300	87		
181		376	384	192	465	313	827	245	1400
182		79	645	195	466	206	171	190	1210
183	115	223	67	178	467	417	187		155
184	171	378	164	200	468	564	571		
185		258	452	200	469	502	480		
186		194	811	202	470	343	420		
187	74	144	64	206	471	207	300		
188	45	105	142	206	472	680	246		
189	158	108	530	208	473	137	275		
190	38	609	18	149	474	272	914		
191		279	329	208	475	663	62		114
192	76	153	69	210	476	428	264		
193	10	349	12	211	477	316	210		
194		325	295	212	478	788	242		
195		245	373	217	479	345	158		
196	21	199	37	217	480	170	207		
197	127	300	176	224	481	328	63		329
198		226	366	225	482	444	91		323
199	177	2160	62	138	483	26	115		
200	57	510	108	227	484	3	3		
201	83	111	133	229	485	125	122		
202		77	277	234	486	95	136		
203		352	687	237	487	59	136		
204	12	633	29	186	488	723	45		
205	118	47	190	244	489	231	128		
206		304	572	248	490	90	144		

207		234	673	248	491	372	148		
208	8	130	5	248	492	204	142		
209	832	143	248	249	493	642	497		
210			794	252	494	340	209		
211			571	253	495	77	193		
212	255	340	50	253	496	588	908		
213	59		46	256	497	449	443		
214		216	674	258	498	163	107		
215	1590	379	650	259	499	180	169		
216		307	490	267	500	88	99		
217	238		321	272	501	196	808		
218	160	651	405	278	502	103	903		
219		202	486	129	503	102	157		
220	113		141	283	504	108	167		
221	8		2	285	505	427	929		
222			279	287	506	172	332		
223	329		199	288	507	170	209		
224	84	260	61	173	508	85	748		
225			923	289	509	29	356		
226	151		250	291	510	45	194		
227	142		88	293	511	304	423		
228	392		194	300	512	67	220		
229			483	304	513	158	347		
230		831	508	311	514	262	112		
231		286	5650	315	515	67	893		
232			382	321	516	23	930		
233	29		76	322	517	108	288		
234			113	325	518	116	176		
235			772	325	519	19	262		
236	121		147	327	520	19	107		
237	388	908	160	335	521	31	78		
238	55		75	343	522	131	204		
239	134		222	346	523	227	195		
240		598	816	346	524	231	257		
241	168		193	351	525	160	349		
242		495	443	351	526	96	269		
243	493	147	2100	355	527	892	337		
244			552	356	528	513	198		
245			304	358	529	699	55		
246			534	364	530	514	44		
247			797	365	531	624	110		
248	132	270	50	366	532	293	69		
249	196		171	368	533	211	53		
250	112	609	77	287	534	332	70		
251	105		132	369	535	871	42		
252	212		186	373	536	203	28		
253	521	671	158	373	537	670	76		
254	45	864	70	379	538	685	99		
255		788	272	380	539	452	225		
256			296	381	540	339	146		
257		417	282	389	541	604	88		
258			3610	390	542	609	91		
259			302	394	543	612	124		
260			880	404	544	851	452		
261	53	396	20	406	545	394	25		
262	1300	186	855	424	546	980	166		
263			524	425	547	825	322		
264			11800	425	548	933	295		

265			11400	428	549	560	190		
266		444	537	428	550	371	63		
267			306	431	551	900	867		
268	25	688	47	342	552	577	385		
269	1640	588	6510	434	553	302	80		
270	1520	404	5660	435	554	739	884		
271			638	439	555	887	835		
272		679	458	295	556	246	19		
273	289	221	140	455	557	994	117		
274			1180	462	558	684	539		
275	67		102	468	559	168	67	372	19
276	79	1820	47	474	560	476	134		
277	51	437	14	324	561	388	103		
278	281		187	477	562	803	689		
279		743	559	489	563	985	582		
280			514	491	564	817	212		
281			524	494	565	58	23		
282			296	498	566	297	159		
283			618	502	567	255	264		
284		125	> 28100	509					

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування сполуки формули (I)



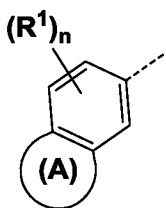
Формула (I)

для приготування лікарського засобу для лікування злоякісного новоутворення, де лікування зазначеного злоякісного новоутворення здійснюють шляхом модулювання імунної відповіді, що включає реактивацію імунної системи у пухлині;

де зазначену сполуку необов'язково застосовують у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними засобами та/або радіотерапією, та/або таргетною терапією;

де у сполуці формули (I):

кільце (A) у фрагменті



являє собою ароматичне 5- або 6-членне кільце або неароматичне 5-7-членне кільце, де зазначене кільце (A) конденсоване з фенільною групою, та де незалежно зазначене кільце (A) необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки;

де зазначений фрагмент необов'язково заміщений $(R^1)_n$; де $(R^1)_n$ являє собою один, два, три або чотири необов'язкові замісники, де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу, (C_{2-3}) алкенілу, (C_{2-3}) алкінілу, (C_{1-3}) алкокси, галогену, $-S-(C_{1-3})$ алкілу, (C_{1-3}) фторалкілу, (C_{1-3}) фторалкокси, ціано, оксо, $-NR^{N7}R^{N8}$, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл;

R^3 являє собою водень, метил або трифторметил;

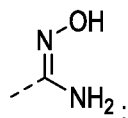
R^{4a} та R^{4b} незалежно являють собою водень, метил, або R^{4a} та R^{4b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою циклопроп-1,1-діїльну групу;

R^{5a} та R^{5b} незалежно являють собою водень, метил, або R^{5a} та R^{5b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою циклопроп-1,1-діїльну групу;

Ar¹ являє собою

феніл або 5- або 6-членний гетероарил; де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з

- 5 (C₁₋₆)алкілу;
(C₁₋₄)алкокси;
(C₁₋₃)фторалкілу, де зазначений (C₁₋₃)фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси;
(C₁₋₃)фторалкокси;
галогену;
- 10 ціано;
(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл не заміщений або монозаміщений аміно;
(C₄₋₆)циклоалкілу, що містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, не заміщений або монозаміщений гідрокси;
- 15 (C₃₋₆)циклоалкілокси;
гідрокси;
-X¹-CO-R^{O1}, де
X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен,
-O-(C₁₋₃)алкілен-*, -NH-(C₁₋₃)алкілен-*, -S-CH₂-, -CF₂-,
20 -CH=CH-, етен-1,1-дііл, -C≡C-, -NH-CO-*, -CO- або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO-R^{O1}; та
R^{O1} являє собою
-OH;
-O-(C₁₋₄)алкіл;
- 25 -NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл,
(C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл або -NH₂;
-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або
- 30 (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;
-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або
(C₁₋₄)алкокси;
-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂; або
(5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;
- 35 -CO-CH₂-OH;



2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-енілу;

гідрокси-(C₁₋₄)алкілу;

дигідрокси-(C₂₋₄)алкілу;

40 гідрокси-(C₂₋₄)алкокси;

(C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси;

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}, де r являє собою ціле число 0 або 1 та де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл,

гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл або гідрокси;

45 -X²-NR^{N1}R^{N2}, де X² являє собою -(CH₂)_m-, де m являє собою ціле число 0 або 1; або X² являє собою -O-CH₂-CH₂-, де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -NR^{N1}R^{N2}; та

де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл,

(C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл або (C₂₋₃)фторалкіл;

50 або R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкіл,

-CO-(C₁₋₃)алкілен-OH або -CO-O-(C₁₋₃)алкіл;

або R^{N1} та R^{N2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або

55 сірки, де зазначене кільце не заміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки;

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл;

$-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$, де $\text{R}^{\text{S}1}$ являє собою гідрокси, (C_{1-4}) алкіл або $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$, де $\text{R}^{\text{N}7}$ та $\text{R}^{\text{N}8}$ незалежно являють собою водень або (C_{1-3}) алкіл;

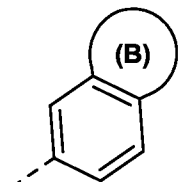
$-\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$, де $\text{R}^{\text{S}2}$ являє собою (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню;

5 $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$, де q являє собою ціле число 0, 1 або 2 та де HET^1 являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл або 5-тіоксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, де p являє собою ціле число 0 або 1 та де HET являє собою 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил є незаміщеним або
10 моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4}) алкілу, (C_{1-4}) алкокси, $-\text{COOH}$, гідрокси, гідроксі- (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-5}) циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню, або $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, де $\text{R}^{\text{N}9}$ та $\text{R}^{\text{N}10}$ незалежно являють собою водень, (C_{1-3}) алкіл або гідроксі- (C_{2-4}) алкіл;

або Ar^1 являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил; де зазначений 8-10-членний
15 біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4}) алкілу; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкілу; (C_{1-3}) фторалкокси; галогену; ціано; гідрокси або $-(\text{C}_{0-3})$ алкілен- $\text{COOR}^{\text{O}2}$, де $\text{R}^{\text{O}2}$ являє собою водень або (C_{1-4}) алкіл;

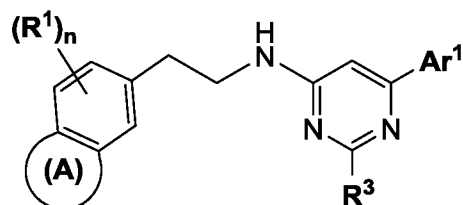
або Ar^1 являє собою групу структури (Ar-III) :



, (Ar-III)

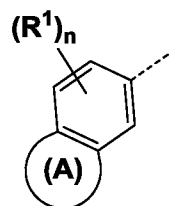
де кільце (B) являє собою неароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з
20 фенільною групою, де кільце (B) містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C_{1-6}) алкілу та $-(\text{C}_{0-3})$ алкілен- $\text{COOR}^{\text{O}3}$, де $\text{R}^{\text{O}3}$ являє собою водень або (C_{1-3}) алкіл;
25 або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука формули (II)



, Формула (II)

де у сполуках формули (II) кільце (A) у фрагменті

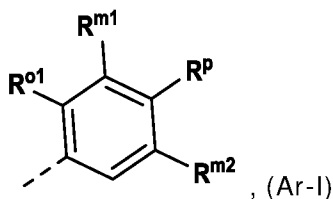


30 являє собою ароматичне 5- або 6-членне кільце або неароматичне 5-7-членне кільце, де зазначене кільце (A) конденсоване з фенільною групою, та де зазначене кільце (A) необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки; де зазначений фрагмент необов'язково заміщений $(\text{R}^1)_n$; де $(\text{R}^1)_n$ являє собою
35 один, два, три або чотири необов'язкові замісники, де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу, (C_{2-3}) алкенілу, (C_{2-3}) алкінілу, (C_{1-3}) алкокси, галогену, $-\text{S}-(\text{C}_{1-3})$ алкілу, (C_{1-3}) фторалкілу, (C_{1-3}) фторалкокси, ціано, оксо, $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$, де $\text{R}^{\text{N}7}$ та $\text{R}^{\text{N}8}$ незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл;

R^3 являє собою водень, або метил;

40 Ar^1 являє собою

фенільну групу структури (Ar-I) :



де

 R^p являє собою

(C_{4-6})циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C_{4-6})циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, не заміщений або монозаміщений гідрокси;

гідрокси;

- X^1 -CO- R^{O1} , де X^1 являє собою прямий зв'язок, (C_{1-3})алкілен,-O-(C_{1-3})алкілен-*, -NH-(C_{1-3})алкілен-*, -S-CH₂-, -CF₂-,

-CH=CH-, етен-1,1-дііл, -C≡C-, -NH-CO-*, -CO- або

(C_{3-5})циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO- R^{O1} ; та

 R^{O1} являє собою

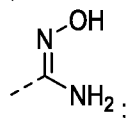
-OH;

-O-(C_{1-4})алкіл;-NH-SO₂- R^{S3} , де R^{S3} являє собою (C_{1-4})алкіл,(C_{3-6})циклоалкіл, де (C_{3-6})циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню,

(C_{3-6})циклоалкіл-(C_{1-3})алкілен, де (C_{3-6})циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню,

(C_{1-3})фторалкіл або -NH₂;-O-CH₂-CO- R^{O4} , де R^{O4} являє собою гідрокси або (C_{1-4})алкокси, або -N[(C_{1-4})алкіл]₂;-O-CH₂-O-CO- R^{O5} , де R^{O5} являє собою (C_{1-4})алкіл або (C_{1-4})алкокси;-O-CH₂-CH₂-N[(C_{1-4})алкіл]₂; або

(5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;



2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

гідроксі-(C_{1-4})алкіл;гідроксі-(C_{2-4})алкокси;

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}, де r являє собою ціле число 0 або 1 та де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C_{1-4})алкіл, гідроксі-(C_{2-4})алкіл, (C_{1-3})алкокси-(C_{2-4})алкіл або гідрокси;

-NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} незалежно являє собою водень або (C_{1-4})алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C_{1-3})алкіл або -CO-(C_{1-3})алкілен-OH;

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C_{1-4})алкіл;

-SO₂- R^{S1} , де R^{S1} являє собою (C_{1-4})алкіл або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-3})алкіл;

-(CH₂)_q-HET¹, де q являє собою ціле число 0, 1 або 2 та де HET¹ являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл або 5-тіоксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл;

-(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1 та де HET являє собою 5-членний гетероарил, де зазначений 5-членний гетероарил є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4})алкілу, (C_{1-4})алкокси, -COOH, гідрокси, гідроксі-(C_{1-3})алкілу, (C_{3-5})циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню, або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень, (C_{1-3})алкіл або гідроксі-(C_{2-4})алкіл;

 R^{m1} являє собою

водень;

(C_{1-6})алкіл;(C_{1-4})алкокси;(C_{1-3})фторалкіл;(C_{1-3})фторалкокси;

галоген;

(C₃₋₆)циклоалкіл;

(C₃₋₆)циклоалкілокси;

гідрокси;

гідроксі-(C₂₋₄)алкокси;

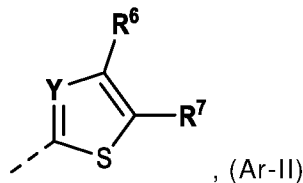
- 5 -X²-NR^{N1}R^{N2}, де X² являє собою прямий зв'язок; або X² являє собою -O-CH₂-CH₂*, де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -NR^{N1}R^{N2}; та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл або (C₃₋₆)циклоалкіл;

-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню;

- 10 R^{m2} являє собою водень, метил, фтор або хлор; та

R^{O1} являє собою водень; або у випадку, якщо R^{m2} являє собою водень, R^{O1} являє собою водень або фтор;

або Ar¹ являє собою 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II):



- 15 де

Y являє собою CR⁸, де R⁸ являє собою водень або галоген; або Y являє собою N;

R⁷ являє собою

(C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, не заміщений або монозаміщений гідрокси;

- 20 -X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен,

-O-(C₁₋₃)алкілен*, -NH-(C₁₋₃)алкілен*, -S-CH₂*, -CF₂-,

-CH=CH-, -C≡C-, -NH-CO*, -CO- або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи -CO-R^{O1}; та

- 25 R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл;

-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл,

- 30 (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню,

(C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню,

(C₁₋₃)фторалкіл або -NH₂;

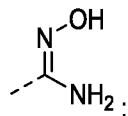
-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або

(C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;

- 35 -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂; або

(5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;



2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

- 40 гідроксі-(C₁₋₄)алкіл;

гідроксі-(C₂₋₄)алкокси;

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}, де r являє собою ціле число 0 або 1 та де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідроксі-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл або гідрокси;

- 45 -NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкіл або

-CO-(C₁₋₃)алкілен-OH;

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл;

-SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою (C₁₋₄)алкіл або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл;

- 50 -(CH₂)_q-HET¹, де q являє собою ціле число 0, 1 або 2 та де HET¹ являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл,

3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл або

5-тіоксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл;

-(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1 та де HET являє собою 5-членний гетероарил, де зазначений 5-членний гетероарил є незаміщеним або моно- або

дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу, (C₁₋₄)алкокси, -COOH, гідрокси, гідроксі-(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₅)циклоалкілу, що необов'язково містить один кільцевий атом кисню, або

-NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень,

(C₁₋₃)алкіл або гідроксі-(C₂₋₄)алкіл;

R⁶ являє собою

(C₁₋₆)алкіл;

(C₁₋₄)алкокси;

(C₁₋₃)фторалкіл;

(C₁₋₃)фторалкокси;

галоген;

гідрокси;

(C₃₋₆)циклоалкіл;

(C₃₋₆)циклоалкілокси;

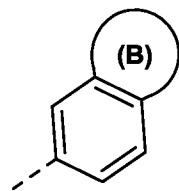
гідроксі-(C₂₋₄)алкокси;

-X²-NR^{N1}R^{N2}, де X² являє собою прямий зв'язок; або X² являє собою -O-CH₂-CH₂*, де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -NR^{N1}R^{N2}; та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл або (C₃₋₆)циклоалкіл;

-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню;

або Ar¹ являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил; де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно монозаміщений -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл;

або Ar¹ являє собою групу структури (Ar-III):

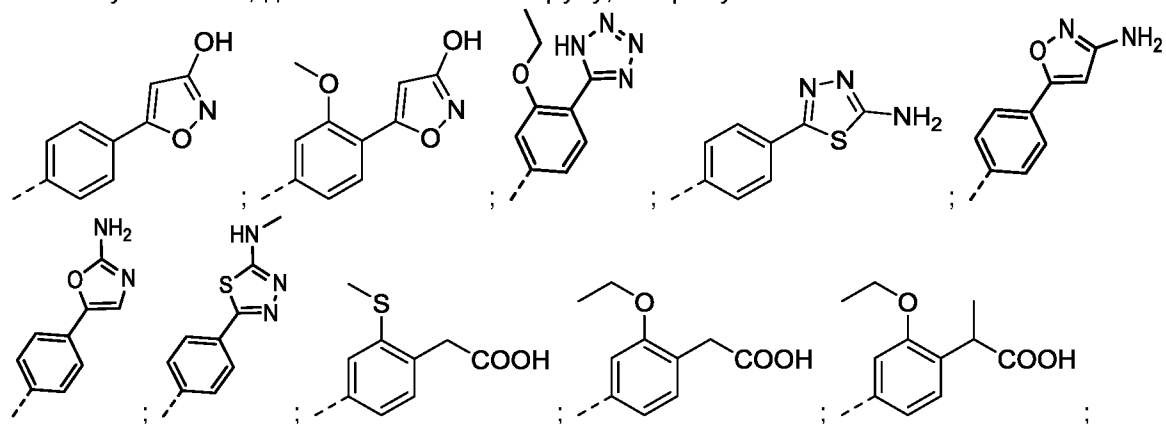


, (Ar-III)

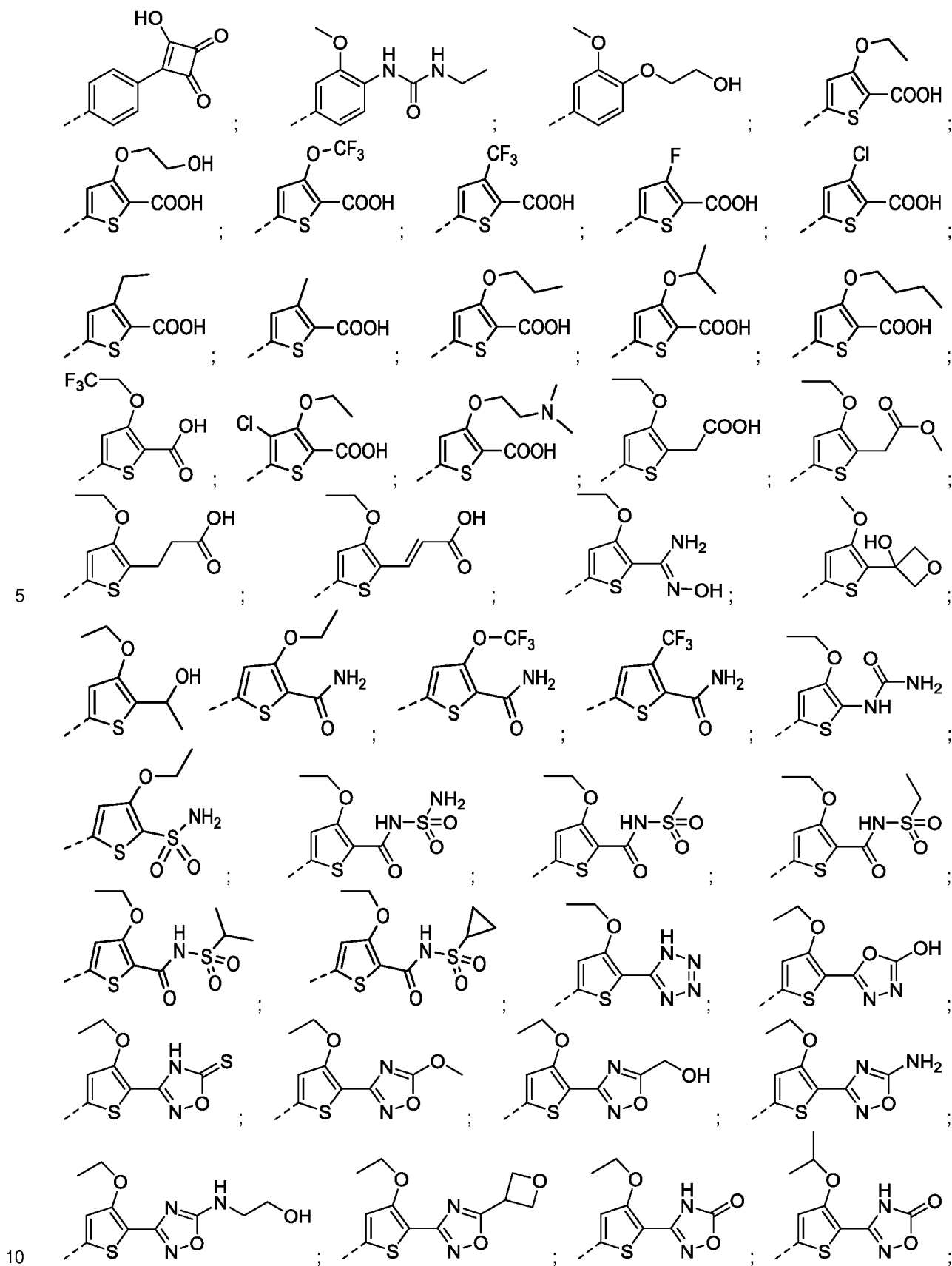
яку вибирають з 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-ілу, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-ілу, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-ілу, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-ілу, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілу, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-ілу та 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-ілу;

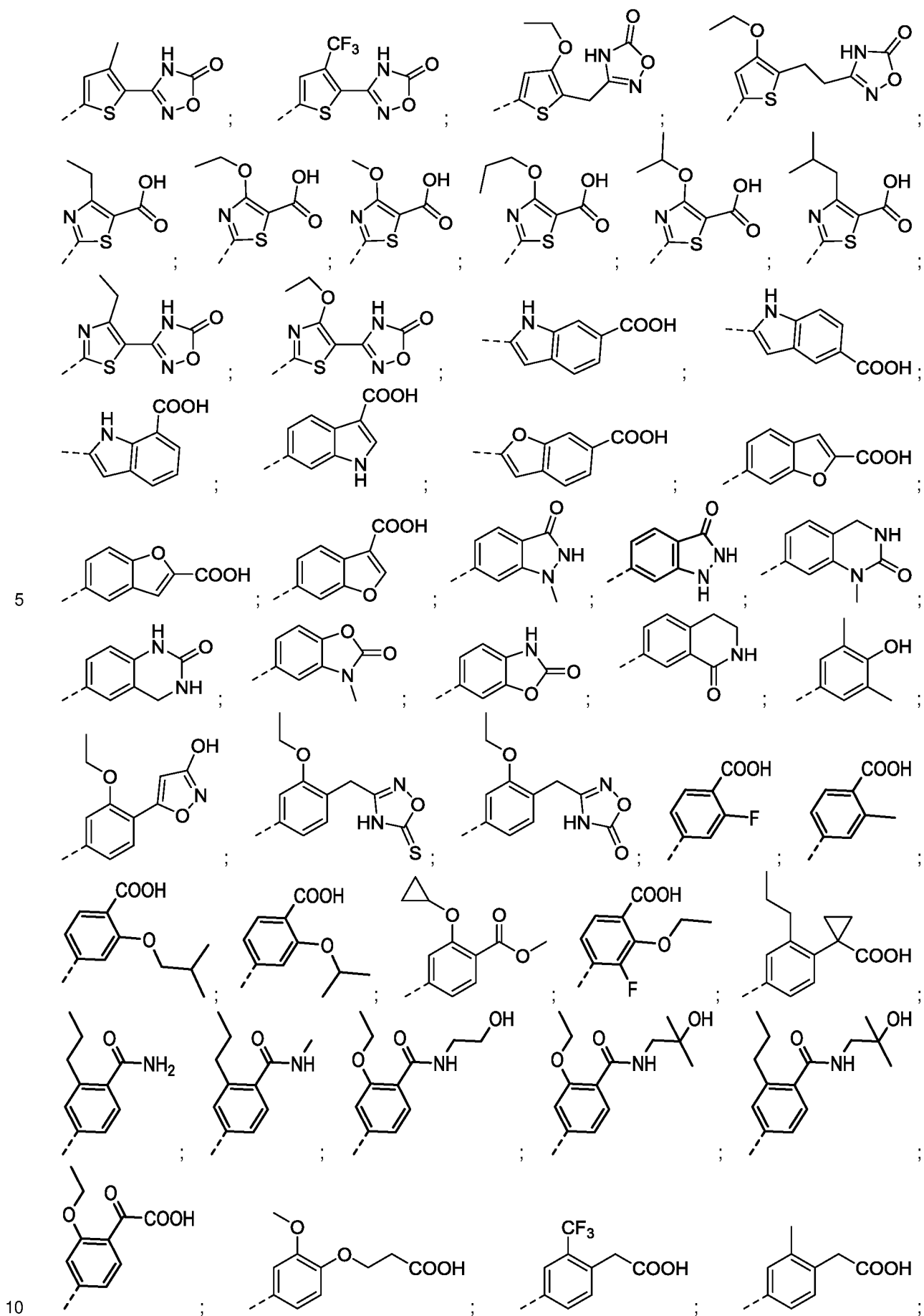
або її фармацевтично прийнятна сіль.

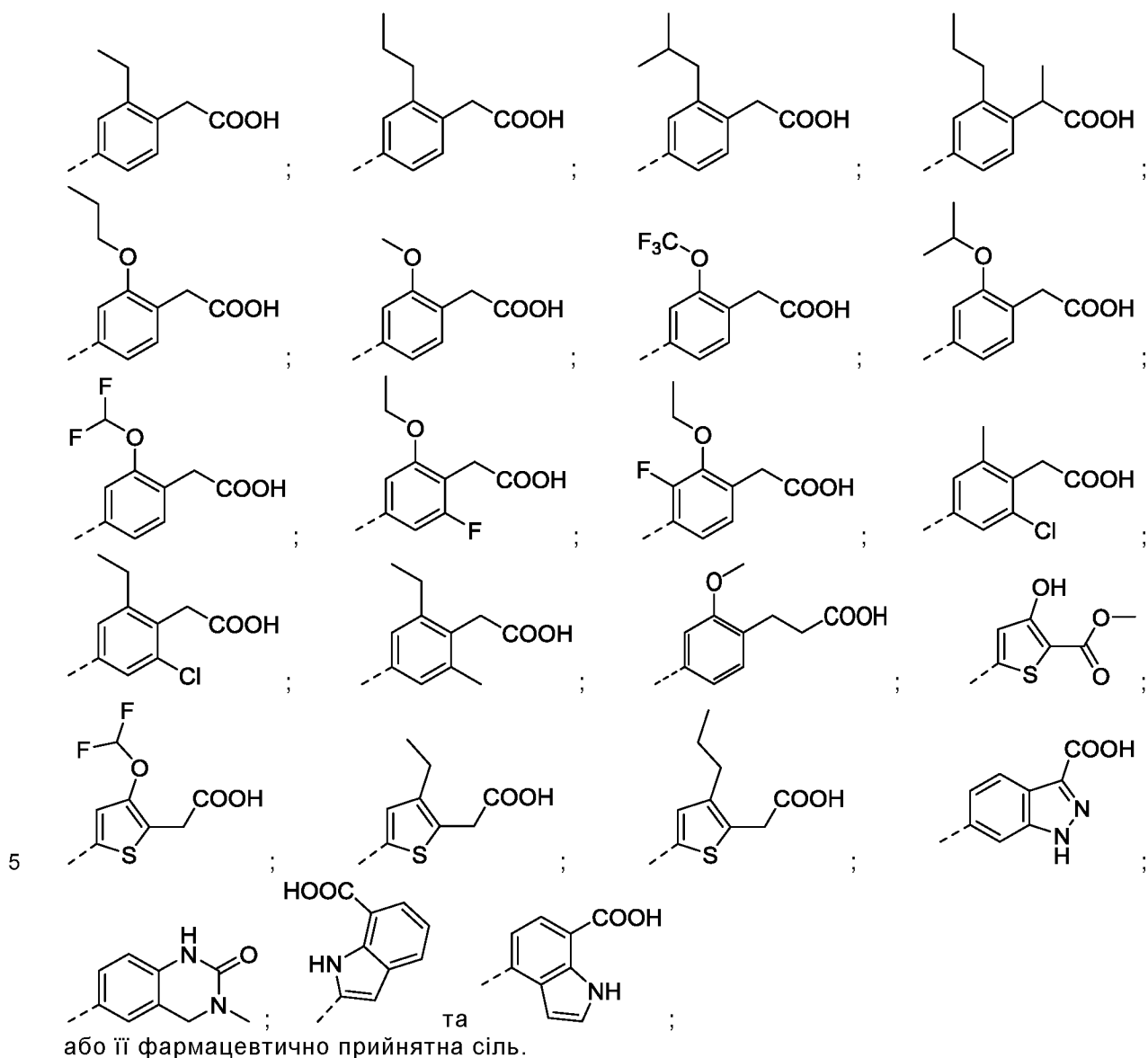
3. Сполука за п. 2, де Ar¹ являє собою групу, вибрану з:



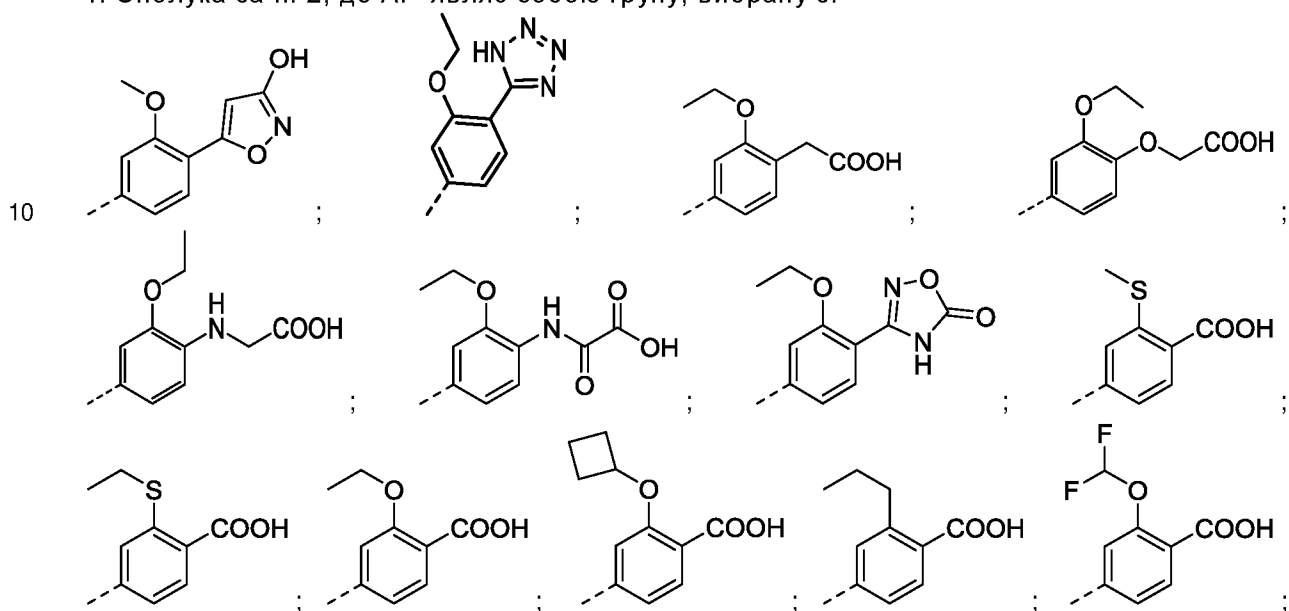


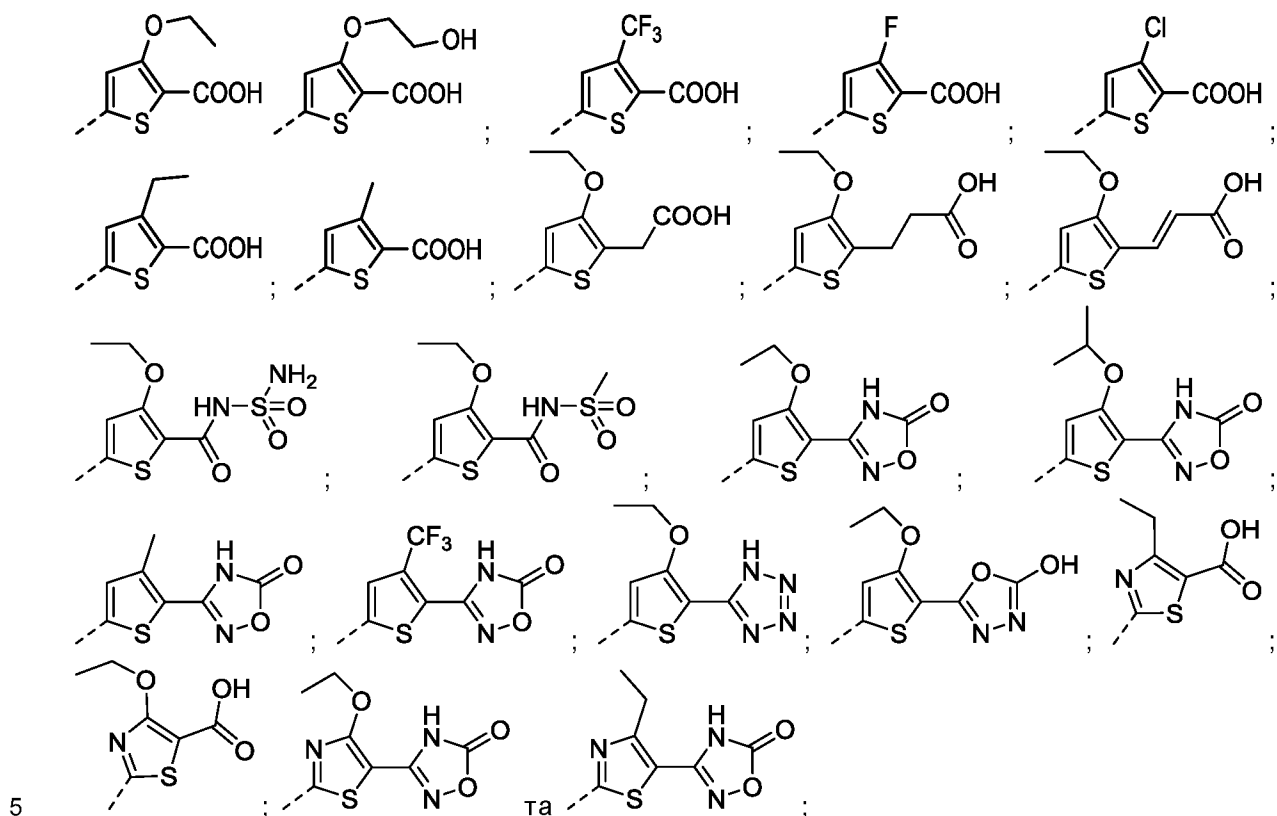






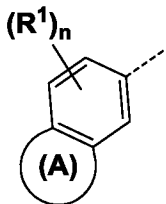
4. Сполука за п. 2, де Ar^1 являє собою групу, вибрану з:





або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким з пп. 2-4, де фрагмент

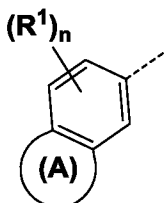


являє собою групу, вибрану з бензофуранілу, бензотіофенілу, бензотіазолілу, бензоізотіазолілу, індолілу, індазолілу, нафтилу, хінолінілу та ізохінолінілу; де зазначена група незалежно не заміщена або заміщена (R^1)_n; де (R^1)_n являє собою один, два, три або чотири замісники, де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3})алкілу, (C_{2-3})алкенілу, (C_{2-3})алкінілу, (C_{1-3})алкокси, галогену, -S-(C_{1-3})алкілу, (C_{1-3})фторалкілу, (C_{1-3})фторалкокси, ціано або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-4})алкіл; або

групу, вибрану з 2,3-дигідробензо[b]тіофенілу, бензо[1,3]діоксолілу, 1,3-дигідроізобензофуранілу, 2,3-дигідробензофуранілу, інданілу, 5,6,7,8-тетрагідронафталінілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу, хроманілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазинілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу та 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепінілу; де зазначена група незалежно не заміщена або заміщена (R^1)_n; де (R^1)_n являє собою один, два або три замісники, де зазначені замісники R^1 незалежно вибирають з (C_{1-3})алкілу, (C_{2-3})алкенілу, (C_{2-3})алкінілу, (C_{1-3})алкокси, галогену, -S-(C_{1-3})алкілу, (C_{1-3})фторалкілу, (C_{1-3})фторалкокси, ціано, оксо або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-4})алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

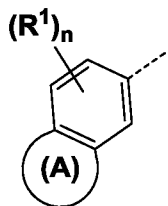
6. Сполука за будь-яким з пп. 2-4, де фрагмент



являє собою групу, вибрану з наступних груп а), b), c) та d), або наступних груп е), f) та g):

- а) бензотіофен-5-іл, бензотіофен-6-іл, 6-метилбензотіофен-5-іл, 3-метилбензотіофен-5-іл, 4-метилбензотіофен-5-іл, 6-метоксибензотіофен-5-іл, 5-метоксибензотіофен-6-іл, 6-ціанобензотіофен-5-іл, 3-ціанобензотіофен-5-іл, 6-етоксибензотіофен-5-іл, 4-фтор-7-метокси-2-метилбензотіофен-6-іл, бензоізотіазол-5-іл, бензотіазол-5-іл, бензотіазол-6-іл, бензофуран-5-іл, бензофуран-6-іл, 6-фторбензофуран-5-іл, 6-метоксибензофуран-5-іл, 5-метоксибензофуран-6-іл, 2-фтор-5-метоксибензофуран-6-іл, 6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл, 4,5-дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-іл, бензооксазол-6-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1-метил-1H-індол-6-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл, 6-фтор-1-метил-1H-індол-5-іл, 1,3-диметил-1H-індол-5-іл, 1-етил-1H-індол-6-іл або 5-метокси-1-метил-1H-індазол-6-іл;
- b) нафталін-2-іл, 3-хлорнафталін-2-іл, 1-хлорнафталін-2-іл, 8-фторнафталін-2-іл, 1-фторнафталін-2-іл, 3-метилнафталін-2-іл, 1-метилнафталін-2-іл, 1-амінонафталін-2-іл, 3-етинілнафталін-2-іл, 1-етинілнафталін-2-іл, 1-вінілнафталін-2-іл, 1,3-дифторнафталін-2-іл, 3-метоксинафталін-2-іл, 3-ціанонафталін-2-іл, 1-ціанонафталін-2-іл, 3-метиламінонафталін-2-іл, 1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл, 4-хлор-3-метоксинафталін-2-іл, 4-фтор-3-метоксинафталін-2-іл, 3-етоксинафталін-2-іл, 3-метокси-1-метилнафталін-2-іл, 3-ціано-1-фторнафталін-2-іл, 3-ціано-1-метилнафталін-2-іл, 3-ізопропоксинафталін-2-іл або 3-дифторметоксинафталін-2-іл;
- c) хінолін-6-іл, 6-фторізохінолін-7-іл, 7-фторізохінолін-6-іл, 5-фторхінолін-6-іл, 7-метилхінолін-6-іл, 8-метилхінолін-7-іл, 4-хлор-7-метилхінолін-6-іл, 7-хлор-8-метилхінолін-6-іл, 5,8-дифторхінолін-6-іл або 7-хлор-8-фторхінолін-6-іл, 5,7-дифторхінолін-6-іл;
- d) 2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл, бензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-хлор-2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-дифторметоксибензо[1,3]діоксол-5-іл, 1,3-дигідроізобензофуран-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-6-іл, індан-5-іл, 3-метокси-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 8-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 8-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 8-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метилсульфаніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, хроман-7-іл, хроман-6-іл, 6-хлор-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-іл, 7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іл, 7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл, 7-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл, 7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл або 8-метокси-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іл;
- е) 7-метилбензотіофен-5-іл, 7-метилбензотіофен-6-іл, 4-фторбензотіофен-5-іл, 7-фторбензотіофен-5-іл, 7-хлорбензотіофен-5-іл, 3-хлорбензотіофен-5-іл, 3-хлор-7-фторбензотіофен-5-іл, 7-фтор-6-метоксибензотіофен-5-іл, 7-трифторметилбензотіофен-5-іл;
- f) 3-етокси-1-фторнафталін-2-іл, 3-етокси-1-метилнафталін-2-іл; та
- g) 7-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 5-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-дифторметокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пп. 2-4, де фрагмент



являє собою групу, вибрану з наступних груп а), b), c) та d):

- а) бензотіофен-5-іл, 6-метилбензотіофен-5-іл, 4-метилбензотіофен-5-іл, 6-метоксибензотіофен-5-іл, 5-метоксибензотіофен-6-іл, 3-ціанобензотіофен-5-іл, 6-етоксибензотіофен-5-іл, бензотіазол-5-іл, бензофуран-5-іл, 6-фторбензофуран-5-іл, 6-

метоксибензофуран-5-іл, 5-метоксибензофуран-6-іл, 6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл, 1Н-індол-5-іл або 1Н-індол-6-іл;

b) 1-метилнафталін-2-іл, 1-етинілнафталін-2-іл, 3-метоксинафталін-2-іл, 1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл, 3-етоксинафталін-2-іл, 3-метокси-1-метилнафталін-2-іл або 3-ціано-1-метилнафталін-2-іл;

c) 7-хлор-8-фторхінолін-6-іл або 5,7-дифторхінолін-6-іл;

d) 2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл, бензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-метокси-бензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл, 6-диформетокси-бензо[1,3]діоксол-5-іл, 7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл або 7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 2, вибрана з групи, яка складається з:

3-Етоксі-5-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(5-метоксибензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(1-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(3-етоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(1Н-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
2-Циклобутокси-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;

3-Етоксі-5-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(3-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

4-{6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіл-бензойної кислоти;
4-{6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-

метилсульфанілбензойної кислоти;

- 3-Етоксі-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксі-5-{6-[2-(1Н-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксі-5-{6-[2-(6-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксі-5-{6-[2-(8-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксі-5-{6-[2-(7-етоксі-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксі-5-{6-[2-(1-метил-1Н-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(5,7-Дифторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(3-Дифторметоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-[6-(2-Бензофуран-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксі-5-{6-[2-(3-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-(2-Гідроксіетокси)-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксі-5-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-[6-(2-Бензофуран-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 4-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
- (2-Етоксі-4-{6-[2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтової кислоти;
- 5-[6-(2-Хроман-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-(3-Етоксі-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-пропіонової кислоти;
- 4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
- 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 5-{6-[2-(6-Ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(2,3-Дигідробензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 2-Етоксі-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 2-Фтор-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
- 4-{6-[2-(6-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
- 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- (2-Етоксі-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтової кислоти;
- 6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензофуран-2-карбонової кислоти;
- 2-Дифторметокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 6-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(7-Хлор-8-метилхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-[6-(2-Бензотіазол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

- 5-6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензофуран-2-карбонової кислоти;
- 5-6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-2-метилпіримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 5 4-6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
- (2-Етоксі-4-6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-фенокси)-оцтової кислоти;
- 10 2-Циклобутокси-4-6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної кислоти;
- 2-Етоксі-4-6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної кислоти;
- (2-Етоксі-4-6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-фенокси)-оцтової кислоти;
- 15 (2-Етоксі-4-6-[2-(3-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-фенокси)-оцтової кислоти;
- 3-Етоксі-5-6-[2-(7-фтор-4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 2-Етоксі-4-6-[2-(3-етинілнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної кислоти;
- 20 2-Етоксі-4-6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної кислоти;
- 2-Етилсульфаніл-4-6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної кислоти;
- 5-6-(2-Бензо[1,3]діоксол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової
- 25 кислоти;
- (2-Етоксі-4-6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-фенокси)-оцтової кислоти;
- 4-6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
- 30 5-6-[2-(7-Хлор-8-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- (2-Етоксі-4-6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-феніл)-оцтової кислоти;
- 5-6-[2-(6-Диформетоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 35 (2-Етоксі-4-6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл)-фенокси)-оцтової кислоти;
- 2-Циклобутокси-4-6-[2-(5-метоксибензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної кислоти;
- 40 4-6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-циклобутоксибензойної кислоти;
- 2-Етоксі-4-6-[2-(6-етоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної кислоти;
- 2-6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-1H-індол-4-карбонової
- 45 кислоти;
- 4-6-[2-(6-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-етоксибензойної кислоти;
- 4-6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-метилсульфаніл-бензойної
- 50 кислоти;
- 5-6-(2-Бензо[d]ізотіазол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової
- кислоти;
- 4-6-[2-(7-Етоксі-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
- 4-6-[2-(2,3-Дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
- 55 (2-Етоксі-4-6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-феніл)-оцтової кислоти;
- (2-Етоксі-4-6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-фенокси)-оцтової
- 60 кислоти;
- 5-6-(2-Бензооксазол-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової
- кислоти;

- (3-Етоксид-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтової кислоти;
 2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 5 4-{6-[2-(5-Метоксибензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-етоксибензойної кислоти;
 (2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 10 2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 (2-Етоксид-4-{6-[2-(5-метоксибензофуран-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтової кислоти;
 (2-Етоксид-4-{6-[2-(3-етоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтової
 15 кислоти;
 5-{6-[2-(1,3-Дигідроізобензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 2-Бутокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(2,3-дигідробензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 20 бензойної кислоти;
 2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(3-етоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-Етоксид-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 5-{6-[2-(4-Хлор-7-метилхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-
 25 карбонової кислоти;
 4-{6-[2-(1-Метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойної кислоти;
 (2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 фенокси)-оцтової кислоти;
 3-(3-Етоксид-5-{6-[2-(1Н-індол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-
 30 [1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
 3-(5-(6-((2-(1Н-індол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-
 [1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 3-{5-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-іл}-
 [1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
 35 3-(5-(6-((2-(Бензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-
 [1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 3-(3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-
 іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
 3-(3-Етоксид-5-(6-((2-(7-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етил)аміно)піримідин-
 4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 40 3-(3-Етоксид-5-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-
 іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
 3-(3-Етоксид-5-(6-((2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-
 іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 45 3-(3-Етоксид-5-{6-[2-(1Н-індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-
 [1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
 3-(5-(6-((2-(1Н-індол-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-
 [1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 3-{5-[6-(2-Бензо[1,3]діоксол-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-іл}-
 50 [1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
 3-(5-(6-((2-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-іл)-
 [1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 3-(3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-
 [1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
 55 3-(3-Етоксид-5-(6-((2-(7-фторхінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-
 [1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 {6-[4-Етоксид-5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-
 етил]-аміну;
 4-Етоксид-2-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-карбонової
 60 кислоти;

- 3-(4-Етокси-2-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
 3-(4-Етокси-2-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 5 3-(4-Етил-2-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
 3-(4-Етил-2-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 10 3-Етокси-5-(6-((2-(1-метилнафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-N-сульфамоїлтіофен-2-карбоксаміду;
 N-(3-Етокси-5-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбоніл)-метансульфонаміду;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 15 4-{6-[2-(6-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 (2-Етоксі-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 4-{6-[2-(6-Метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 20 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 6-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензофуран-3-карбонової кислоти;
 25 4-{6-[2-(4-Метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 4-{6-[2-(3-Ціанобензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 30 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-Етокси-4-{6-[2-(6-метокси-4-метилбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 35 (4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілфеніл)-оцтової кислоти;
 2-Етоксі-4-{6-[2-(6-фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-(2-Етоксі-4-{6-[2-(6-метоксибензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонової кислоти;
 40 4-{6-[2-(6-Фторбензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 4-{6-(2-Бензофуран-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 4-{6-(2-Бензофуран-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 2-Етоксі-4-{6-[2-(6-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної
 45 кислоти;
 2-Етоксі-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 50 4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 4-{6-[2-(6-Метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 2-Етоксі-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 55 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-Етоксі-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-Етоксі-4-{6-[2-(6-метоксибензо[1,3]діоксол-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної
 60 кислоти;

- 3-Етоксид-5-{6-[2-(1-фторнафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(6-фтор-1-метил-1Н-індол-5-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 5 5-{6-[2-(4-Хлор-3-метоксинафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(8-метокси-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]діоксепін-7-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 10 3-Етоксид-5-{6-[2-(8-метилхінолін-7-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(3-ізопропоксинафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(1-Ціанонафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 15 3-Етоксид-5-{6-[2-(2-нафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- (2-Етоксид-4-{6-[2-(1-фтор-3-метоксинафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-феніл)-оцтової кислоти;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(3-метилнафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 20 3-Етоксид-5-{6-[2-(індан-5-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(8-Хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 4-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-2-етоксибензойної кислоти;
- 25 5-{6-[2-(4,5-Дифтор-7-метокси-2-метилбензофуран-6-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(Хроман-7-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(3-метокси-5,6,7,8-тетрагідронафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 30 (2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-феніл)-оцтової кислоти;
- 5-{6-[2-(3-Хлорнафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(1-метил-1Н-індол-5-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 35 3-Етоксид-5-{6-[2-(8-фторнафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(5-фторхінолін-6-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 40 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метилсульфаніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойної кислоти;
- 5-{6-[2-(1-Амінонафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(7-Фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
- 45 4-{6-[2-(3-Ціано-1-фторнафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-2-етоксибензойної кислоти;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(1-вінілнафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- 50 2-Ізобутил-4-{6-[2-(1-метилнафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойної кислоти;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метилсульфаніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонової кислоти;
- (4-{6-[2-(6-Ціанобензо[b]тіофен-5-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-2-етоксифеніл)-оцтової кислоти;
- 55 (4-{6-[2-(3-Ціанонафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-2-етоксифеноксі)-оцтової кислоти;
- 5-{6-[2-(5,8-Дифторхінолін-6-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- (2-Етоксид-4-{6-[2-(3-ізопропоксинафталин-2-ил)-етиламино]-пиримидин-4-ил}-феноксі)-оцтової кислоти;
- 60

- 5-6-[2-(1-Хлорнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 5-6-(2-Бензотіазол-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 4-6-[2-(3-Ціанонафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойної кислоти;
 5 3-Етоксид-5-6-[2-(4-фтор-7-метокси-2-метилбензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 3-Етоксид-5-6-[2-(8-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 3-Етоксид-5-6-[2-(7-фторхінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової
 10 кислоти;
 3-Етоксид-5-6-[2-(6-фторізохінолін-7-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 (4-6-[2-(1,3-Дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтової
 кислоти;
 15 5-6-[2-(7-Фторізохінолін-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 4-6-[2-(7-Ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутоксибензойної кислоти;
 5-6-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-
 20 карбонової кислоти;
 (4-6-[2-(1-Фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-2-метилсульфанілфеніл)-оцтової кислоти;
 {4-6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-2-етоксифеноксид)-оцтової
 кислоти;
 25 (2-Етоксид-4-6-[2-(3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-феноксид)-оцтової кислоти;
 2-Етоксид-4-6-[2-(4-фтор-3-метоксинафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної
 кислоти;
 5-6-[2-(1,3-Дифторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-
 30 карбонової кислоти;
 3-{3-Етоксид-5-6-(2-хінолін-6-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл}-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-ону;
 3-(3-Етоксид-5-6-((2-(хінолін-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 35 3-{3-Етоксид-5-6-(2-нафталін-2-ілетиламіно)-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-ону та
 3-(3-Етоксид-5-6-((2-(нафталін-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 40 9. Сполука за п. 2, вибрана з групи, що складається з:
 5-6-[2-(7-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-
 карбонової кислоти;
 4-6-[2-(7-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-
 сульфанілбензойної кислоти;
 45 2-Етоксид-4-6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної кислоти;
 3-Етоксид-5-6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонової кислоти;
 4-6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-
 50 сульфанілбензойної кислоти;
 2-Етоксид-4-6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензойної
 кислоти;
 2-Циклобутокси-4-6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-
 бензойної кислоти;
 55 3-Етоксид-5-6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонової кислоти;
 4-6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-2-
 метилсульфанілбензойної кислоти;
 (2-Етоксид-6-фтор-4-6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-
 60 феніл)-оцтової кислоти;

- (2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(4-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тіофен-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 5 4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойної кислоти;
 4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойної кислоти;
 4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойної кислоти;
 10 4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойної кислоти;
 (2-Метокси-4-{6-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 15 (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтової кислоти;
 (2-Метокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 (2-Метокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 20 (4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
 (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
 25 (4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
 (4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіл-бензойної кислоти;
 30 3-Етоксид-5-{6-[2-(7-метилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксифеніл)-оцтової кислоти;
 35 (4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксифеніл)-оцтової кислоти;
 2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 40 (4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
 (2-Етоксид-6-фтор-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 45 (2-Етоксид-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 (4-{6-[2-(7-Етоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
 50 (2-Етоксид-4-{6-[2-(7-етоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-фторфеніл)-оцтової кислоти;
 2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 55 4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 (2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 60

- (4-{6-[2-(5-Фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
 (4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилфеніл)-оцтової кислоти;
 5 (2-Ізобутил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 (4-{6-[2-(7-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилфеніл)-оцтової кислоти;
 10 4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної кислоти;
 4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної кислоти;
 4-{6-[2-(7-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної кислоти;
 15 2-Етоксид-4-{6-[2-(3-етоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 4-{6-[2-(3-Етоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 (2-Етоксид-4-{6-[2-(3-етоксид-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 20 3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонової кислоти;
 3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонової кислоти;
 25 (4-{6-[2-(7-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропоксифеніл)-оцтової кислоти;
 (2-Ізопропоксид-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 (4-{6-[2-(7-Етоксидигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтової кислоти;
 30 (4-{6-[2-(7-Метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтової кислоти;
 4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
 35 4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутоксидбензойної кислоти;
 (4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтової кислоти;
 2-Ізопропоксид-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 40 5-{6-[2-(7-Дифторметокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 (2-Метоксид-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 45 2-Етоксид-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-Етоксид-4-{6-[2-(3-етоксид-1-фторнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 3-(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифенокси)-пропіонової кислоти;
 50 2-Етоксид-4-{6-[2-(7-етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 (4-{6-[2-(7-Етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
 55 (2-Дифторметоксид-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 (2-Дифторметоксид-4-{6-[2-(5-фтор-7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 (2-Дифторметоксид-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
 60

- (2-Етил-4-{6-[2-(7-метокси-5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
(2-Етил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
- 5 2-Етил-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
2-Циклопропокси-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 10 2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
(4-{6-[2-(7-Метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтової кислоти;
- 15 3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он;
3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-ол;
{6-[3-Етоксид-4-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етил]-амін;
- 20 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксидбензойної кислоти;
(3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтової кислоти;
- 25 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензаміду;
4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойної кислоти;
3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 30 (4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтової кислоти;
(4-{6-[2-(7-Фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
- 35 2-(4-{6-[2-(7-Етоксид-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-пропіонової кислоти;
4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойної кислоти;
- 40 4-{6-[2-(7-Дифторметокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойної кислоти;
(4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
(4-{6-[2-(3-Хлорбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтової кислоти;
- 45 (4-{6-[2-(3-Метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеніл)-оцтової кислоти;
(4-{6-[2-(7-Етиніл-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтової кислоти;
(4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової кислоти;
- 50 (2-Дифторметоксид-4-{6-[2-(7-етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
2-Етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 55 2-Циклопропокси-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
2-Циклопропокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
(3-Дифторметокси-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтової кислоти;

- 3-(2-Етокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-тіону;
3-(2-Етокси-4-{6-[2-(1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-тіолу;
- 5 (4-{6-[2-(6-Метоксибензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксифеніл)-
оцтової кислоти;
2-Бутоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної
кислоти;
2-Етокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
бензойної кислоти;
- 10 (4-{6-[2-(5-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
трифторметоксифеніл)-оцтової кислоти;
(4-{6-[2-(7-Етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
етилфеніл)-оцтової кислоти;
- 15 2-Етил-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
бензойної кислоти;
4-{6-[2-(7-Етокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
етилбензойної кислоти;
2-Циклопропокси-4-{6-[2-(5-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-
піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 20 (4-{6-[2-(7-Метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
пропілфеніл)-оцтової кислоти;
(4-{6-[2-(3-Ціано-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-
оцтової кислоти;
- 25 (2-Етокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової
кислоти;
(2-Етокси-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової
кислоти;
(2-Етокси-6-фтор-4-{6-[2-(3-метокси-1-метилнафталін-2-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
феніл)-оцтової кислоти;
- 30 (2-Етокси-6-фтор-4-{6-[2-(4-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-
оцтової кислоти;
(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-оцтової
кислоти;
- 35 (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилфеніл)-оцтової
кислоти;
4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної
кислоти;
- 40 2-Ізобутил-4-{6-[2-(7-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-
іл}-бензойної кислоти;
3-(2-Етокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-
пропіонової кислоти;
- (4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропоксифеніл)-
оцтової кислоти;
- 45 3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифенокси)-
пропіонової кислоти;
3-Етил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-
карбонової кислоти;
- 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-
гідроксietил)-бензаміду;
- 50 (4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтової
кислоти;
2-{4-[6-(2-Бензо[b]тіофен-5-ілетиламіно)-піримідин-4-іл]-2-пропілфеніл}-пропіонової
кислоти;
- 55 2-(4-{6-[2-(4-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілфеніл)-
пропіонової кислоти;
3-Етокси-5-{6-[2-(7-трифторметилбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-(4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
- 60

- 3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-олу;
7-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1-метил-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-ону;
- 5 4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,6-диметилфенолу;
2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 10 3-(3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-пропіонової кислоти;
3-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4-гідроксициклобут-3-ен-1,2-діону;
(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оксооцтової кислоти;
- 15 складного метилового ефіру 2-циклопропокси-4-{6-[2-(7-фтор-бензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
(2-Хлор-6-етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти;
- 20 (2-Етил-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилфеніл)-оцтової кислоти;
(3-Етил-5-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтової кислоти;
5-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-ізоксазол-3-олу;
- 25 5-(2-Етоксид-4-(6-((2-(7-фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)ізоксазол-3(2H)-олу;
5-(4-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-ізоксазол-3-олу;
- 30 5-(4-(6-((2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-метоксифеніл)ізоксазол-3(2H)-олу та
(5-{6-[2-(7-Фторбензо[b]тіофен-5-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропілтіофен-2-іл)-оцтової кислоти;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 35 10. Фармацевтична композиція, що містить як активну речовину сполуку за будь-яким з пп. 2-9 або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.
11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 2-9 або її фармацевтично прийнятої солі для приготування лікарського засобу.
- 40 12. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 2-9 або її фармацевтично прийнятої солі для приготування лікарського засобу для попередження або лікування захворювань, вибраних з групи, яка складається із злостісного новоутворення; болю; ендометріозу; аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок; гострих ішемічних синдромів у хворих з атеросклерозом; пневмонії та нейродегенеративних захворювань; або для застосування для контролю жіночої фертильності.
- 45 13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 2-9 або її фармацевтично прийнятої солі для приготування лікарського засобу для попередження або лікування злостісного новоутворення, вибраного з меланоми; раку легень; раку сечового міхура; карцином нирок; злостісних новоутворень шлунково-кишкового тракту; раку ендометрію; раку яєчників; раку шийки матки та нейробластоми.
- 50 14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 2-9 або її фармацевтично прийнятої солі для приготування лікарського засобу для лікування злостісного новоутворення, де лікування зазначеного злостісного новоутворення здійснюють шляхом модулювання імунної відповіді, що включає реактивацію імунної системи у пухлині; де зазначену сполуку, необов'язково, застосовують у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними засобами та/або радіотерапією, та/або таргетною терапією.
- 55 15. Спосіб модулювання імунної відповіді у суб'єкта, що має пухлину, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено у п. 1, або її фармацевтично прийнятої солі, або сполуки формули (II) за будь-яким з пп. 2-9 або її

фармацевтично прийнятної солі; де зазначена ефективна кількість реактивує імунну систему у пухлині зазначеного суб'єкта.

- 5 16. Спосіб профілактики або лікування злоякісного новоутворення; болю; ендометріозу; аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок; гострих ішемічних синдромів у хворих з атеросклерозом; пневмонії та нейродегенеративних захворювань; або для контролю жіночої фертильності, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, сполуки формули (II) за будь-яким з пп. 2-9 або її фармацевтично прийнятної солі.