



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123219** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 7/00
A61P 25/00
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2018 05740**
(22) Дата подання заявки: **21.10.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **04.03.2021**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **15191176.5, 15191179.9**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **23.10.2015, 23.10.2015**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **ЕР, ЕР**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.10.2018, Бюл.№ 19**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **03.03.2021, Бюл.№ 9**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/ЕР2016/075306, 21.10.2016**

(72) Винахідник(и):
**Дюренбергер Франц (CH),
Бургерт Міхаель (DE),
Буркхардт Сюзана (CH),
Бур Вільм (DE),
Калоґеракіс Аріс (CH),
Райм Штефан (CH),
Манолова Ванія (CH),
Бойс Сюзан (DE),
Ярнольд Крістофер Джон (GB),
Пена Пола (GB),
Шепард Джон (GB),
Лечі Крістіна (GB),
Джарьєс-Пайк Річард (GB),
Скот Джон (GB)**
(73) Володілець (володільці):
**ВІФОР (ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ) АГ,
Rechenstraße 37, 9001 St. Gallen, Switzerland (CH)**
(74) Представник:
Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25

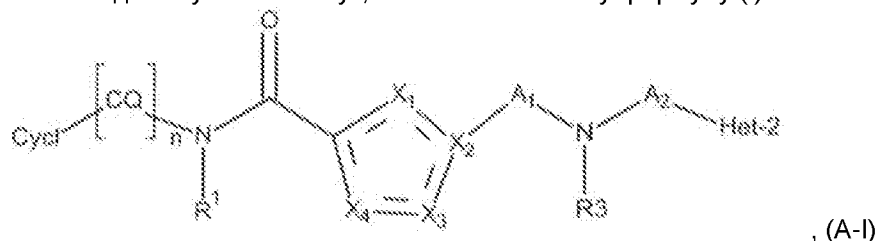
UA 123219 C2

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
 WO 2006/040646 A1, 20.04.2006
 WO 2011/029832 A1, 17.03.2011
 WO 2010/078408 A1, 08.07.2010
 WO 2015/077655 A1, 28.05.2015
 ASHISH K. PATHAK ET AL, "Solution-Phase Parallel Synthesis of Acyclic Nucleoside Libraries of Purine, Pyrimidine, and Triazole Acetamides", ACS COMBINATORIAL SCIENCE, US, (2014-09-08), vol. 16, no. 9, pages 485 - 493
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, (2015-07-08), Database accession no. 1797310-72-5, URL: STN, XP002766065

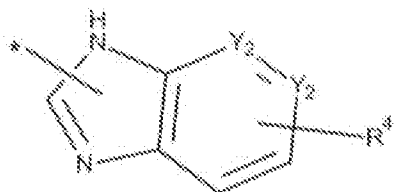
(54) ІНГІБІТОРИ ФЕРОПОРТИНУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполук, які мають загальну формулу (I):



де Het-2 є необов'язково заміщеним біциклічним гетероарилом, який має загальну формулу:



фармацевтичних композицій, які їх містять, та їх застосування як інгібіторів феропортину, більш конкретно, для застосування з метою профілактики й/або лікування захворювань, спричинених нестачею гепсидину або порушеннями метаболізму заліза, таких як, зокрема, таласемія й гемохроматоз.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід стосується нових сполук, які мають загальну формулу (A-I), фармацевтичних композицій, що містять дані сполуки, та їх застосування як лікарських засобів, зокрема застосування як інгібіторів феропортину, більш конкретно – для застосування з метою профілактики й/або лікування захворювань, спричинених нестачею гепсидину або порушеннями метаболізму заліза, таких як, зокрема, стани перенасичення залізом, такі як, зокрема, таласемія й гемохроматоз.

Попередній рівень техніки

Залізо є незамінним мікроелементом майже для всіх організмів і необхідно, зокрема, для росту й утворення елементів крові. Збалансованість метаболізму заліза в цьому випадку регулюється головним чином на рівні повернення заліза з гемоглобіну старіючих еритроцитів і всмоктування заліза, яке надходить з їжею у дванадцятипалій кишці. Залізо, яке вивільняється і всмоктується в кишківнику, зокрема за допомогою специфічних транспортних систем (DMT-1, феропортин), надходить в кровоносну систему й доставляється у відповідні тканини й органи (трансферин, трансферинові рецептори).

В організмі людини залізо відіграє величезну роль, серед іншого, при транспортуванні кисню, засвоєнні кисню, здійсненні функцій клітин, таких як перенесенні електронів у мітохондріях, когнітивних функціях тощо і в енергообміні в цілому.

У середньому, тіло людини містить 4-5 г заліза, яке присутнє у ферментах, у гемоглобіні й міоглобіні, а також у вигляді депонованого або резервного заліза у формі феритину й гемосидерину. Приблизно половина цього заліза, близько 2 г, є залізом геми, зв'язаним в складі гемоглобіну еритроцитів. Оскільки еритроцити мають обмежений час життя (75-150 днів), необхідне безперервне утворення нових і видалення старих еритроцитів (понад 2 мільйони еритроцитів утворюються щосекунди). Високу регенеративну здатність забезпечують макрофаги, які поглинають старі еритроцити за допомогою фагоцитозу, лізують їх, та регенерують отримане в такий спосіб залізо для подальшого метаболізму заліза. У такий спосіб покривається більша частина щоденної потреби заліза для еритропоеза, яка становить 25 мг.

Щоденна потреба в залізі для дорослої людини становить від 0,5 до 1,5 мг на день, дітям і вагітним жінкам необхідно 2-5 мг заліза на день. Щоденна втрата заліза, наприклад внаслідок відшарування клітин шкіри й епітелію, невелика. Підвищена втрата заліза спостерігається, наприклад, під час менструальної кровотечі в жінок. У цілому, втрата крові може помітно знизити вміст заліза, оскільки із двома мілілітрами крові втрачається приблизно 1 мг заліза. У здорової дорослої людини щоденна втрата заліза, яка у нормі становить близько 1 мг, звичайно поповнюється за рахунок щоденного надходження з їжею, що забезпечує добову потребу в залізі до нормального рівня.

Рівень заліза регулюється всмоктуванням, і відсоток всмоктування заліза з їжі становить від 6 до 12%; у випадку залізодефіциту відсоток всмоктування зростає до 25%. Рівень всмоктування регулюється організмом залежно від споживання заліза й обсягу запасів заліза. У ході цього процесу організм людини засвоює іони як двовалентного, так і тривалентного заліза. Звичайно сполуки заліза(III) розчиняються в шлунку при досить кислих значеннях pH, і в такий спосіб стають доступними для всмоктування. Всмоктування заліза здійснюється у верхньому відділі тонкого кишківника клітинами слизової. У ході цього процесу тривалентне залізо, яке не входить до складу гема, спочатку відновлюється в мембрані клітин кишківника до Fe(II) для всмоктування, наприклад за допомогою залізо-редуктази (пов'язаний з мембраною дуоденальний цитохром b), так що потім воно може транспортуватися в клітини кишківника за допомогою транспортного білка DMT1 (переносник двовалентного металу 1). Напроти, залізо гема надходить в еритроцити через клітинну мембрану без будь-яких змін. В еритроцитах залізо або зберігається в складі феритину як депоноване залізо, або викидається в кров транспортним білком феропортином. У даному процесі центральну роль відіграє гепсидин, оскільки він є найбільш важливим регулюючим фактором засвоєння заліза. Двовалентне залізо, яке транспортується в кров феропортином, перетворюють на тривалентне залізо оксидази (церулоплазмін, гефестин), і потім тривалентне залізо транспортується у відповідні ділянки організму трансферином (див., наприклад, "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, *Cell* 117, 2004, 285-297.)

Організм ссавців не здатний активно виводити залізо. Метаболізм заліза головним чином контролюється гепсидином через клітинне вивільнення заліза з макрофагів, гепатоцитів і еритроцитів.

Гепсидин є пептидним гормоном, який виробляється у печінці. Переважаюча активна

форма містить 25 амінокислотних залишків (див., наприклад, статтю "Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation". T. Ganz *Blood* 102,2003,783–8), хоча були виявлені дві форми, укорочені на аміно-кінці: гепсидин-22 і гепсидин-20. Гепсидин впливає на всмоктування заліза через кишківник, через плаценту, і на вивільнення заліза з ретикулоендотеліальної системи. В організмі гепсидин синтезується з так званого прогепсидину в печінці, а прогепсидин кодується так званим геном HAMP. Утворення гепсидину регулюється в прямій кореляції з рівнем заліза в організмі, тобто якщо в організм надходить достатня кількість заліза й кисню, утворюється підвищена кількість гепсидину, а якщо надходження заліза й кисню низьке, або у випадку підвищеного еритропоеза, утворюється менше гепсидину. У клітинах слизової тонкого кишківника й у макрофагах гепсидин зв'язується із транспортним білком феропортином, за допомогою якого фагоцитарно рециркульоване залізо зазвичай транспортується із клітин у кров.

Транспортний білок феропортин є трансмембранним білком, що містить 57 амінокислотних залишків, який утворюється в печінці, селезінці, нирках, серці, кишківнику й плаценті. Зокрема, феропортин локалізований у базолатеральній мембрані епітеліальних клітин кишківника. Зв'язаний у такий спосіб феропортин впливає на експорт заліза в кров. У цьому випадку, найбільш ймовірно, що феропортин транспортує залізо у вигляді Fe^{2+} . Якщо гепсидин пов'язаний з феропортином, феропортин транспортується всередину клітини, де відбувається його руйнування, у результаті чого потім повністю блокується виведення фагоцитарно рециркульованого заліза із клітин. Якщо феропортин інактивується, наприклад гепсидином, так що він не здатний експортувати залізо, яке міститься в клітинах слизової, залізо, що в них міститься, втрачається внаслідок природного виведення клітин зі калом. Таким чином, всмоктування заліза в кишківнику зменшується, коли феропортин інактивований або пригнічений, наприклад гепсидином. Крім того, феропортин помітно локалізований у ретикулоендотеліальній системі (RES), до якої належать також макрофаги. Гепсидин відіграє важливу роль при погіршенні обміну заліза при хронічному запаленні. У випадку таких запалень зокрема підвищується рівень інтерлейкіну-6, що призводить до росту вмісту гепсидину. У результаті цього підвищена кількість гепсидину зв'язується з феропортином макрофагів, тим самим блокуючи вивільнення заліза, що в підсумку призводить до розвитку анемії, спричиненої запаленням (ACD або AI).

З іншого боку, якщо вміст заліза в плазмі крові знижується, то зменшується вироблення гепсидину в гепатоцитах печінки, і тому вивільняється менше гепсидину, відповідно інактивується менше феропортину, що дозволяє більшій кількості накопиченого заліза транспортуватися в кров.

Зі сказаного вище стає зрозуміло, що гепсидин-феропортинова система прямо регулює обмін заліза й що порушення механізму гепсидинові регулювання прямо впливає на обмін заліза в організмі. У принципі, механізм гепсидин-феропортинові регуляції функціонує на двох описаних нижче протилежних принципах:

З одного боку, підвищення вмісту гепсидину призводить до інактивації феропортину, який блокує вивільнення накопиченого заліза із клітин у кров, тим самим знижуючи вміст заліза в крові. У патологічних випадках знижений рівень заліза в крові призводить до зниження вмісту гемоглобіну, зменшення вироблення еритроцитів і, як наслідок, до залізодефіцитної анемії.

З іншого боку, зниження вмісту гепсидину призводить до підвищення вмісту активного феропортину, що дозволяє збільшити вивільнення накопиченого заліза й збільшити надходження заліза, наприклад з їжі, тим самим підвищуючи рівень заліза в крові. У патологічних випадках підвищений рівень заліза в крові призводить до перенасичення залізом.

Стани й захворювання, які виникають при перенасиченні залізом характеризуються його надлишковим рівнем. Проблеми виникають через надлишковий вміст заліза в крові, що призводить до появи так званого вільного заліза (NTBI). Вільне залізо швидко неспецифічно поглинається органами, що веде до накопичення заліза в органах і тканинах. Перенасичення залізом викликає багато захворювань і небажані медичні стани, включаючи пошкодження серця, печінки й ендокринної системи. Крім того, накопичення заліза в мозку спостерігається в пацієнтів, що страждають на такі нейродегенеративні захворювання, як, наприклад, хвороба Альцгеймера й хвороба Паркінсона. Як особливо шкідливий аспект надлишку вільного заліза слід згадати небажане утворення радикалів. Зокрема, іони заліза(III) каталізують формування (серед іншого, за реакцією Фентона) активних форм кисню (АФК). АФК викликають пошкодження ДНК, жирів, білків і вуглеводів, має довгостроковий ефект на клітини, тканини й органи. Утворення АФК добре відоме й описане в літературі як причина розвитку так званого окисного стресу.

Добре відомий існуючий на даний час метод лікування перенасичення залізом ґрунтується на концепції зниження кількості заліза в крові шляхом посилення виведення заліза з організму. Найстарший з відомих методів, який і дотепер рутинно застосовується для здорових в інших аспектах пацієнтів полягає в регулярній флеботомії (кровопускання). Після першої постановки

5 діагнозу, флеботомію призначають зазвичай досить часто, наприклад 1 раз на тиждень, до приведення рівня заліза до нормального діапазону, після чого флеботомію призначають один раз на місяць або кожні три місяці, залежно від швидкості накопичення заліза в конкретного пацієнта.

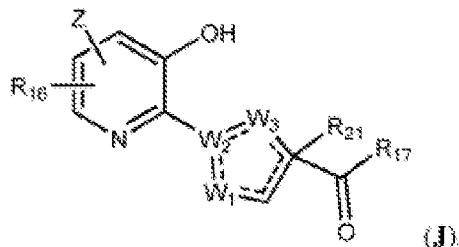
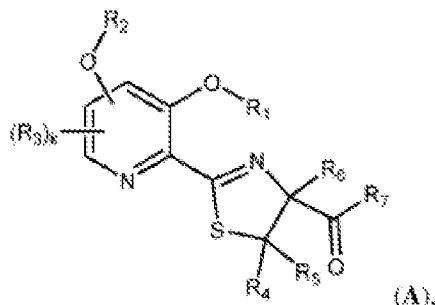
Для пацієнтів, не здатних витримувати регулярні кровопускання, існують доступні для застосування хелатуючі агенти. Наприклад, дефероксамін (відомий також як десферіоксамін В, N'-{5-[ацетил(гідрокси)аміно]пентил}-N-[5-({4-[(5-амінопентил) (гідрокси)аміно]-4-оксобутаноил}аміно)пентил]-N-гідроксисукцинамід або Desferal®), який є бактеріальним сидерофором, відомим лікарським засобом для застосування в хелатуючій терапії. Дефероксамін зв'язує залізо в кровеносній системі як хелатор і підсилює його виведення із сечею й калом. Типове лікування хронічного перенасичення залізом вимагає підшкірного введення протягом 8-12 часів щодня. Парентерально ін'єктовані композиції солей десферіоксаміна-В описані, наприклад, в WO 1998/25887.

Двома новими лікарськими засобами, ліцензованими для застосування в пацієнтів, яким робляться регулярні переливання крові для лікування таласемії, яка призводить до розвитку перенасичення залізом, є деферасирокс і деферипрон.

Деферасирокс (Exjade®, 4-(3,5-біс(2-гідроксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл) бензойна кислота), описані, наприклад, в WO 1997/49395, і деферипрон (Ferriprox®, гідрокси-1,2-диметилпіридин-4(1Н)-он) подібним чином працюють як залізо-хелатуючі агенти, і тому придатні для застосування як лікарські сполуки для залізо-хелатувальної терапії.

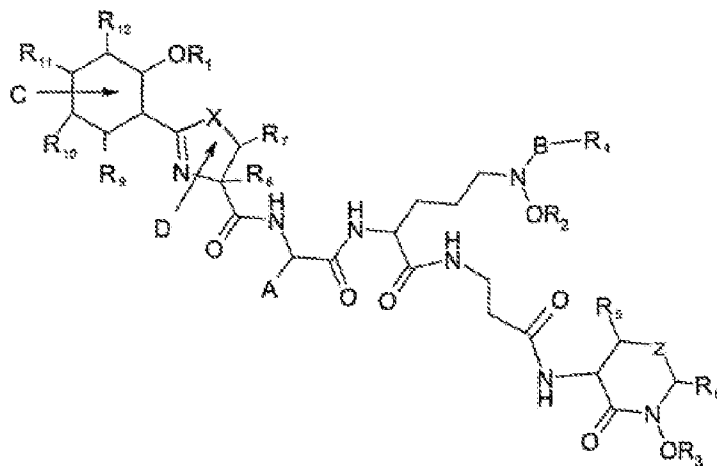
Були описані також інші сполуки, які виступають у ролі хелаторів заліза, для лікування перенасичення залізом. Наприклад, WO 2013/142258 стосується інкапсульованих часток диетилентриамінпентаацетату (DTPA) і солі цинку. WO 2003/041709 стосується 4-гідрокси-2-алкілхінолінів, таких як 4-гідрокси-2-нонілхінолін, у ролі хелаторів заліза. WO 1998/09626 стосується хелатуючих агентів на основі дитіокарбаматвмісних композицій для лікування станів перенасичення залізом.

WO 2015/077655 стосується похідних десферитіюцина, що мають загальну формулу (A) або (J)



для застосування при лікуванні захворювань, пов'язаних з перенасиченням залізом. Згідно WO 2015/077655, було виявлено, що зазначені похідні десферитіюцина працюють як залізо-хелатуючі агенти.

WO 2005/051411 стосується нових антибіотиків або протигрибкових засобів на основі оксахеліну і його похідних, які мають формулу



які були описані як такі, що працюють як хелатори заліза та є придатними для застосування при лікуванні захворювань, пов'язаних з перенасиченням залізом.

Недоліком лікування перенасичення залізом методом хелатувальної терапії є виведення хелатованого заліза з організму тоді, коли перенасичення залізом уже відбулося, замість того, щоб запобігати розвитку захворювання. Крім того, відомо, що лікарські засоби, які застосовуються для залізо-хелатувальної терапії мають токсичний потенціал.

Можна очікувати, що сучасні підходи послідовно замінять даний метод, зокрема з накопиченням знань про основні механізми й розвитком придатних методів терапії на основі цих знань. Агоністи гепсидину або сполуки, що мають пригнічуючий або підтримуючий ефект на біохімічні шляхи регуляції обміну заліза, у цілому відомі з попереднього рівня техніки.

Перенасичення залізом може відбуватися, наприклад, у випадку ускладнення вироблення гепсидину, наприклад внаслідок генетичного дефекту, такого як відоме захворювання, пов'язане з перенасиченням залізом – гемохроматоз. Гемохроматоз є захворюванням, пов'язаним з перенасиченням залізом, спричиненим мутаціями в генах, які контролюють синтез гепсидину, або в самому гені гепсидину. Низькі або нульові рівні гепсидину в таких пацієнтів призводять до підвищених кількостей активного феропортину, що підсилює всмоктування заліза з їжі, призводячи до сильного перенасичення залізом, що викликає пошкодження серця, печінки й ендокринної системи. Було показано, що білки-міметики гепсидину, тобто білки, які подібним чином зв'язують і інактивують феропортин, ефективно обертають процес накопичення заліза в тканинах у мишей з відключеним геном гепсидину, моделі Типу 2 (juvenile) гемохроматоза. (Ramos et al., Blood 2012).

При відомому захворюванні, спричиненому перенасиченням залізом – бета-таласемії, мутація в гені бета-глобіну викликає зниження вироблення гемоглобіну й неефективний еритропоез, нездатність виробляти достатню кількість червоних кров'яних тілець внаслідок пошкодження й загибелі червоних кров'яних тілець, які розвиваються у кістковому мозку. Це викликає посилення швидкості еритропоеза й зниження рівня гепсидину для того, щоб зробити доступним більше заліза для потреб посиленого еритропоеза. Ця неадекватна відповідь призводить до перенасичення залізом через знижений рівень гепсидину, що призводить до появи підвищеної кількості активного феропортину й посиленого засвоєння заліза з їжі, як описано вище. Червоні кров'яні тільця при таласемії мають скорочений час напівжиття внаслідок токсичності розбалансованого співвідношення альфа- і бета-субодиниць гемоглобіну. Також при лікуванні бета-таласемії було описане застосування білків гепсидин-міметиків, терапевтичний сенс застосування яких ґрунтується на підвищенні активності гепсидину, що призводить до обмеження рівня заліза й зменшення спричинених залізом пошкоджень у червоних кров'яних тілцях. Уведення білків гепсидин-міметиків мишам th3/+, у моделі таласемії, що не залежить від переливань крові, приводило до ослаблення симптомів неефективного еритропоеза, збільшення тривалості життя червоних кров'яних тілець і ослаблення анемії. У цій моделі, профілактика перенасичення залізом внаслідок зменшення всмоктування заліза з їжі була виявлена як додатковий позитивний ефект терапії міметиками гепсидину (Gardenghi et al, 2010; Casu et al 2013).

Описані методи терапії засновані на прямому втручанні в порушений шлях обміну заліза шляхом безпосереднього впливу через первинний регулятор гепсидин за допомогою введення міметика гепсидину або агоніста гепсидину, тобто впливу за допомогою заміщення або

збільшення кількості гепсидину. Цей підхід ґрунтується на терапевтичному принципі лікування перенасичення залізом, тобто підвищеного рівня заліза в крові, шляхом пригнічення феропортину через механізм інактивації гепсидину, що призводить до блокування надлишкового всмоктування заліза.

5 Іншими відомими захворюваннями, пов'язаними з перенасиченням залізом, є захворювання, пов'язані з неефективним еритропоезом, такі як мієлодиспластичний синдром (відомий також як MDS або мієлодисплазія), дійсна поліцитемія і тощо.

Крім того, мутації в генах, які приймають участь в регулюванні роботи системних депо заліза, таких як гепсидин (Hamp1), білок гемохроматоза (HFE), гемоювелін (HJV) і трансфериновий рецептор 2 (TFR2), викликають перенасичення залізом у мишею і людей. Відповідно, можна вказати захворювання, пов'язані з мутаціями гена HFE, захворювання, пов'язані із хронічним гемолізом, серповидно-клітинну анемію, порушення мембрани еритроцитів, а також дефіцит глюкоза-6-фосфатдегідрогенази (дефіцит G6PD), еритропоетичну порфірію та атаксію Фридрейха. Крім того, підтипи перенасичення залізом включають

10 трансфузійне перенасичення залізом, інтоксикацію залізом, гемосидероз легенів, остеопенію, інсулінорезистентність, африканське перенасичення залізом, хворобу Галервордена-Шпатца, гіперферитинемію, дефіцит церулоплазміна, неонатальний гемохроматоз і порушення в еритроцитах, які включають таласемію, альфа-таласемію, середню таласемію, серповидно-клітинну анемію й мієлодиспластичний синдром.

20 Інші захворювання й/або порушення й/або хворобливі стани, пов'язані з підвищеним рівнем заліза, включають (але не обмежуються тільки ними) захворювання, спричинені підвищеним рівнем заліза, включаючи атаксію, атаксію Фридрейха, вікову макулодистрофію, вікову катаракту, вікові захворювання сітківки й нейродегенеративні захворювання, де зазначені нейродегенеративні захворювання включають хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, пантотенаткіназа-асоційовану нейродегенерацію, синдром неспокійних ніг і хворобу Хантінгтона.

Гепсидин є білком, який захищає хазяїна, та є компонентом вродженої імунної системи, яка здійснює відповідь проникаючим організмам.

Повідомлялося, що багато бактерій сильно залежать від надходження заліза від хазяїна (так звані сидерофільні організми) і виробили механізми захоплення заліза з навколишніх

30 тканин. Можливість обмежити кількість заліза, доступного таким організмам, за допомогою застосування інгібіторів феропортину може стати ефективною допоміжною терапією. Одним таким сидерофільним організмом є *Vibrio vulnificus*, що викликає рідкісні, але надзвичайно важкі інфекції в прибережних населених пунктах, часто в пацієнтів з недіагнованим перенасиченням залізом. Дослідження на тваринах, яким інокулювали летальні дози *Vibrio vulnificus*, показали майже 100%-не виживання при лікуванні білками, які є міметиками

35 гепсидину, які інактивують феропортин, незалежно від того, коли починали лікування – до або після інфікування (Arezes et al 2015).

Серед відомих міметиків гепсидину можна вказати так звані мінігепсидини, описані, наприклад, в WO 2013/086143. Мінігепсидини є малорозмірними синтетичними пептидними аналогами N-кінця гепсидину, який відповідає за взаємодію гепсидину з феропортином. Мінігепсидини були розроблені на основі відкриття того факту, що перших 9 амінокислот гепсидину (DTHFPICIF) достатньо для прояву активності *in vitro* (визначається за руйнуванням феропортин-GFP). Мінігепсидини містять модифіковану послідовність дев'яти амінокислот

40 гепсидину для підвищення стійкості до протеолізу й посилення біофізичної взаємодії з феропортином. Описано, що мінігепсидини можуть застосовуватися для лікування тих станів перенасичення залізом у людей, які спричинені дефіцитом гепсидину.

В WO 2015/069660 описані способи посилення вироблення гепсидину для лікування станів перенасичення залізом за допомогою зниження вмісту вільного заліза (NTBI) введенням

50 модифікованого залізо зв'язуючого/вивільняючого трансферина.

Усі описані сполуки, що функціонують як агоністи гепсидину, міметики гепсидину або інгібітори феропортину тощо, є сполуками з відносно високою молекулярною вагою, особливо ті, які одержані головним чином методами генної інженерії. Були описані різні інші підходи на основі біомолекулярних взаємодій і біомолекул. Недоліками є складне одержання й висока

55 чутливість таких біомолекулярних сполук. Зокрема, методи, засновані на антитілах до феропортину, є недостатньо ефективними, оскільки феропортин, який пригнічується антитілами безупинно відтворюється організмом, і тому пригнічення є недостатньо тривалим для досягнення цільового терапевтичного ефекту.

Відомі також низькомолекулярні сполуки, які беруть участь в обміні заліза й можуть мати

інгібуючий або промотируючий ефект.

Наприклад, в WO 2008/151288, WO 2008/118790, WO 2008/115999 і WO 2008/109840 описані сполуки, які функціонують як інгібітори транспортера двовалентних металів 1 (DMT1), та їхнє застосування для лікування таких порушень обміну заліза, як таласемія або

гемохроматоз.

В WO 2008/123093 описаний агент для профілактики або лікування станів перенасичення залізом, який є 22 бета-метоксиолеан-12-ен-3 бета,24(4 бета)-діол.

EP 1074254 і EP1072265 стосуються застосування рослинних поліфенолів з катехиновою і флавоноїдною структурою для лікування перенасичення залізом.

WO 2011/029832 стосується тіазольних і оксазольних сполук, які функціонують як антагоністи гепсидину й тому описані як придатні для лікування захворювань, пов'язаних з дефіцитом заліза. У цьому документі описано, що гепсидин-антагоністична активність інгібує пригнічення феропортину гепсидином, що є ефектом, який протилежний відносно виявленого авторами даного винаходу для нових тіазольних і оксазольних сполук.

Хімічні сполуки на основі структур, які мають загальні формули відповідно до даного винаходу, до даного моменту не були описані з погляду їх активності як інгібіторів феропортину або для застосування в профілактиці й лікуванні порушень метаболізму заліза, пов'язаних з підвищеним рівнем заліза, таких як перенасичення залізом.

В US 2004/0138268 A1, US 2011/0224136 A1, CN 103508957, WO 2006/062224 A1, WO 2015/051362 A1, EP 1953145 A1, WO 2009/154739 A2, GB 937878 A, WO 2011/023722 A1, WO 2010/020556 A1, WO 2005/011685 A1, WO 00/56724 A1, WO 2010/036632 A1, WO 2005/014576 A1, WO 2013/067578 A1, WO 2005/116355 A1 або в роботі Zou Yiquan et al. "Discovery of pyrazole as C-terminus of selective BACE1 inhibitors"; Eur. J. of Medicinal Chemistry 68 (2013) 270-283, Tussing-Humphreys et al. "Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Hepcidin" J. Academy of Nutrition and Dietetics (2012), Vol. 122, No. 3, 391-400, Riordan et al. "Bleomycin analogs. Synthesis and proton NMR spectral assignments of thiazole amides related to bleomycin A2 (1)"; J. Heterocyclic Chem. 18, 1213 (1981), Hideaki Sasaki "Synthesis of a novel бис(2,4'-bithiazole) derivative as a Co(II)-activated DNA cleaving agent"; Chem. Pharm. Bull. 42(8) 1685-1687 (1994), і в роботі Ballell et al. "Fueling open-source drug discovery. 177 small-molecule leads against tuberculosis"; Chemmedchem 2013, 8, 313-321 описані сполуки для різних медичних застосувань, які й мають різні механізми дії.

Сутність винаходу

Предметом даного винаходу є розробка, зокрема, нових терапевтично ефективних сполук, які можуть застосовуватися для ефективної терапії з метою профілактики й лікування порушень метаболізму заліза, пов'язаних з підвищеним рівнем заліза, таких як, зокрема, перенасичення залізом. У рамках іншого предмета винаходу, зазначені нові сполуки повинні демонструвати мало побічних ефектів і мати дуже низьку токсичність і високу біодоступність і сумісність. Крім того, дані нові сполуки, на відміну від відомих залізо-хелатуючих сполук, повинні бути придатними для запобігання підвищення рівня заліза й, тим самим, для профілактики відповідних захворювань, а не видалення надлишку заліза з організму, коли підвищення рівня заліза вже відбулося. У рамках іншого предмета винаходу, зазначені нові сполуки повинні мати певну структуру (стехіометрію), їх одержання повинно відбуватися із застосуванням простих методик синтезу, вони повинні проявляти меншу сензитивність і поліпшену тривалу ефективність у порівнянні з відомими біомолекулярними сполуками, такими як антитіла.

Зазначений предмет винаходу був досягнутий шляхом розробки нових сполук, які мають вказані в даному тексті формули, такі як, зокрема, формула (A-I), які, як було виявлено, функціонують як інгібітори феропортину, і завдяки цьому можуть застосовуватися для пригнічення транспорту заліза, і можуть ефективно застосовуватися для профілактики й лікування порушень метаболізму заліза, пов'язаних з підвищеним рівнем заліза, таких як, зокрема, перенасичення залізом, а також для профілактики й лікування захворювань, спричинених нестачею гепсидину, захворювань, зв'язаних або спричинених підвищеним рівнем заліза або перенасиченням залізом, і захворювань, пов'язаних з неефективним еритропоезом.

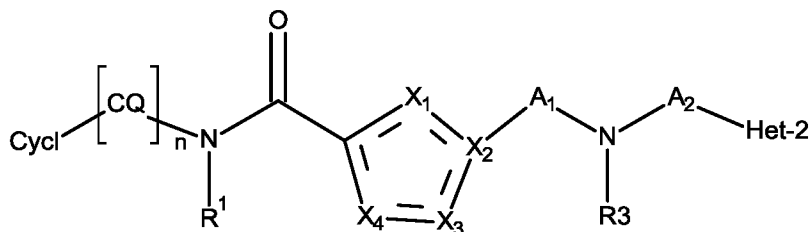
Опис винаходу

Автори даного винаходу несподівано виявили, що певні сполуки, які мають загальну структурну формулу (I), функціонують як інгібітори феропортину, тим самим ефективно пригнічуючи транспорт заліза, і можуть застосовуватися як лікарські засоби, зокрема для лікування й/або профілактики захворювань, спричинених нестачею гепсидину, захворювань, пов'язаних з неефективним еритропоезом, або порушень метаболізму заліза, що приводять до

підвищення рівня заліза, таких як, зокрема, стани перенасичення залізом, такі як, зокрема, таласемія й гемохроматоз. Зокрема, нові сполуки виявилися придатними для лікування таласемії й гемохроматоза. Зазначені нові сполуки також можуть застосовуватися для лікування захворювань, спричинених патологічно низьким рівнем гепсидину, і для пригнічення транспорту заліза.

5

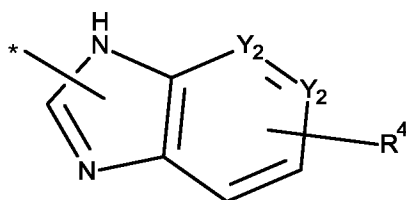
Відповідно, даний винахід стосується нових сполук, які мають загальну формулу (A-I)



(A-I)

де

Het-2 є необов'язково заміщеним біциклічним гетероарилом, який має загальну формулу



10

де * указує точку зв'язування з A² і

R⁴ означає 1, 2 або 3 необов'язкових замісника, які можуть бути незалежно обрані із групи, яка складається з поміж наступних представників:

15

- атом галогену,

- ціано-група,

- необов'язково заміщений алкіл,

- необов'язково заміщена алкокси-група, і

- карбоксильна група;

X¹ є C, N, S або O;

20

X² є C або N;

X³ є C, N, S або O; і

X⁴ є C, N, або S

за умови, що присутні від 1 до 3 гетероатомів X,

і де X¹, X³ і X⁴, якщо вони означають C або N, можуть нести додатковий замісник, такий як,

25

бажано, атом водню або замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу;

R¹ обраний із групи, яка складається з

- атома водню й

- необов'язково заміщеного алкілу;

Cycl обраний із групи, яка складається з

30

- заміщеного арилу й

- заміщеного або незаміщеного гетероарилу;

Q є

- атомом водню або

- C₁-C₄-алкілом, який може утворювати сполучений 5- або 6-членний цикл із Cycl;

35

n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 8, бажано n дорівнює 0 цілому числу від 1 до 4,

бажано n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

A¹ є

- необов'язково заміщеним алкандиїлом;

A² є

40

- необов'язково заміщеним алкандиїлом або

- прямим зв'язком;

R^3 є

- атомом водню або

- необов'язково заміщений алкілом; або

5 A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 4-6-членне моно- або біциклічне кільце; або

R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-7-членний цикл;

i

Y^2 є C або N, де

10 - обидва Y^2 можуть бути C або

- один Y^2 може бути N, і один Y^2 може бути C;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

У тексті даної заявки, згадані вище групи-замісники мають наступні значення:

Необов'язково заміщений алкіл бажано включає:

15 лінійний або розгалужений алкіл, що бажано містить 1 - 8, ще краще 1 - 6, ще краще 1 - 4, чи найкраще 1, 2 або 3 атома вуглецю.

Необов'язково заміщений алкіл також включає циклоалкіл, що містить бажано 3 - 8, ще краще 5 або 6 атомів вуглецю.

20 Приклад алкільних залишків, які містять 1 - 8 атомів вуглецю: метильну групу, етильну групу, н-пропильну групу, ізопропильну групу, н-бутильну групу, ізобутильну групу, втор-бутильну групу, трет-бутильну групу, 2-метилбутильну групу, н-гексильну групу, 1-метилпентильну групу, 2-метилпентильну групу, 3-метилпентильну групу, 4-метилпентильну групу, 1-етилбутильну групу, 2-етилбутильну групу, 3-етилбутильну групу, 1,1-диметилбутильну групу, 2,2-диметилбутильну групу, 3,3-диметилбутильну групу, 1-етил-1-метилпропильну групу, н-гептильну групу, 1-метилгексильну групу, 2-метилгексильну групу, 3-метилгексильну групу, 4-метилгексильну групу, 5-метилгексильну групу, 1-етилпентильну групу, 2-етилпентильну групу, 3-етилпентильну групу, 4-етилпентильну групу, 1,1-диметилпентильну групу, 2,2-диметилпентильну групу, 3,3-диметилпентильну групу, 4,4-диметилпентильну групу, 1-пропілбутильну групу, н-октильну групу, 1-метилгептильну групу, 2-метилгептильну групу, 3-метилгептильну групу, 4-метилгептильну групу, 5-метилгептильну групу, 6-метилгептильну групу, 1-етилгексильну групу, 2-етилгексильну групу, 3-етилгексильну групу, 4-етилгексильну групу, 5-етилгексильну групу, 1,1-диметилгексильну групу, 2,2-диметилгексильну групу, 3,3-диметилгексильну групу, 4,4-диметилгексильну групу, 5,5-диметилгексильну групу, 1-пропілпентильну групу, 2-пропілпентильну групу, тощо. Групи, які містять 1 - 6, бажано 1 - 4 атомів вуглецю, такі як, зокрема, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил, є кращими. C_1 - C_3 алкіл, зокрема метил, етил і ізопропіл, є ще кращими. Найкращими є C_1 і C_2 алкіли, такі як метил і етил.

35 Циклоалкільні залишки, які містять 3 - 8 атомів вуглецю, бажано включають: циклопропильну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклогексильну групу, циклогептильну групу й циклооктильну групу. Циклопропильна група, циклобутильна група, циклопентильна група й циклогексильна група є кращими. Циклопентильна група й циклогексильна група є найкращими.

45 Замісники в описаному вище необов'язково заміщеному алкілі бажано включають 1 - 3 однакових або різних замісників, ще краще 1 або 2 однакових або різних замісників, обраних, наприклад, із групи, яка складається з наступних представників: необов'язково заміщений циклоалкіл, визначення якого наведене вище, гідрокси-група, оксо-група ($=O$), карбокси-група, атом галогену, визначення якого наведене нижче, ціано-група, алкокси-група, визначення якої наведене нижче, необов'язково заміщений ацил, визначення якого наведене нижче, необов'язково заміщена ацилокси-група, визначення якого наведене нижче, необов'язково заміщений арил, визначення якого наведене нижче, необов'язково заміщений гетероарил, визначення якого наведене нижче, необов'язково заміщений гетероцикліл, визначення якого наведене нижче, необов'язково заміщена аміно-група, визначення якої наведене нижче, необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероциклілсульфоніл ($R-SO_2$), визначення якого наведене нижче, а також алкіленова група, така як, зокрема, метиленова група, яка формує,

55 наприклад, метилен-заміщену етиленову групу ($CH_3-(C=CH_2)-$ або , де * указує місце приєднання). Бажано, 1 - 3 замісники в алкілі обрані з поміж наступних: необов'язково заміщений циклоалкіл, гідрокси-група, оксо-група ($=O$), карбокси-група, необов'язково заміщена

ацилокси-група, атом галогену, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщена аміно-група, необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероциклілсульфоніл ($R-SO_2$) і алкіленова група, така як, зокрема, метиленова група. Найкращі 1 - 3 замісники в алкілі, обрані з поміж

5 необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу й необов'язково заміщеного гетероцикліла, і алкіленова група, така як, зокрема, метиленова група. Більш кращий один замісник в алкілі. Найкращий один замісник в алкілі, який є необов'язково заміщеним арилом або необов'язково заміщеним гетероарилом, визначення яких наведено нижче.

10 У контексті даного винаходу, атом галогену включає атом фтору, хлору, броду й йода, бажано атом фтору або хлору, Краще атом фтору.

Приклади лінійного або розгалуженого алкільного залишку, заміщеного атомом галогену, який містить 1 - 8 атомів вуглецю, включають:

фторметильну групу, дифторметильну групу, трифторметильну групу, хлорметильну групу,

15 дихлорметильну групу, трихлорметильну групу, бромметильну групу, дибромметильну групу, трибромметильну групу, 1-фторетильну групу, 1-хлоретильну групу, 1-брометильну групу, 2-фторетильну групу, 2-хлоретильну групу, 2-брометильну групу, дифторетильну групу, так як 1,2-дифторетильну групу, 1,2-дихлоретильну групу, 1,2-диброметильну групу, 2,2-дифторетильну групу, 2,2-дихлоретильну групу, 2,2-диброметильну групу, 2,2,2-

20 трифторетильну групу, гептафторетильну групу, 1-фторпропільну групу, 1-хлорпропільну групу, 1-бромпропільну групу, 2-фторпропільну групу, 2-хлорпропільну групу, 2-бромпропільну групу, 3-фторпропільну групу, 3-хлорпропільну групу, 3-бромпропільну групу, 1,2-дифторпропільну групу, 1,2-дихлорпропільну групу, 1,2-дибромпропільну групу, 2,3-дифторпропільну групу, 2,3-дихлорпропільну групу, 2,3-дибромпропільну групу, 3,3,3-трифторпропільну групу, 2,2,3,3,3-

25 пентафторпропільну групу, 2-фторбутильну групу, 2-хлорбутильну групу, 2-бромбутильну групу, 4-фторбутильну групу, 4-хлорбутильну групу, 4-бромбутильну групу, 4,4,4-трифторбутильну групу, 2,2,3,3,4,4-гептафторбутильну групу, перфторбутильну групу, 2-фторпентильну групу, 2-хлорпентильну групу, 2-бромпентильну групу, 5-фторпентильну групу, 5-хлорпентильну групу, 5-бромпентильну групу, перфторпентильну групу, 2-фторгексильну групу, 2-

30 хлоргексильну групу, 2-бромгексильну групу, 6-фторгексильну групу, 6-хлоргексильну групу, 6-бромгексильну групу, перфторгексильну групу, 2-фторгептильну групу, 2-хлоргептильну групу, 2-бромгептильну групу, 7-фторгептильну групу, 7-хлоргептильну групу, 7-бромгептильну групу, перфторгептильну групу тощо. Особливо слід згадати фторалкіл, дифторалкіл і трифторалкіл, а трифторметил і моно- і ди-фторетил є кращими. Найкращим є трифторметил і 2,2-

35 дифторетил.

Приклади циклоалкільного залишку, заміщеного галогеном, який який 3 - 8 атомів вуглецю, включають: 2-фторциклопентильну групу, 2-хлорциклопентильну групу, 2-бромциклопентильну групу, 3-фторциклопентильну групу, 3-хлорциклопентильну групу, 3-бромциклопентильну групу, 2-фторциклогексильну групу, 2-хлорциклогексильну групу, 2-бромциклогексильну групу, 3-

40 фторциклогексильну групу, 3-хлорциклогексильну групу, 3-бромциклогексильну групу, 4-фторциклогексильну групу, 4-хлорциклогексильну групу, 4-бромциклогексильну групу, ди-фторциклопентильну групу, ди-хлорциклопентильну групу, ди-бромциклопентильну групу, ди-фторциклогексильну групу, ди-хлорциклогексильну групу, ди-бромциклогексильну групу, три-фторциклогексильну групу, три-хлорциклогексильну групу, три-бромциклогексильну групу тощо.

45 Приклади гідрокси-заміщеного алкільного залишку включають зазначені вище алкільні залишки, які містять 1 - 3 гідроксильних залишки, такі як, наприклад, гідроксиметил, 2-гідроксиетил, 3-гідроксипропіл тощо. Гідроксиметил є найбільш бажаним.

Приклади оксо-заміщеного алкільного залишку включають зазначені вище алкільні залишки, де щонайменше один атом вуглецю заміщений оксо-групою, яка формує карбонільну

50 групу $[-(C=O)-]$ в алкільному ланцюгу, або алканойльною групою $[алкіл-(C=O)-]$, такою як $C_1 - C_6$ алканойл, такі як форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, ізовалерил, півалоїл, гексанойл і тощо. Бажаним є оксо-заміщення в алкільному залишку у формі карбонільної групи $[-(C=O)-]$ або ацетильної групи, такої як $[-(C=O)-CH_3]$ або $[-(C=O)-CH_2-]$.

Приклади алкокси-заміщеного алкільного залишку включають зазначені вище алкільні залишки, які містять 1-3 алкокси-залишків, визначення яких наведено нижче, таких як, наприклад, метоксиметил, етоксиметил, 2-метоксиетил тощо.

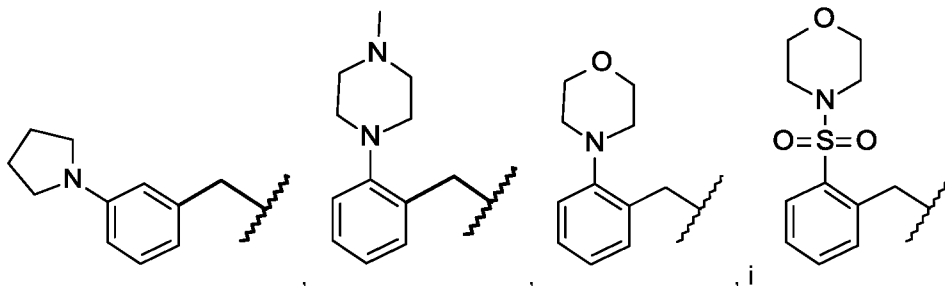
Приклади ацил-заміщеного алкільного залишку включають зазначені вище алкільні залишки, які містять 1-3 ацильних залишків, визначення яких наведено нижче.

Приклади ацилокси-заміщеного алкільного залишку включають зазначені вище алкільні

залишки, які містять 1-3, бажано 1 ацилокси-залишок $[-O-(C=O)-]$.

Приклади циклоалкіл-заміщеного алкільного залишку включають зазначені вище алкільні залишки які містять 1-3, бажано 1 (необов'язково заміщену) циклоалкільну групу таку як, наприклад: циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 2-циклопропілетил, 2-циклобутилетил, 2-циклопентилетил, 2-циклогексилетил, 2- або 3-циклопропілпропіл, 2- або 3-циклобутилпропіл, 2- або 3-циклопентилпропіл, 2- або 3-циклогексилпропіл тощо. Кращими є циклопропілметил і циклогексилметил.

Приклади арил-заміщеного алкільного залишку включають зазначені вище алкільні залишки, які містять 1 - 3, бажано 1 (необов'язково заміщену) арильну групу, визначення якої наведене нижче, таку як, наприклад, фенілметил, 1- або 2-фенілетил, 2- або 3-фенілпропіл тощо, фенілметил, 1-фенілетил, 2-фенілетил і 2-фенілпропіл є кращими. Також найбільш бажаними є алкільні групи, визначення яких наведене вище, які заміщені заміщеним арилом, визначення якого наведене нижче, зокрема фенілом, що мають 1-3, бажано 1 або 2 однакових або різних замісників, бажано обраних з поміж атома галогену, такого як бажано F і Cl, ціано-групи, необов'язково заміщеного алкілу, такого як бажано метил, етил, галоген-заміщений алкіл, такий як трифторметил, необов'язково заміщеної алкокси-групи, такої як метокси-група, етокси-група, галоген-заміщена алкокси-група, така як дифторметокси-група, трифторметокси-група, необов'язково заміщеної аміно-групи, такої як аміно-група (NH_2 -) або моно- або ди-алкіламіногрупа, така як бажано диметиламіно-група, необов'язково заміщеної гетероциклільної групи, такої як піролідиніл, алкіл-заміщений піперазиніл або морфолініл, або необов'язково заміщеної гетероцикліл-сульфонільної групи, такої як N-морфолініл-сульфоніл, формуючи, зокрема, алкільні групи, які заміщені заміщеним арилом, згідно з формулами



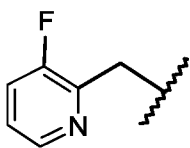
які є найбільш бажаними для R^1 і/або R^2 .

Приклади гетероцикліл-заміщеного алкільного залишку включають зазначені вище алкільні залишки, які містять 1 - 3, бажано 1 (необов'язково заміщену) гетероциклільну групу, визначення якої наведене нижче, яка може бути заміщена 1 - 3, бажано 1 замісником. Бажано, гетероциклільна група як замісник в алкілі є, наприклад, морфолінільною групою, піперазинільною групою, піперидинільною групою тощо. Гетероциклільна група, визначення якої наведене вище, може мати замісник, і найкращим замісником є необов'язково заміщена алкільна група, бажано метильна або етильна група або трифторметильна група. Найбільш бажаною є піперидинільна група й метил-заміщена морфолінільна група.

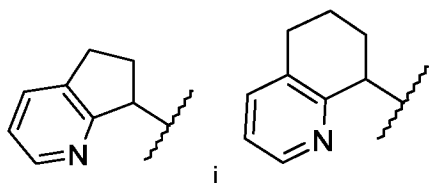
Приклад гетероарил-заміщеного алкільного залишка включає зазначені вище алкільні залишки, які містять 1 - 3, краще 1 (необов'язково заміщену) гетероарильну групу, визначення якої наведене нижче, таку як, наприклад, піридинільну, піридазинільну, піримідинільну, піразинільну, піразолільну, імідазолільну, бензімідазолільну, тіофенільну або оксазолільну групу, таку як піридин-2-іл-метил, піридин-3-іл-метил, піридин-4-іл-метил, 2-піридин-2-іл-етил, 2-піридин-1-іл-етил, 2-піридин-3-іл-етил, піридазин-3-іл-метил, піримідин-2-іл-метил, піримідин-4-іл-метил, піразин-2-іл-метил, піразол-3-іл-метил, піразол-4-іл-метил, піразол-5-іл-метил, імідазол-2-іл-метил, імідазол-5-іл-метил, бензімідазол-2-іл-метил, тіофен-2-іл-метил, тіофен-3-іл-метил, 1,3-оксазол-2-іл-метил.

Найкращою є алкільна група, яка заміщена необов'язково заміщеним піридазинілом, таким як, зокрема, піридазин-3-іл-метил і піридазин-3-іл-етил, необов'язково заміщеним піридинілом, таким як, зокрема, необов'язково заміщений піридин-2-іл-метил, піридин-3-іл-метил, піридин-4-іл-метил, 2-піридин-2-іл-етил, 2-піридин-1-іл-етил, 2-піридин-3-іл-етил, найбільш бажаним є необов'язково заміщений піридин-2-іл-метил і 2-піридин-2-іл-етил, необов'язково заміщений піразол-3-іл-метил, піразол-4-іл-метил, піразол-5-іл-метил, піразол-3-іл-етил, піразол-4-іл-етил, піразол-5-іл-етил. Найбільш бажаним є заміщений піридиніл-алкіл, такий як заміщений піридиніл-метил або заміщений піридиніл-етил, де 1, 2 або 3 замісника обрані з поміж атому галогену, такого як фтор, C_1 - C_3 -алкілу, такого як метил, і трифторметилу. Найбільш бажаним є

фтор-заміщений піридиніл-алкіл, такий як фтор-заміщений піридиніл-метил або фтор-заміщений піридиніл-етил. Найкращим є фтор-заміщений піридиніл-метил, який має формулу



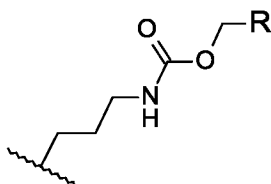
- 5 Приклади гетероарил-заміщеної алкільної групи включають також, зокрема, цикло-алкільний залишок, визначення якого наведене вище, який пов'язаний з гетероарил-замісником шляхом утворення сполученого з гетероарил-замісником циклу, визначення якого наведене вище, бажано сполучений цикло-алкільний залишок є цикlopентилом або циклогексилом. Крім того, бажано сполучений гетероарил-замісник є піридинілом, що формує, наприклад, сполучені цикли, такі як цикlopента-піридиніл і циклогекса-піридиніл, що мають формули



- 10 які є найбільш бажаними для R^2 , або група $\text{Cycl}[\text{CQ}]_n$, де Q є $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілом, який формує 5- або 6-членний цикл сполучений із Cycl .

- У кожному випадку гетероцикл-замісник в алкільному залишку, визначення якому дане в даному тексті, може бути заміщений 1 - 3, бажано 1 або 2 однаковими або різними замінниками, які бажано обрані з поміж атома галогену, такого як бажано F і Cl, ціано-групи, необов'язково заміщеного алкілу, такого як бажано метил, етил, галоген-заміщений алкіл, такий як трифторметил, і гідрокси-заміщений алкіл, такий як гідроксиметил, необов'язково заміщеної алкокси-групи, такої як бажано метокси- і етоксигрупа, оксо-групи ($=\text{O}$), гетероциклічної групи, визначення якої наведене нижче, такої як N-морфолінільна група, амінокарбонільної групи, необов'язково заміщеної аміно-групи, такої як бажано аміногрупа (NH_2) або моно- або ди-алкіламіногрупа, такої як, бажано, диметиламіногрупа.

- Приклади аміно-заміщеного алкільного залишку включають описані вище алкільні залишки, які містять 1 - 3, бажано 1 (необов'язково заміщену) аміногрупу, визначення якої наведене нижче, таку як, наприклад, аміноалкіл (NH_2 -алкіл) або моно- або диалкіламіно-алкіл, такі як амінометил, 2-аміноетил, 2- або 3-амінопропіл, метиламінометил, метиламіноетил, метиламінопропіл, 2-етиламінометил, 3-етиламінометил, 2-етиламіноетил, 3-етиламіноетил тощо або алкільну групу, яка може бути заміщена необов'язково заміщеною алкілоксикарбоніламіногрупою, такою як група, що має формулу

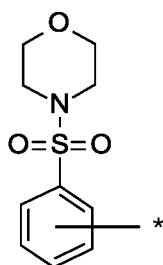


- 30 де R означає замісник в алкілі, визначення якого наведене вище, бажано фенільну групу, така група найбільш бажана для R^3 .

У контексті даного винаходу, необов'язково заміщений арил бажано включає:

- ароматичні вуглеводневі залишки, які містять 6 - 14 атомів вуглецю (крім атомів вуглецю в можливих замісниках), які можуть бути моноциклічними або біциклічними, включаючи, наприклад: феніл, нафтил, фенантренил і антраценіл, які необов'язково можуть бути заміщені бажано 1 - 3 однаковими або різними замісниками (наприклад позначеними R^6), обраними з поміж гідрокси-групи, атома галогену, визначення якого наведене вище, ціано-групи, необов'язково заміщеної аміно-групи, визначення якої наведене нижче, необов'язково заміщеного алкілу, визначення якого наведене вище, необов'язково заміщеного ацилу, визначення якого наведене нижче, і необов'язково заміщеної алкокси-групи, визначення якої наведене нижче, необов'язково заміщеної арилокси-групи, визначення якої наведене нижче, необов'язково заміщеної гетероциклілокси-групи, визначення якої наведене нижче, необов'язково заміщеного арилу, визначення якого наведене в даному тексті, необов'язково

заміщеного гетероцикліла, визначення якого наведене нижче. Кращим є необов'язково заміщений феніл, такий як незаміщений феніл і феніл, який заміщений 1 - 3, ще краще 1 або 2 замісниками R^6 , які можуть бути однаковими або різними. 1 - 3 фенільних замісника (наприклад, позначені як R^6) зокрема обрані із групи, яка складається з гетероцикліла, визначення якого наведено нижче, галогену, визначення для якого наведене вище, такого як, зокрема, F, необов'язково заміщеної аміно-групи, визначення якої наведено нижче, такої як, зокрема, $(-NH_2)$ або моно- або діалкіламіно-група, при цьому диметиламіно-група є кращою, ціано-групи, необов'язково заміщеної алкокси-групи, визначення якої наведено нижче, такої як, зокрема, ди-фторметокси- і трифторметокси-група, і необов'язково заміщеної сульфонільної групи, яка може, зокрема, формувати групу



де * позначає місце зв'язування заміщеного фенільного замісника. Найкращим є галоген-заміщений феніл, алкокси-заміщений феніл і гідроксил-заміщений феніл. Зазначені вище замісники у фенілі є найбільш бажаними для групи "Сусл" у наведених в даному тексті формулах, при цьому заміщена арильна група є заміщеним фенілом.

Приклади алкіл-заміщеної арильної групи переважно включають: арил, визначення якому дано вище, який заміщений лінійним або розгалуженим алкілом, що містять 1 - 8, бажано 1 - 4 атомів вуглецю, як описано вище. Толуол є кращим алкіларилом.

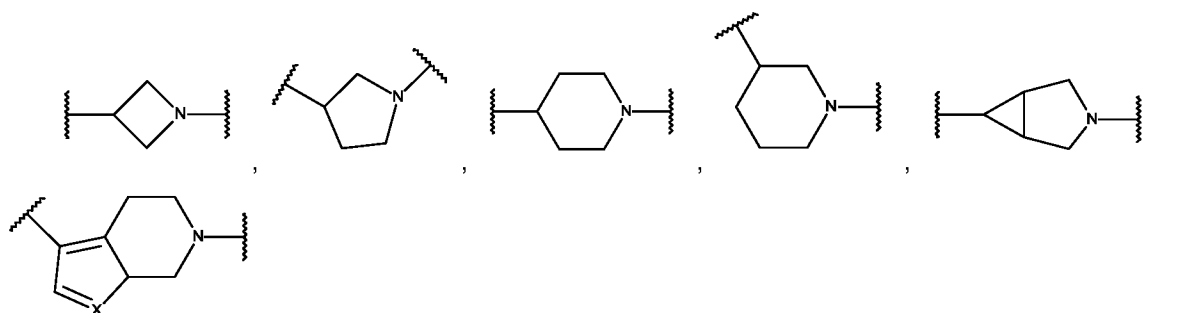
Приклади гідрокси-заміщеної арильної групи бажано включають: арил, визначення якому дано вище, який заміщено 1 - 3 гідроксильними залишками, такий як, наприклад, 2-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, 2,4-ди-гідроксифеніл, 2,5-ди-гідроксифеніл, 2,6-ди-гідроксифеніл, 3,5-ди-гідроксифеніл, 3,6-ди-гідроксифеніл, 2,4,6-три-гідроксифеніл тощо.

Приклади галоген-заміщеної арильної групи бажано включають: арил, визначення якому дано вище, який заміщений 1 - 3 атомами галогену, такий як, наприклад, 2-хлор- або фторфеніл, 3-хлор- або фторфеніл, 4-хлор- або фторфеніл, 2,4-ди-(хлор- і/або фтор)феніл, 2,5-ди-(хлор- і/або фтор)феніл, 2,6-ди-(хлор- і/або фтор)феніл, 3,5-ди-(хлор- і/або фтор)феніл, 3,6-ди-(хлор- і/або фтор)феніл, 2,4,6-три-(хлор- і/або фтор)феніл тощо.

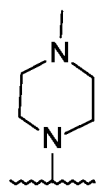
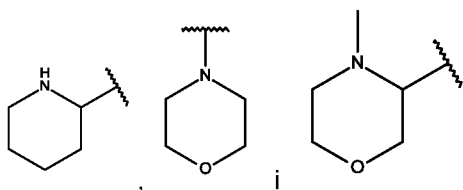
Приклади алкокси-заміщеної арильної групи бажано включають: арил, визначення якому дано вище, який заміщений 1 - 3 алкоксизалишками, як описано вище, такий як, переважно, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2-етоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-етоксифеніл, 2,4-ди-метоксифеніл тощо, а також ди-фторметоксифеніл і трифторметоксифеніл.

У контексті даного винаходу, необов'язково заміщений гетероцикліл бажано включає:

Насичені або ненасичені моно- або біциклічні 8-членні гетероциклічні залишки, які містять 1 - 3, бажано 1 - 2 однакових або різних гетероатомів, обраних з поміж N, O і S, і які необов'язково можуть бути заміщені бажано 1 - 3 замісниками, визначення яких аналогічні до замісників для необов'язково заміщеного гетероцикліла. 4-, 5- і 6-членні насичені або ненасичені моно- або біциклічні необов'язково заміщені гетероциклічні залишки є бажаними, і їх приклади включають азетидиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл тощо, такі як азетидин-1-іл, азетидин-2-іл, азетидин-3-іл, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідро-тіофен-2-іл, тетрагідро-тіофен-3-іл, піролідинін-1-іл, піролідинін-2-іл, піролідинін-3-іл, морфолін-1-іл, морфолін-2-іл, морфолін-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, тетрагідропіран-2-іл, тетрагідропіран-3-іл, тетрагідропіран-4-іл тощо, які необов'язково можуть бути сконденсовані з ароматичними циклами. Найбільш бажаними є азетидинільні, піролідинільні, піперидинільні й морфолінільні залишки. Найбільш бажаними є наведені нижче гетероциклічні залишки, які можуть бути заміщеними, як описано вище:



(де $x \in N, O$ або S , бажано S), які є найбільш бажаними для A^1, i

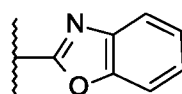
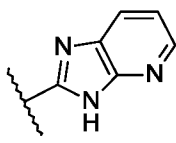


особливо бажаними є для R^1 і/або R^2 , i , який є особливо бажаним як замісник в арильній групі.

Кращими замісниками в гетероциклічних залишках є алкільні групи, такі як, бажано, метил і етил, гідроксильна група й оксо-група ($=O$).

У контексті даного винаходу, необов'язково заміщений гетероарил включає:

гетероароматичні вуглеводні залишки, які містять 4 - 9 атомів вуглецю в циклі, які додатково бажано містять 1 - 3 однакових або різних гетероатомів з ряду S, O, N у циклі, і тому бажано формують 12-членні гетероароматичні залишки, які можуть бажано бути моноциклічними, але також і біциклічними. Кращі ароматичні гетероциклічні залишки включають: піридил (піридиніл), піридил-N-оксид, піридазиніл, піримідил, піразиніл, тієніл (тіофеніл), фурил, піролил, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тiazоліл, оксазоліл або ізоксазоліл, індолізиніл, індоліл, бензо[b]тієніл, бензо[b]фурил, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, нафтиридиніл, хіназолініл, хіноксалініл. 5- або 6-членні ароматичні гетероцикли є більш бажаними, зокрема такі як представники групи 5-членних гетероарилів, наприклад тiazоліл, такий як тiazол-2-іл, 2-тiazол-2-іл, 2-тiazол-4-іл, тієніл (тіофеніл), такий як тієн-3-іл, піразоліл, такий як 1-піразол-4-іл, 3-піразол-5-іл, імідазоліл, такий як імідазол-2-іл, 2-імідазол-4-іл, 1-імідазол-4-іл, триазоліл, такий як 1-триазол-3-іл, 1-триазол-4-іл, такий як 1,2,4-триазол-3-іл або 1,2,3-триазол-4-іл, оксазоліл, такий як 2-оксазол-4-іл, 2-оксазол-5-іл, оксадіазоліл, такий як 1,2,4-оксадіазол-3-іл, і представники групи 6-членних гетероарилів, наприклад піридил (піридиніл) такий як пірид-1-іл, пірид-2-іл, пірид-3-іл, пірид-4-іл, 2-пірид-4-іл, 2-пірид-6-іл, 3-пірид-5-іл (піридин-1-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, 2-піридин-4-іл, 2-піридин-6-іл, 3-піридин-5-іл), піримідин-2-іл, піримідин-4-іл, піримідин-5-іл, і представники групи біциклічних гетероароматичних залишків, зокрема бензімідазоліл, такий як бензімідазол-2-іл, бензімідазол-4-іл, бензімідазол-5-іл, а також бензімідазол-піридиніл, який має формулу



або бензоксазол-2-іл, який має формулу, або бензімідазол, який формує сполучене кільце з гетероциклічним залишком, визначення для якого наведене вище.

Зазначені вище гетероарильні групи можуть мати один або більше, бажано 1 - 3, більш бажано 1 або 2 однакових або різних замісників, які зокрема обрані з поміж атому галогену, такого як, бажано, F і Cl, ціано-групи, необов'язково заміщеного алкілу, визначення для якого наведене вище, такого як, бажано, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, галоген-заміщений алкіл, такий як дифторметил або трифторметил, гідрокси-заміщений алкіл, такий як гідроксиметил, амінокарбоніл-заміщений алкіл, такий як амінокарбонілметил, карбоксил-заміщений алкіл, такий як карбоксилметил, алкенильної групи, такої як пропеніл, необов'язково заміщеної алкокси-групи, такої як, бажано, метокси- і етокси-група, гідроксильної групи (-OH), оксо-групи (=O), карбоксильної групи [-(C=O)-OH], гетероциклічної групи, визначення для якої наведене вище, такої як N-морфолінільна група, амінокарбонільної групи, такої як NH₂(C=O)-, необов'язково заміщеної аміно-групи, такої як, бажано, аміно-група (NH₂-) або моно- або ди-алкіламіно-група, така як, бажано, диметиламіно-група.

Зокрема, приклади алкіл-заміщеної гетероарильної групи бажано включають: описаний вище гетероарил, який заміщений лінійним або розгалуженим, необов'язково заміщеним описаним вище алкілом, який містить 1 - 8, бажано 1 - 4, атомів вуглецю, такий як, зокрема, метилімідазоліл, такий як, зокрема, N-метилімідазоліл, метилбензімідазоліл, такий як, зокрема, N-метилбензімідазоліл, 5-метилбензімідазоліл, 4-трифторметилбензімідазоліл, 5-трифторметилбензімідазоліл, N-амінокарбонілметилбензімідазоліл, N-карбоксилметиламінокарбоніл, N-метилпіразоліл, 1(N),5-диметилпіразоліл, метилпіридиніл, такий як 2-метилпіридин-3-іл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-2-іл, 3-метилпіридин-3-іл, 3-метилпіридин-4-іл, 4-метилпіридин-2-іл, 5-метилпіридин-2-іл, 6-метилпіридин-2-іл тощо, диметилпіридиніл, такий як 3,5-диметилпіридин-2-іл, 4,6-диметилпіридин-3-іл, трифторметилпіридиніл, зокрема 3- або 4- трифторметилпіридин-2-іл, 6-трифторметилпіридин-3-іл, 3-гідроксиметилпіридин-2-іл, 5-метилпіримідин-2-іл тощо.

Приклади галоген-заміщеної гетероарильної групи бажано включають: описаний вище гетероарил, який заміщено 1-3, бажано 1 або 2 атомами галогенів, такими як, бажано, F і/або Cl, включаючи, зокрема, фторпіридиніл, такий як 3-фтор-піридин-2-іл, 4-фтор-піридин-2-іл, 5-фтор-піридин-2-іл, 6-фтор-піридин-2-іл, 3-хлор-піридин-2-іл, 4-хлор-піридин-2-іл, 5-хлор-піридин-2-іл, 6-хлор-піридин-2-іл, 2-фтор-піридин-3-іл, 4-фтор-піридин-3-іл, 5-фтор-піридин-3-іл, 6-фтор-піридин-3-іл, 2-хлор-піридин-3-іл, 4-хлор-піридин-3-іл, 5-хлор-піридин-3-іл, 6-хлор-піридин-3-іл, 2-фтор-піридин-4-іл, 3-фтор-піридин-4-іл, 5-фтор-піридин-4-іл, 6-фтор-піридин-4-іл, 2-хлор-піридин-4-іл, 3-хлор-піридин-4-іл, 5-хлор-піридин-4-іл, 6-хлор-піридин-4-іл, тощо, дифторпіридиніл, такий як 3,5-ди-фторпіридин-2-іл, фтор-хлор-піридиніл, такий як 3-хлор-5-фтор-піридин-2-іл тощо.

Приклади галоген- і алкіл-заміщеної гетероарильної групи бажано включають: описаний вище гетероарил, який заміщено 1-3 атомами галогенів, такими як, бажано, F і/або Cl, і 1-3 лінійними або розгалуженими, необов'язково заміщеними описаними вище алкільними залишками, такі як, зокрема, 3-фтор-6-метилпіридин-2-іл, 3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл.

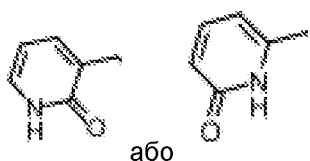
Кращі приклади заміщених гетероарильних груп включають:

метоксипіридиніл, такий як 3-, 4-, 5- або 6-метоксипіридин-2-іл, 2-, 4-, 5- або 6-метоксипіридин-3-іл, 2-, 3-, 5- або 6-метоксипіридин-4-іл, тощо, гідроксипіридиніл, такий як 3-, 4-, 5- або 6-гідроксипіридин-2-іл, 2-, 4-, 5- або 6-гідроксипіридин-3-іл, 2-, 3-, 5- або 6-гідроксипіридин-4-іл, тощо, оксо-піридиніл, такий як 6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл, 2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл тощо, амінопіридиніл, такий як 6-диметиламінопіридин-3-іл, амінокарбонілпіридиніл, такий як 6-амінокарбонілпіридин-3-іл, ціанопіридиніл, такий як 3-, 4-, 5- або 6-ціанопіридин-2-іл, 2-, 4-, 5- або 6-ціанопіридин-3-іл, 2-, 3-, 5- або 6-ціанопіридин-4-іл, тощо, а також 2-морфолін-4-іл-піридин-4-іл.

У випадку коли R⁴ є 1 - 3, бажано 1 або 2 однакових або різних замісників у біциклічній гетероарильній групі Het-2 відповідно до будь-якої зазначеної у даному тексті загальної формули, зазначені замісники в гетероарилі бажано обрані з поміж атома галогену, такого як бажано F і Cl, ціано-групи, необов'язково заміщеного алкілу, визначення для якого наведене вище, такого як бажано метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, галоген-заміщеного алкілу, такого як дифторметил або трифторметил, амінокарбоніл-заміщеного алкілу, такого як амінокарбонілметил, карбоксил-заміщеного алкілу, такого як карбоксилметил, необов'язково заміщеної алкокси-групи, такої як бажано метокси- і етокси-група, і карбоксильної групи [-(C=O)-OH]. Найбільш бажано, R⁴ означає 1 або 2 однакових або різних замісників, обраних з поміж F, Cl, ціано-групи, необов'язково заміщеного алкілу, такого як метил і трифторметил, амінокарбоніл-заміщеного алкілу, такого як амінокарбонілметил, карбоксил-заміщеного алкілу, такого як карбоксилметил, необов'язково заміщеної алкокси-групи, такої як метокси-група, і

карбоксильної групи $[-(C=O)-OH]$.

У випадку коли R^5 є 1 - 4, бажано 1 - 3, більш бажано 1 або 2 однакових або різних замісників у гетероарильній групі $SuCl$ відповідно до будь-яких зазначених у даному тексті загальних формул, зазначені замісники в гетероарилі бажано обрані з поміж атома галогену, такого як бажано F і Cl, ціано-групи, необов'язково заміщеного алкілу, визначення для якого наведене вище, такого як бажано метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, галоген-заміщеного алкілу, такого як дифторметил або трифторметил, гідрокси-заміщеного алкілу, такого як гідроксиметил, необов'язково заміщеної алкокси-групи, такої як бажано метокси- і етоксигрупа, оксо-групи $(=O)$, гетероциклільної групи, визначення для якої наведене вище, такий як N-морфолінільна група, амінокарбонільної групи, такої як $NH_2(C=O)-$, необов'язково заміщеної аміно-групи, такої як бажано аміно-група (NH_2) або моно- або ди-алкіламіно-група, така як бажано диметиламіно-група. Найбільш бажано, R^5 означає 1 або 2 однакових або різних замісників, обраних з поміж F, Cl, ціано-групи, необов'язково заміщеного алкілу, такого як метил, трифторметил і гідроксиметил, необов'язково заміщеної алкокси-групи, такої як метокси-група, оксо-групи $(=O)$, що формує, наприклад, оксо-заміщений гетероарил, що має загальну формулу



або

гетероциклільної групи, такої як N-морфолінільна група, амінокарбонільної групи, такої як $NH_2(C=O)-$, необов'язково заміщеної аміно-групи, такої як ди-алкіламіно-група, така як диметиламіно-група.

Необов'язково заміщений ацил у цьому випадку й нижче за текстом включає: форміл $(-CH(=O))$, необов'язково заміщений аліфатичний ацил (алканойл = алкіл- CO , де необов'язково заміщений алкіл має зазначене раніше для алкільної групи значення), необов'язково заміщений ароматичний ацил (аройл = арил- CO , де необов'язково заміщений арил має зазначене раніше для арильної групи значення), необов'язково заміщений гетероароматичний ацил (гетероаройл = гетероарил- CO , де необов'язково заміщений гетероарил має зазначене раніше для гетероарильної групи значення), або гетероциклічний ацил (гетероциклоїл = гетероцикліл- CO , де необов'язково заміщений гетероцикліл має зазначене раніше для гетероциклільної групи значення). Аліфатичний ацил = алканойл = алкіл- CO є кращим.

Необов'язково заміщена аміно-група відповідно до даного винаходу бажано включає: аміно-групу $(-NH_2)$, необов'язково заміщену моно- або диалкіламіно-групу (алкіл- NH , $(алкіл)_2N$), де "алкіл" має наведене вище визначення для необов'язково заміщеного алкілу. Також включені необов'язково заміщені моно- або диариламіно-, моно- або дигетероариламіно- і моно- або дигетероцикліламіно радикали або змішані необов'язково заміщені алкілариламіно-, алкілгетероариламіно- і алкілгетероцикліламіно- радикали, де можуть бути застосовані зазначені вище визначення для необов'язково заміщеного алкілу, арилу, гетероарилу й гетероцикліла. Згідно із даним винаходом, аміно-група включає також групу $-NH$.

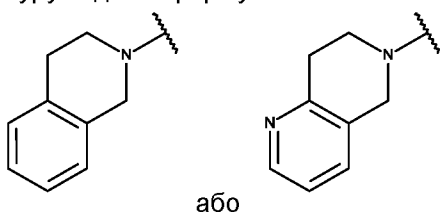
Необов'язково заміщена аміно-група бажано є необов'язково заміщену моно- або диалкіламіно-групу (алкіл- NH , $(алкіл)_2N$), зокрема з 1-8, бажано 1-6, більш бажано 1-3 атомами вуглецю, як зазначено вище. Найбільш бажаною необов'язково заміщеною аміно-групою є моно- або диметиламіно-група й моно- або етиламіно-група. Найкращою є аміно-група $(-NH_2)$ або $(-NH)$ і диметиламіно-група.

У контексті даного винаходу, необов'язково заміщений алкандиїл бажано є двовалентним лінійним або розгалуженим алкандиїльним радикалом, що містить 1 - 7, бажано 1-6, більш бажано 1-4 атомів вуглецю, який може необов'язково мати 1-3, бажано 1 або 2 замісника, обраних із групи, яка складається з атома галогену, гідрокси-групи, оксо-групи (яка формує карбонільну або ацильну групу) і аміно-групи, визначення яких наведено вище. Як кращі приклади можна вказати: метилен, етан-1,2-диїл, етан-1,1-диїл, пропан-1,3-диїл, пропан-1,1-диїл, пропан-1,2-диїл, пропан-2,2-диїл, бутан-1,4-диїл, бутан-1,2-диїл, бутан-1,3-диїл, бутан-2,3-диїл, бутан-1,1-диїл, бутан-2,2-диїл, бутан-3,3-диїл, пентан-1, 5-диїл тощо. Найбільш бажаним є метилен, етан-1,2-диїл, етан-1,1-диїл, пропан-1,3-диїл, пропан-2,2-диїл і бутан-2,2-диїл. Найкращими є метилен і етан-1,2-диїл.

Кращим заміщеним алкандиїльним радикалом є гідрокси-заміщений алкандиїл, такий як гідроксил-заміщений етандиїл, оксо-заміщений алкандиїл, такий як оксо-заміщений

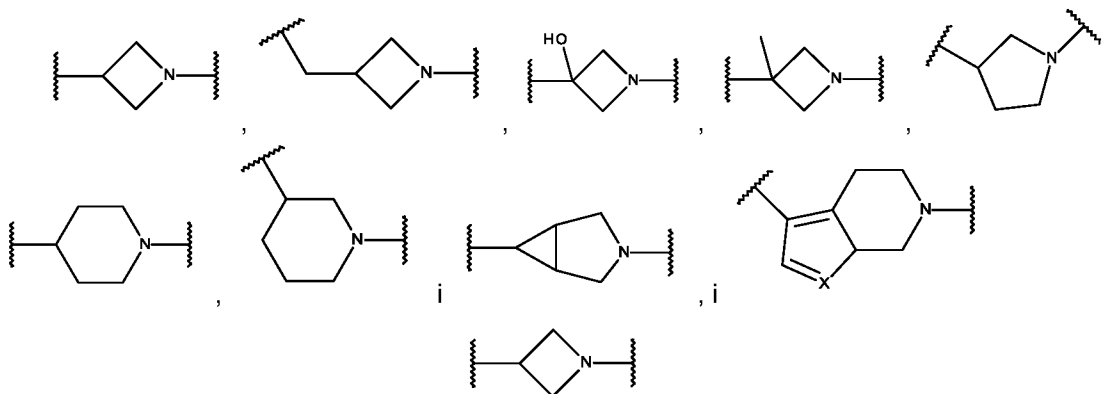
метиленовий або етандиїльний радикал, який формує карбонільну або ацильну (ацетильну) групу, галоген-заміщена алкандиїльна група, така як алкандиїльна група, заміщена одним або двома галогеновими атомами, обраними з поміж F і Cl, бажано 2, фтор-етандиїл, або алкандиїльна група, яка заміщена оксо- і аміно-групою, формуючи амінокарбонільну групу, таку як бажано група $[-(C=O)-NH-]$.

Згідно із даним винаходом, замісники R^1 і R^2 або відповідна група $-[CQ]_n$, де Q є C_1 - C_4 -алкілом, можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати необов'язково заміщений 6-членний цикл, який може необов'язково містити додаткові гетероатоми. R^1 і R^2 (або група $-[CQ]_n$, де Q є C_1 - C_4 -алкілом) можуть бажано разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формувати 5- або 6-членний цикл, який може містити додаткові гетероатоми, бажано один додатковий гетероатом, обраний з поміж N і O. Найбільш бажано, R^1 і R^2 (або група $-[CQ]_n$, де Q є C_1 - C_4 -алкілом) разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формує 6-членний цикл, який не містить додаткових гетероатомів, формуючи N-піперидинільний цикл або 6-членний цикл, який містить один додатковий гетероатом O, формуючи N-морфолінільний цикл. Зокрема, такий N-піперидинільний цикл може бути заміщений арилом або гетероарилом, визначення яких наведено вище, бажано фенілом або піперидинілом, формуючи біциклічну структуру згідно з формулами



або

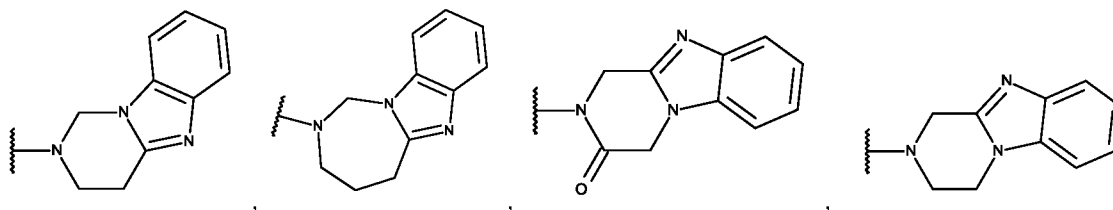
Згідно із даним винаходом, можливо також, що A^1 , якщо він є лінійною або розгалуженою алкандиїльною групою, визначення для якої наведене вище, і R^3 , коли він є необов'язково заміщеною алкільною групою, визначення для якої наведене вище, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 6-членний аліфатичний моно- або біциклічний цикл, який може бути заміщений 1 - 3 замісниками, визначення яких наведено вище, такими як наприклад замісники, що відповідають наведеним нижче формулам

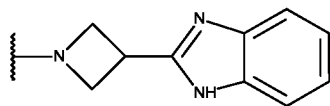


(де $x \in N, O$ або S , бажано S), де

є кращим.

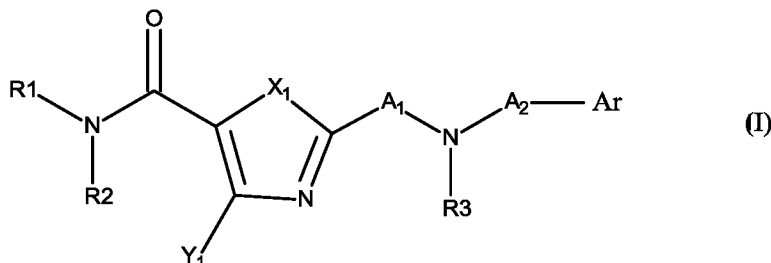
У контексті даного винаходу, можливо також, що R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 7-членний цикл, де опціональні замісники бажано обрані з поміж гетероарилу, визначення для якого наведене вище, і оксо-групи. Замісник у гетероарилі може також формувати конденсований цикл із 7-членним циклом, утвореним R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані. Приклади включають залишки, що відповідають наведеним нижче формулам:





i

В іншому аспекті, даний винахід стосується нових сполук, які мають загальну формулу (I)



де

5 R^1 і R^2 однакові або різні й незалежно обрані із групи, яка складається з наступних представників:

- атом водню,
- необов'язково заміщений алкіл,
- необов'язково заміщений арил,
- 10 - необов'язково заміщений гетероарил,
- необов'язково заміщений гетероциклі, або
- R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формують необов'язково заміщений 6-членний цикл, який необов'язково може містити додаткові гетероатоми;

X^1 є O або S,

15 Y^1 є атомом водню, необов'язково заміщеним алкілом або атомом галогену, бажано атом водню або C_1 - C_3 -алкіл, бажано атом водню або метил;

A^1 є необов'язково заміщеним алкандіїлом;

A^2 є

- необов'язково заміщеним алкандіїлом,

20 - прямим зв'язком, або

- сульфонільною групою ($-SO_2-$);

R^3 є

- атомом водню або

- необов'язково заміщеним алкілом; або

25 A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 6-членне моно- або біциклічне кільце; або

R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 7-членний цикл; і

Ar є

- 30 - необов'язково заміщеним арилом,

- необов'язково заміщеним моноциклічним гетероарилом, або

- необов'язково заміщеним біциклічним гетероарилом, який може бути сконденсований із циклом, утвореним R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані; або їх фармацевтично прийнятними солями.

35 Особливо бажано, щоб замісники в наведеній вище формулі (I) мали наступні значення:

R^1 і R^2 однакові або різні й незалежно обрані із групи, яка складається з наступних представників:

- атом водню,

- необов'язково заміщений алкіл, або

40 - R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формують необов'язково заміщений 6-членний цикл, який необов'язково може містити додаткові гетероатоми;

X^1 є O або S;

Y^1 є атомом водню або C_1 - C_3 -алкілом, таким як бажано атом водню або метил;

A^1 є необов'язково заміщеним алкандіїлом;

45 A^2 є

- необов'язково заміщений алкандіїлом, або

- прямим зв'язком;

R^3 є

- атомом водню або

- C_1 - C_3 -алкілом; або

5 A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-членний моноциклічний цикл; або

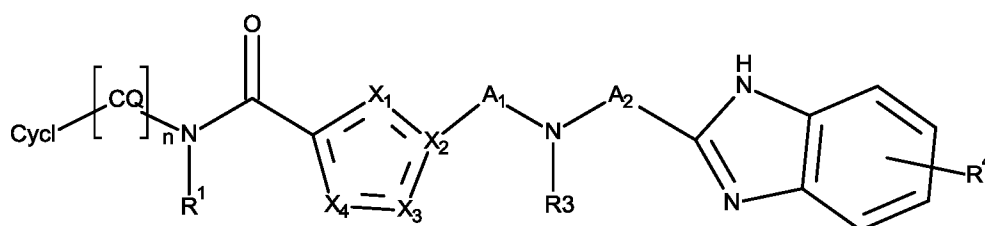
R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 7-членний цикл; і

Ar є необов'язково заміщеним біциклічним гетероарилом.

10 Кращі варіанти здійснення:

Варіант здійснення A-2:

Кращий варіант здійснення даного винаходу стосується нових сполук, які мають формулу (A-II)



(A-II)

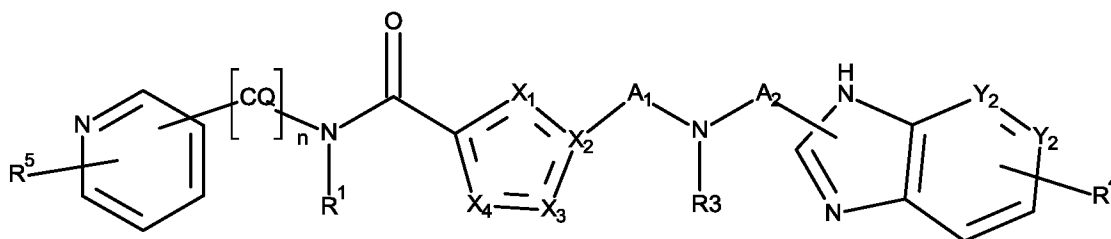
15 де $Cycl$, Q , R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^3 , A^1 , A^2 , R^4 і n мають значення, зазначені вище для формули (A-I); або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення A-3:

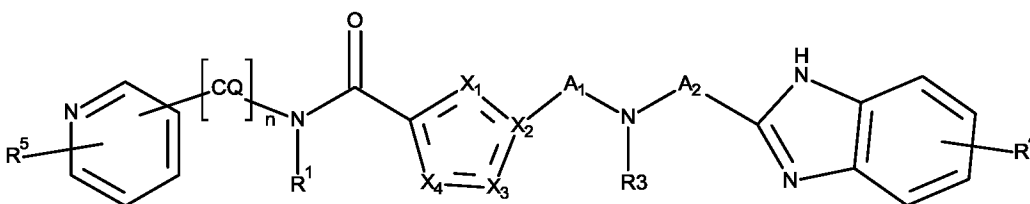
Більш кращий варіант здійснення даного винаходу стосується нових сполук, які мають формулу (A-I) і (A-II), опис яких наведено вище, де $Cycl$ є заміщеним або незаміщеним гетероарилом, визначення для якого наведено вище. Гетероарил може бути заміщений 1 - 4, бажано 1 - 3, більш бажано 1 або 2 замісниками R^5 , визначення яких наведено вище й нижче в контексті сполук, які мають загальні формули (A-IIIa) (A-IIIb), (A-IVa), (A-IVb), (A-IVc) і (A-IVd).

Варіанти здійснення A-3a і A-3b:

25 Кращий варіант здійснення даного винаходу стосується нових сполук, які мають формулу (A-I) і (A-II), опис яких наведено вище, де $Cycl$ є заміщеним або незаміщеним гетероарилом, який обраний із заміщеного або незаміщеного піридинілу, з формуванням сполук, які мають формулу (A-IIIa) або (A-IIIb), відповідно:



(A-IIIa)



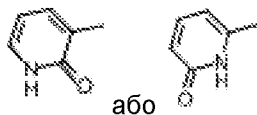
(A-IIIb)

30 де Q , R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^3 , A^1 , A^2 , Y^2 , R^4 і n мають значення, зазначені вище для формули

(A-I) або (A-II), і де

R^5 означає 1 - 4, бажано 1 - 3, більш бажано 1 або 2 необов'язкових замісників, які можуть бути незалежно обрані із групи, яка складається з наступних представників:

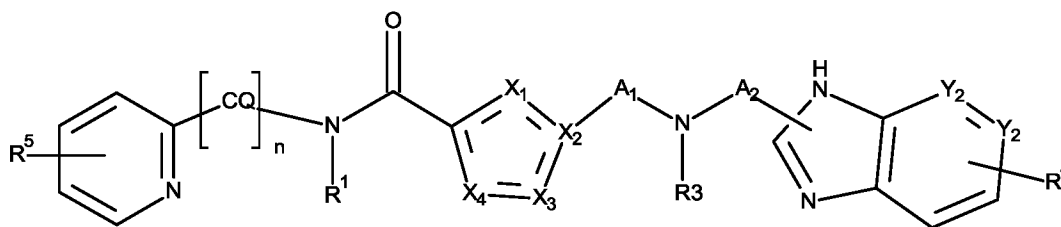
- атом галогену, бажано F і Cl,
- необов'язково заміщений алкіл, бажано метил, трифторметил, гідроксиметил,
- гідрокси-група,
- алкокси-група, бажано метокси-група,
- оксо-група ($=O$), що формує заміщену піридинільну групу, що має загальну формулу



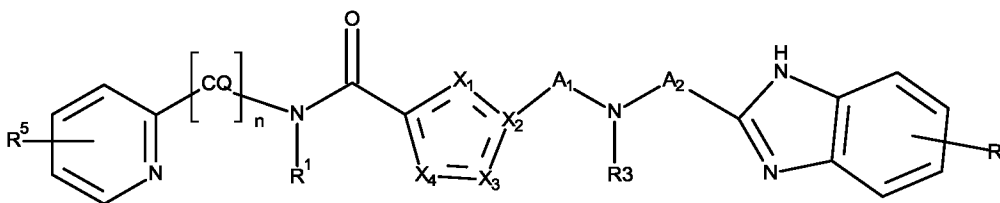
- аміно-група, така як $-NH_2$, моно- або диалкіламіно-група, бажано диалкіламіно-група,
- амінокарбонільна група, бажано $NH_2(C=O)-$,
- ціано-група, і
- гетероциклічна група, бажано морфолінільна група, або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіанти здійснення A-4a і A-4b:

Кращий варіант здійснення даного винаходу стосується нових сполук, які мають формулу (A-IVa) і (A-IVb):



(A-IVa)



(A-IVb)

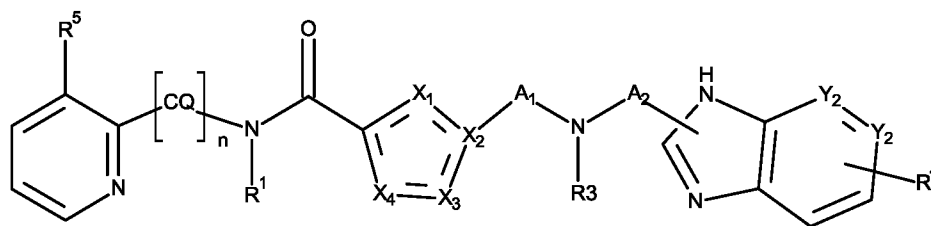
- де Q, R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^3 , A^1 , A^2 , Y^2 , R^4 і n мають значення, зазначені вище для формули (A-I), (A-II) або (A-IIIa) і (A-IIIb), і де

R^5 має значення, зазначене вище для формули (A-IIIa) і (A-IIIb), відповідно; або їх фармацевтично прийнятних солей.

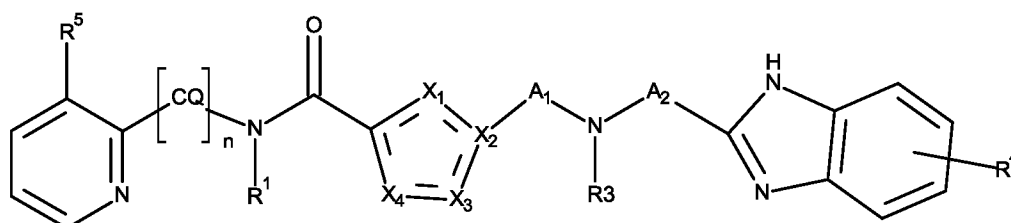
- Особливо бажано, у будь-яких сполуках, що мають загальні формули (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) або (A-IVb) R^5 означає 1 - 3, більш бажано 1 або 2 замісника, ще краще 1 замісник, які можуть незалежно мати зазначені вище значення.

Варіанти здійснення A-4c і A-4d:

Кращий варіант здійснення даного винаходу стосується нових сполук, які мають формули (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) або (A-IVb), де R^5 означає 1 замісник, формуючи сполуки, які мають формулу (A-IVc) і (A-IVd), відповідно:



(A-IVc)



(A-IVd)

де Q, R¹, X¹, X², X³, X⁴, R³, A¹, A², Y², R⁴ і n мають значення, зазначені вище для формули (A-I), (A-II), (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) і (A-IVb), і де

5 R⁵ має значення, зазначене вище для формули (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) і (A-IVb), відповідно; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Бажано, у кожному з перерахованих вище варіантів здійснення один або більше замісників R⁵ незалежно обрані із групи, яка складається з наступних представників:

- атом галогену, бажано F і Cl,
- 10 - необов'язково заміщений алкіл, бажано метил, трифторметил, гідроксиметил,
- гідрокси-група, і
- алкокси-група, бажано метокси-група.

Бажано, у кожному з перерахованих вище варіантів здійснення один або більше замісників R⁵ незалежно обрані із групи, яка складається з наступних представників:

- 15 - атом галогену, бажано F і Cl, і
- необов'язково заміщений алкіл, бажано метил, трифторметил, гідроксиметил.

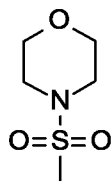
Ще краще, у кожному з перерахованих вище варіантів здійснення один або більше замісників R⁵ незалежно обрані із групи, яка складається з наступних представників:

- атом галогену, бажано F і Cl, найкраще F.

20 Варіант здійснення A-5:

Кращий варіант здійснення даного винаходу стосується нових сполук, які мають формулу (A-I) і (A-II), опис яких наведено вище, де Сусл є заміщеним арилом, визначення для якого наведене вище, який заміщено 1 - 3, бажано 1 або 2 замісниками, обраними із групи, яка складається з наступних представників:

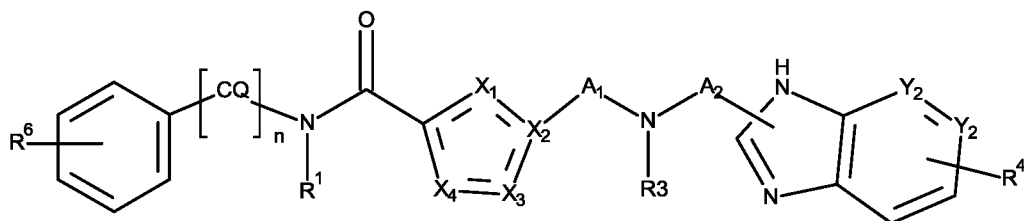
- 25 - гідрокси-група,
- атом галогену, бажано F і Cl, бажано F,
- ціано-група,
- необов'язково заміщений алкіл,
- необов'язково заміщена аміно-група, така як (-NH₂) або моно- або диалкіламіно-група,
- 30 бажано диметиламіно-група,
- необов'язково заміщений ацил,
- необов'язково заміщена алкокси-група, бажано метокси-, ди-фторметокси- і трифторметокси-група,
- необов'язково заміщена арилокси-група,
- 35 - необов'язково заміщена гетероциклілокси-група,
- необов'язково заміщений арил, і
- необов'язково заміщений гетероцикліл, бажано необов'язково заміщений піролініл, морфолініл і піперазиніл,
- необов'язково заміщена сульфонільна група, така як бажано гетероцикліл-заміщений сульфоніл, що бажано має загальну формулу
- 40



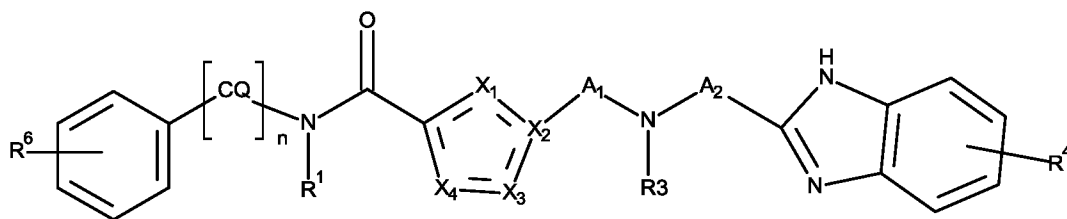
такими як, бажано, 1 - 3, бажано 1 або 2 замісника R^6 , визначення для якого наведене вище й нижче в контексті сполук, які мають кожну із загальних формул (A-Va) і (A-Vb); або їх фармацевтично прийнятних солей.

5 Варіанти здійснення A-5a і A-5b:

Кращий варіант здійснення даного винаходу стосується нових сполук, які мають формулу (A-I) і (A-II), опис яких наведено вище, де Сусл є заміщеним арилом, обраним із заміщеного фенілу, формуючи сполуки, які мають формулу (A-Va) або (A-Vb), відповідно:



(A-Va)

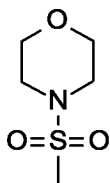


(A-Vb)

10 де Q, R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^3 , A^1 , A^2 , Y^2 , R^4 і n мають значення, зазначені вище для формули (A-I) і (A-II), і де

R^6 має зазначене вище значення, і зокрема означає 1 - 3, бажано 1 або 2 замісника, більш бажано 1 замісник, обраний із групи, яка складається з наступних представників:

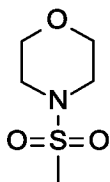
- 15 - гідрокси-група,
- атом галогену, бажано F і Cl, бажано F,
- ціано-група,
- необов'язково заміщений алкіл,
- необов'язково заміщена аміно-група, така як (-NH₂) або моно- або диалкіламіно-група,
- 20 бажано диметиламіно-група,
- необов'язково заміщений ацил,
- необов'язково заміщена алкокси-група, бажано метокси-, ди-фторметокси- і трифторметокси-група,
- необов'язково заміщена арилокси-група,
- 25 - необов'язково заміщена гетероциклокси-група,
- необов'язково заміщений арил, і
- необов'язково заміщений гетероцикліл, бажано необов'язково заміщений піролініл, морфолініл і піперазиніл,
- 30 - необов'язково заміщена сульфонільна група, така як, бажано, гетероцикліл-заміщений сульфоніл, що бажано має загальну формулу



або їх фармацевтично прийнятих солей.

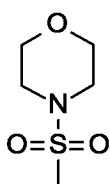
Бажано, R^6 означає 1 або 2 замісника, бажано R^6 означає 1 замісник, обраний із групи, яка складається з наступних представників:

- 5 - гідрокси-група,
- атом галогену, бажано F і Cl, бажано F,
- ціано-група,
- необов'язково заміщений алкіл,
- необов'язково заміщена аміно-група, така як (-NH₂) або моно- або диалкіламіно-група,
- 10 бажано диметиламіно-група,
- необов'язково заміщена алкокси-група, бажано метокси-, ди-фторметокси- і трифторметокси-група,
- необов'язково заміщений гетероцикліл, бажано необов'язково заміщений піролініл, морфолініл і піперазиніл, і
- 15 - необов'язково заміщена сульфонільна група, така як бажано гетероцикліл-заміщений сульфоніл, що бажано має загальну формулу



Ще краще, R^6 означає 1 замісник, обраний із групи, яка складається з наступних представників:

- 20 - атом галогену, бажано F і Cl, бажано F,
- ціано-група,
- необов'язково заміщена аміно-група, така як (-NH₂) або моно- або диалкіламіно-група, бажано диметиламіно-група,
- необов'язково заміщена алкокси-група, бажано метокси-, ди-фторметокси- і
- 25 трифторметокси-група,
- необов'язково заміщений гетероцикліл, бажано необов'язково заміщений піролініл, морфолініл і піперазиніл, і
- необов'язково заміщена сульфонільна група, така як, бажано, гетероцикліл-заміщений сульфоніл, що бажано має загальну формулу



Інші Варіанти здійснення А-6:

Кращі варіанти здійснення даного винаходу стосуються нових сполук за кожним із зазначених вище варіантів здійснення або таких, що мають будь-як загальні формули (A-I), (A-II), (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa), (A-IVb), (A-IVc), (A-IVd), (A-Va) і (A-Vb), опис яких наведено вище, або

їх фармацевтично прийнятих солей, де

варіант здійснення (A-6a):

$X^1 \in N$

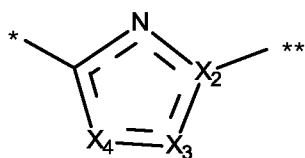
і де присутні один або два додаткові гетероатома x (X^2 , X^3 , X^4), і де

$X^2 \in C$ або N ;

$X^3 \in C$, N , S або O ; і

$X^4 \in C$ або N ,

формуючи групу



де * указує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, і ** указує точку зв'язування з A¹-групою;

5 за умови, що у випадку двох додаткових гетероатомів обидва вони є N або один є N, і один (за винятком X²) є O;

і де X³ і X⁴, коли вони означають C або N, можуть нести додатковий замісник, такий як, бажано, атом водню (X⁴ = C) або замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу.

Варіант здійснення (A-6b):

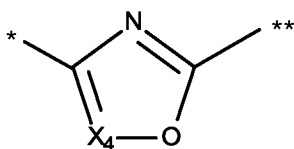
10 X¹ є N,

X² є C і

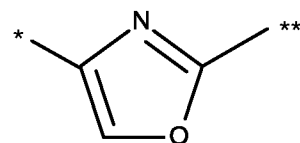
X³ є O; і

X⁴ є C або N,

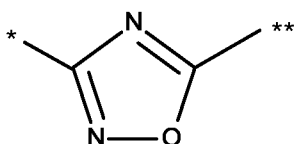
формуючи групу



15 таку як, бажано, група



(Варіант здійснення (A-6b-1)
або групу



20 (Варіант здійснення (A-6b-2)

де * указує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, і ** указує точку зв'язування з A¹-групою; і де

25 X⁴ (, який є C або N) може нести додатковий замісник, такий як, бажано, атом водню (X⁴ = C) або замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу.

Варіант здійснення (A-6c):

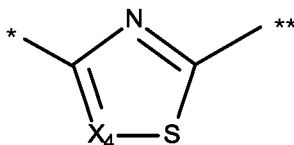
30 X¹ є N,

X² є C і

X³ є S; і

X⁴ є C або N, бажано C,

формуючи групу



де * указує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, і ** указує точку зв'язування з A¹-

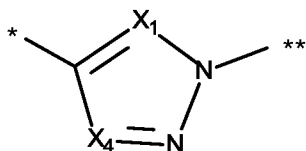
групою;

і де

X^4 може нести додатковий замісник, такий як, бажано, атом водню ($X^4 = C$) або замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу.

5 Варіант здійснення (A-6d):

X^2 і X^3 обидва можуть бути N,
формуючи групу



10 де * указує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, і ** указує точку зв'язування з A^1 -групою; і де

X^1 і $X^4 \in C$;

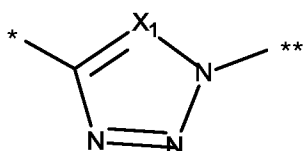
і де X^1 і/або X^4 незалежно можуть нести атом водню або додатковий замісник, такий як, бажано, замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу.

Варіант здійснення (A-6e):

15 $X^1 \in C$, і

X^2, X^3 і $X^4 \in N$,

формуючи групу



20 де * указує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, і ** указує точку зв'язування з A^1 -групою; і де

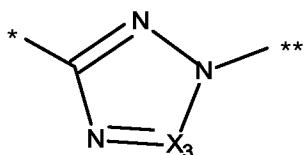
X^1 може нести атом водню або додатковий замісник, такий як, бажано, замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу.

Варіант здійснення (A-6f):

25 X^1, X^2 і $X^4 \in N$, і

$X^3 \in C$,

формуючи групу



30 де * указує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, і ** указує точку зв'язування з A^1 -групою; і де

X^3 може нести атом водню або додатковий замісник, такий як, бажано, замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу.

Варіант здійснення (A-6g):

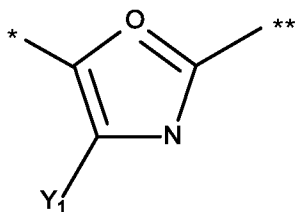
35 $X^1 \in O$,

$X^2 \in C$,

$X^3 \in N$, і

$X^4 \in C$,

формуючи групу



де

Y¹ означає

-атом водню або

-необов'язковий замісник для X⁴; і

* указує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, і ** указує точку зв'язування з A¹-групою;

Варіант здійснення (A-6h):

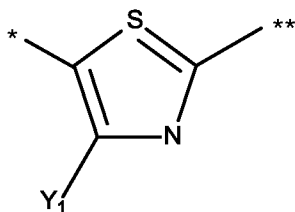
X¹ є S,

X² є C,

X³ є N, і

X⁴ є C,

формуючи групу



де

Y¹ означає

-атом водню або

-необов'язковий замісник для X⁴; і

* указує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, і ** указує точку зв'язування з A¹-групою;

Найбільш бажано, у будь-яких описаних в даному тексті варіантах здійсненнях, необов'язкові додаткові замісники в X¹, X³ і X⁴ позначені також як Y¹ або відповідають описаному в даному тексті замісникові Y¹ і обираються із групи, яка складається з

-атома галогену, бажано Cl і F, більш бажано Cl, і

-необов'язково заміщеного алкілу, такого як лінійний або розгалужений C₁-C₃-алкіл, який може бути заміщено 1 - 3 атомами галогену або метиленовою групою; такі як бажано метильна група, ізопропільна група, CF₃-група або метилен-заміщена етильна група

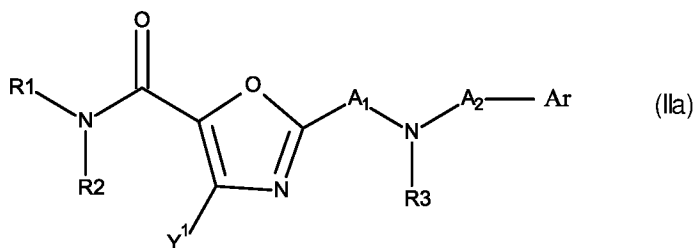


, де * указує місце приєднання.

Ще кращі варіанти здійснення, засновані на описаних вище варіантах здійснення A-6g і A-6h:

Кращий варіант здійснення 2a:

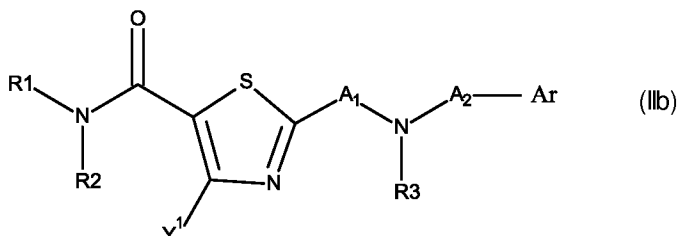
Кращий варіант здійснення даного винаходу стосується нових сполук відповідно до описаного вище варіанта здійснення A-6g і наведеної вище формули (I), де x є O, формуючи сполуки, які мають формулу (IIa):



де R^1 , R^2 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають зазначені вище значення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Додатковий варіант здійснення 2b:

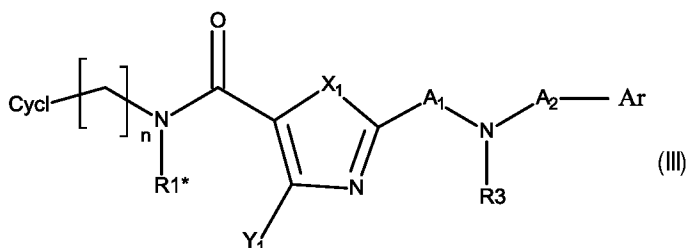
Кращий варіант здійснення даного винаходу стосується нових сполук відповідно до описаного вище варіанта здійснення A-6h і наведеної вище формули (I), де $x \in S$, формуючи сполуки, які мають формулу (Ib):



де R^1 , R^2 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначені вище для формули (I) і в контексті будь-яких з описаних у даному винаході варіантів здійснення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Додатковий варіант здійснення 3:

Кращий варіант здійснення даного винаходу стосується кожної із сполук, описаних вище для варіанта здійснення A-6g і A-6h, варіанта здійснення 2a і варіанта здійснення 2b, де щонайменше один з R^1 і R^2 є лінійною алкільною групою, визначення якої дано вище, яка заміщена циклічною групою "Cycl", позначеної R^{2*} ; формуючи сполуки, які мають формулу (III):



де "Cycl" обраний з

- необов'язково заміщеного арилу, визначення для якого наведене вище,
- необов'язково заміщеного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, і
- необов'язково заміщеного гетероциклілу, визначення для якого наведене вище,

бажано необов'язково заміщеного арилу або гетероарилу, визначення для якого наведене вище;

$n \in$ цілим числом від 1 до 8, бажано від 1 до 4, бажано від 1 до 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; і

інші з поміж R^1 або R^2 (позначається як R^{1*}) обрані з

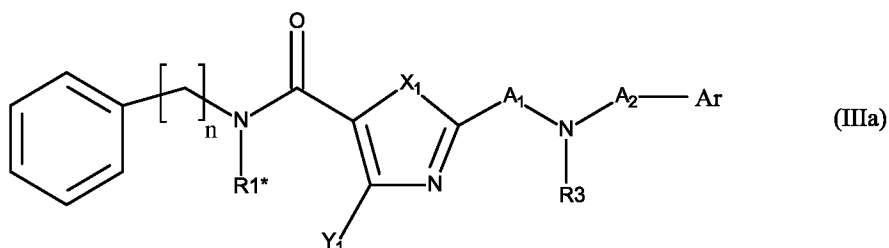
- атома водню,
- необов'язково заміщеного алкілу, визначення для якого наведене вище,

бажано атома водню й необов'язково заміщеного алкілу, визначення для якого наведене вище; і

X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначені вище для формули (I) і в контексті будь-яких з описаних у даному винаході варіантів здійснення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 3a:

Інший кращий варіант здійснення (3a) даного винаходу стосується сполук, описаних у даному тексті як варіант здійснення A-6g і A-6h, варіант здійснення 2a, варіант здійснення 2b і варіант здійснення 3, і особливо сполук, які мають наведену вище формулу (III), де щонайменше один з R^1 і R^2 є лінійною алкільною групою, визначення для якої наведене вище, яка заміщена циклічною групою "Cycl", позначеної як R^{2*} ; яка обрана з поміж необов'язково заміщеного арилу, визначення якого наведене вище, такого як, зокрема, необов'язково заміщена фенільна група, формуючи сполуки, які мають формулу (IIIa)



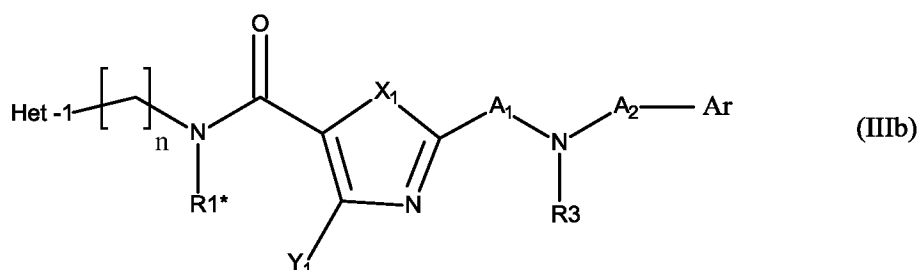
де n є цілим числом від 1 до 8, бажано від 1 до 4, бажано від 1 до 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; і фенільний цикл може необов'язково бути заміщеним 1 - 3, бажано 1 або 2, бажано 1 замісником, визначення для якого наведене вище, бажано замісники у фенільному циклі обрані з поміж атома галогену й гідрокси-групи; і

інші з R¹ або R² (позначене як R¹*) мають зазначене вище значення, зокрема як описано для формули (I) і в контексті описаного вище варіанта здійснення 3; і

X¹, Y¹, R³, A¹, A² і Ar мають значення, зазначені вище для формули (I) і в контексті кожного з описаних у даному тексті варіантів здійснення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 3b:

Інший кращий варіант здійснення (3b) даного винаходу стосується сполук, описаних у даному тексті як варіант здійснення A-6g і A-6h, варіант здійснення 2a, варіант здійснення 2b, варіант здійснення 3 і варіант здійснення 3a, і зокрема сполук, які мають наведену вище формулу (III), де щонайменше один з R¹ і R² є лінійною алкільною групою, визначення для якої наведене вище, яка заміщена циклічною групою "Cycl", який є необов'язково заміщеною гетероциклічною групою, визначення для якої наведене вище, "Het-1", формуючи сполуки, які мають формулу (IIIb)



де Het-1 обраний з поміж

- необов'язково заміщеного, необов'язково конденсованого 6-членного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, або

- необов'язково заміщеного 5- або 6-членного аліфатичного гетероцикліла, бажано 6-членного аліфатичного гетероцикліла, визначення для якого наведене вище,

де Het-1 група містить 1 або 2 однакових або різних гетероатомів, обраних з поміж N, O і S, бажано обраних з поміж N і O, більш бажано N; і

Het-1 група може нести від 1 до 3, бажано 1 або 2, бажано 1 замісник, визначення для якого наведене вище, бажано обраний з атома галогену, ціано-групи, необов'язково заміщеного алкілу, визначення для якого наведене вище, необов'язково заміщеної алкокси-групи, гідроксильної групи (-OH), оксо-групи(=O), карбоксильної групи [-(C=O)-OH], гетероциклільної групи, визначення для якої наведене вище, амінокарбонільної групи, необов'язково заміщеної аміно-групи;

n є цілим числом від 1 до 8, бажано від 1 до 4, бажано від 1 до 3, наприклад 1, 2 або 3, краще 1; і

інші з R¹ або R² (позначені як R¹*) мають зазначене вище значення, зокрема зазначені для формули (I) і в контексті описаного вище варіанта здійснення 3, і

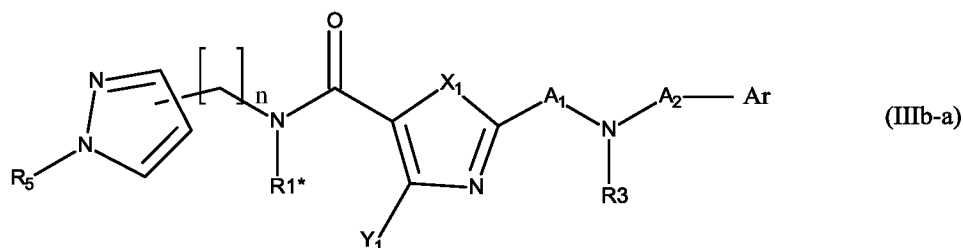
X¹, Y¹, R³, A¹, A² і Ar мають значення, зазначені вище для формули (I) і в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення;

або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 3b-a:

Інший кращий варіант здійснення (3b-a) даного винаходу стосується сполук згідно з варіантом здійснення 3b і наведеною вище формулою (IIIb), де Het-1 обраний з необов'язково

заміщеного 5-членного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, бажано необов'язково заміщеного піразоліла, формуючи, наприклад, сполуки, які мають формулу (IIIb-a)



де R^5 є атом водню або алкілом, визначення для якого наведене вище, бажано C_1 - C_3 -алкілом,

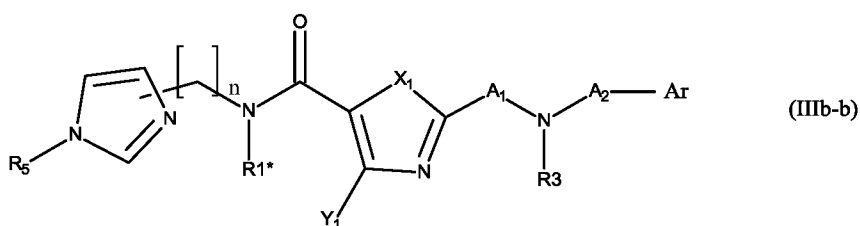
n є цілим числом від 1 до 8, бажано від 1 до 4, бажано від 1 до 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; і

інші з R^1 або R^2 (позначені як $R^{1'}$) мають зазначене вище значення, зокрема описане для формули (I) і описане в контексті наведеного вище варіанта здійснення 3 і 3b, і де піразолільний цикл може нести 1 або 2 додаткових замісників, визначення яких наведено вище; і

X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначене вище для формули (I) і в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 3b-b:

Інший кращий варіант здійснення (3b-b) даного винаходу стосується сполук згідно з варіантом здійснення 3b і наведеною вище формулою (IIIb), де Het-1 обраний з необов'язково заміщеного 5-членного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, бажано необов'язково заміщеного імідазолілу, формуючи, наприклад, сполуки, які мають формулу (IIIb-b)



де R^4 є атомом водню або алкілом, визначення для якого наведене вище, бажано C_1 - C_3 -алкілом,

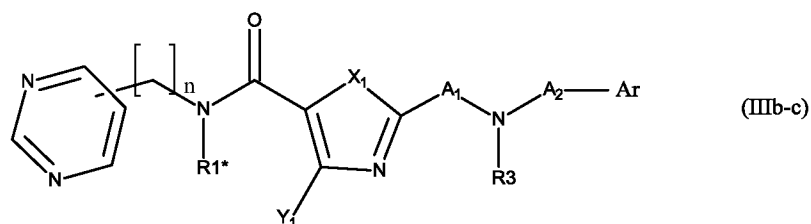
n є цілим числом від 1 до 8, бажано від 1 до 4, бажано від 1 до 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; і

інші з R^1 або R^2 (позначені як $R^{1'}$) мають зазначене вище значення, зокрема описані для формули (I) і описані вище в контексті варіанта здійснення 3 і 3b, і де імідазолільний цикл може нести 1 або 2 додаткових замісників, визначення для яких наведено вище; і

X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначене вище для формули (I) і в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 3b-c:

Інший кращий варіант здійснення (3b-c) даного винаходу стосується сполук згідно з варіантом здійснення 3b і наведеною вище формулою (IIIb), де Het-1 обраний з необов'язково заміщеного 6-членного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, бажано необов'язково заміщеного піримідинілу, формуючи, наприклад, сполуки, які мають формулу (IIIb-c)

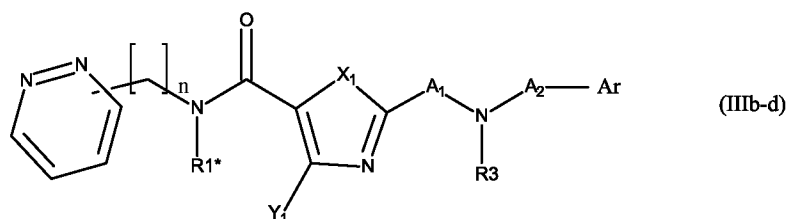


де n є цілим числом від 1 до 8, бажано від 1 до 4, бажано від 1 до 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; і інші з R^1 або R^2 (позначені як R^{1*}) мають зазначене вище значення, зокрема описане для формули (I) і описане вище в контексті варіанта здійснення 3 і 3b, і де піримідинільний цикл може нести від 1 до 3, бажано 1 або 2 додаткових замісників, визначення яким наведено вище; і

X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначене вище для формули (I) і в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 3b-d:

Інший кращий варіант здійснення (3b-d) даного винаходу стосується сполук згідно з варіантом здійснення 3b і наведеною вище формулою (IIIb), де Het-1 обраний з необов'язково заміщеного 6-членного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, бажано необов'язково заміщеного піридазиніла, формуючи, наприклад, сполуки, які мають формулу (IIIb-d)

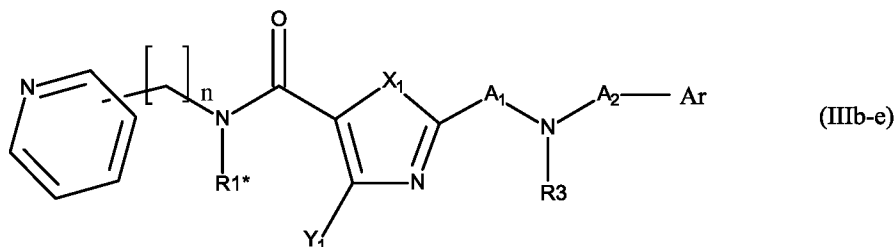


де n є цілим числом від 1 до 8, бажано від 1 до 4, бажано від 1 до 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; і інші з R^1 або R^2 (позначені як R^{1*}) мають зазначене вище значення, зокрема описане для формули (I) і описане вище в контексті варіанта здійснення 3 і 3b, і де піридазинільний цикл може нести від 1 до 3, бажано 1 або 2 додаткових замісників, визначення яким наведено вище; і

X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначене вище для формули (I) і в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 3b-e:

Інший з кращих варіантів здійснення (3b-e) даного винаходу стосується сполук згідно з варіантом здійснення 3b і наведеною вище формулою (IIIb), де Het-1 обраний з необов'язково заміщеного 6-членного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, бажано необов'язково заміщеного піридиніла, формуючи, наприклад, сполуки, які мають формулу (IIIb-e)



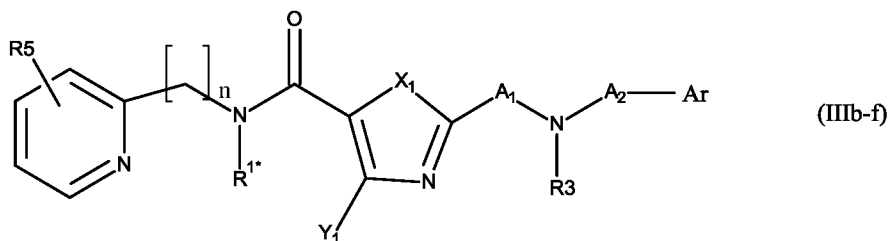
де n є цілим числом від 1 до 8, бажано від 1 до 4, бажано від 1 до 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; а інші з R^1 або R^2 (позначені як R^{1*}) мають зазначене вище значення, зокрема описане для формули (I) і описане вище в контексті варіанта здійснення 3 і 3b, і де піридинільний цикл може нести від 1 до 3, бажано 1 або 2 додаткових замісників, визначення яким наведено вище; і

X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначене вище для формули (I) і в контексті будь-

яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 3b-f:

Інший з кращих варіантів здійснення (3b-f) даного винаходу стосується сполук згідно з варіантом здійснення 3b і наведеною вище формулою (IIIb), де Het-1 обраний із заміщеного піридиніла, формуючи сполуки, які мають формулу (IIIb-f)



де n є цілим числом від 1 до 8, бажано від 1 до 4, бажано від 1 до 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; і інші з R^1 або R^2 (позначені як R^{1*}) мають зазначене вище значення, зокрема описане для формули (I) і описане вище в контексті варіанта здійснення 3 і 3b, і

де R^5 означає 1 - 4, бажано 1 - 3, бажано 1 або 2, більш бажано 1 опціональний замісник, який може незалежно бути обраний з наступної групи:

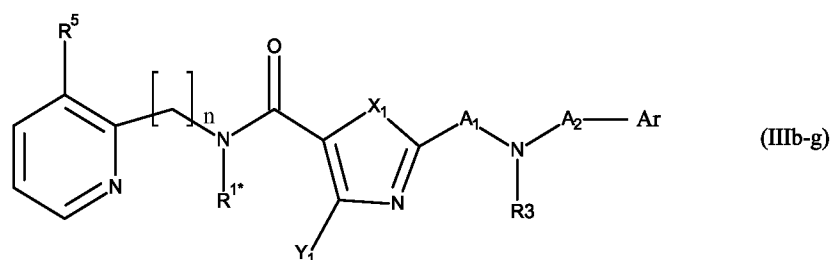
- атом водню,
 - атом галогену, бажано Cl або F, більш бажано F,
 - необов'язково заміщений алкіл, бажано C_1 - C_3 -алкіл, такий як бажано метил або трифторметил,
 - гідрокси-група, і
 - алкокси-група, бажано метокси-група;
- більш бажано, R^5 означає 1 - 3, бажано 1 або 2, більш бажано 1 замісник, який може незалежно бути обраний з наступної групи:

- атом водню,
- атом галогену, бажано Cl або F, більш бажано F, і
- необов'язково заміщений алкіл, бажано C_1 - C_3 -алкіл, такий як бажано метил або трифторметил; і

X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначене вище для формули (I) і в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 3b-g:

Інший з кращих варіантів здійснення (3b-g) даного винаходу стосується сполук згідно з варіантом здійснення 3b і наведеною вище формулою (IIIb), зокрема згідно з варіантом здійснення 3b-f і формулі (IIIb-f), формуючи сполуки, які мають формулу (IIIb-g)



де n , інші з R^1 або R^2 (позначені як R^{1*}) мають значення, зазначені для варіанта здійснення 3b-f, і де R^5 обраний з наступної групи:

- атом галогену, бажано Cl або F, більш бажано F,
 - необов'язково заміщений алкіл, бажано C_1 - C_3 -алкіл, такий як, бажано, метил або трифторметил
 - гідрокси-група,
 - алкокси-група, бажано метокси-група;
- більш бажано, R^5 обраний з
- атома галогену, бажано Cl або F, більш бажано F, і
 - C_1 - C_3 -алкілу, такого як бажано метил або трифторметил; і

X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначене вище для формули (I) і в кожному з описаних у даному тексті варіантів здійснення, зокрема описані вище в контексті варіанта

здійснення (IIIb-f);

або їх фармацевтично прийнятних солей.

Особливо бажано, у сполуках, що мають формулу (A-I) і (I), а також тих, що відповідають варіантам здійснення A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 і A-6a - A-6h, а також варіантам здійснення 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f і 3b-g, щонайменше один з R^1 і R^2 є лінійною, розгалуженою або циклічною алкільною групою, заміщеною циклічною групою "Cycl". Така лінійна, розгалужена або циклічна алкільна група є лінійною або розгалуженою алкільною групою $-[CQ]_n-$, де Q = H або C_1 - C_4 -алкіл, який заміщений зазначеною циклічною групою "Cycl". Зокрема, коли один з R^1 і R^2 є розгалуженою алкільною групою $-[CQ]_n-$, де Q = C_1 - C_4 -алкіл, є можливим і бажаним, щоб алкільна група Q утворювала циклічний алкільний залишок у формі циклу, сконденсованого із циклічною групою "Cycl". Відповідно, зазначений "лінійний, розгалужений або циклічний алкільний залишок (який заміщений циклічною групою "Cycl") обраний з наступних представників:

- необов'язково заміщена лінійна або розгалужена алкандиїльна група, визначення для якої наведене вище, яка бажано обрана з наступних:

- метилен,

- етан-1,2-диїл,

- етан-1,1-диїл,

- пропан-1,3-диїл,

- пропан-1,1-диїл,

- пропан-1,2-диїл, і

- пропан-2,2-диїл; або

- (особливо коли Q є C_1 - C_4 -алкілом), необов'язково заміщена циклоалкільна група, визначення для якої наведене вище, яка бажано обрана з

- циклопропану й

- циклогексану;

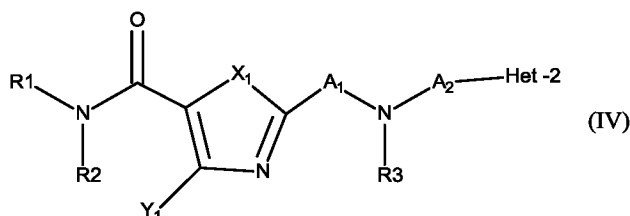
яка в кращому варіанті здійснення може бажано формувати конденсований біциклічний цикл, де Cycl є Het-1 групою, обраною з 6-членного гетероарилу, визначення для якого наведене вище.

Кращим є необов'язково заміщений лінійний або розгалужений алкандиїльний залишок, визначення для якого наведене вище. Ще краще, такий необов'язково заміщений алкандиїльний залишок обраний із групи, яка складається з метилену, етан-1,2-диїла, етан-1,1-диїла й пропан-2,2-диїла; більш бажано метилену або етан-1,2-диїла; найкращим є метилен.

У кожному із зазначених вище варіантів здійснення A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 і A-6a - A-6h, і варіантів здійснення 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f і 3b-g, інші з R^1 або R^2 , позначені як R^1 , X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 і Ag, можуть мати значення, зазначені для формули (A-I) або (I) і в контексті кожного з описаних у даному тексті варіантів здійснення, зокрема описаних вище в контексті варіанта здійснення 2, і описаних нижче 4, 4a, 4b, 4c і 4d.

Додатковий варіант здійснення 4:

Додатковий варіант здійснення даного винаходу стосується кожної із сполук, визначення яких наведено вище, таких як, зокрема, сполуки відповідно до варіанту здійснення A-6g і A-6h, та інших варіантів здійснення на їхній основі, де Ag є необов'язково заміщений моно- або біциклічний гетероарил, визначення для якого наведене вище, "Het-2", формуючи сполуки, які мають формулу (IV)



де Het-2 обраний з

- необов'язково заміщеного 5- або 6-членного моноциклічного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, і

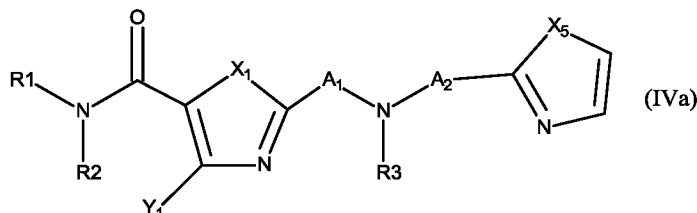
- необов'язково заміщеного біциклічного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, який може сконденсований із циклом, утвореним R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого

вони приєднані;

або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 4a:

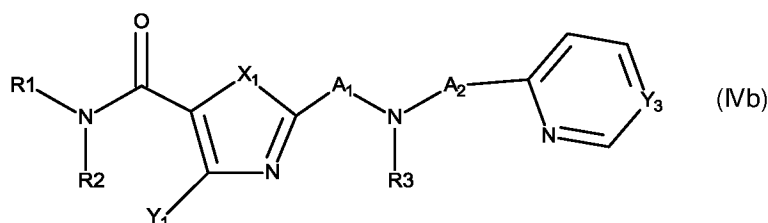
Інший варіант здійснення (4a) стосується описаних у даному тексті сполук, таких як, зокрема, сполуки відповідно до варіанту здійснення A-6g і A-6h та інших варіантів здійснення на їх основі, і зокрема сполук, які мають наведену вище формулу (IV), де Ar є необов'язково заміщеним моно- або біциклічним гетероарилом "Het-2", обраним з необов'язково заміщеного 5-членного моноциклічного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, формуючи, наприклад, сполуки, які мають формулу (IVa)



де X^5 є S або N- R^7 , де R^7 має значення, зазначене вище для R^5 , зокрема для R^5 у варіантах здійснення 3b-a і 3b-b, і де 5-членний гетероарильний цикл Het-2 може нести від 1 до 3 додаткових замісників, бажано 1 або 2 додаткових замісників, більш бажано 1 додатковий замісник, визначення для якого наведене вище; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 4b:

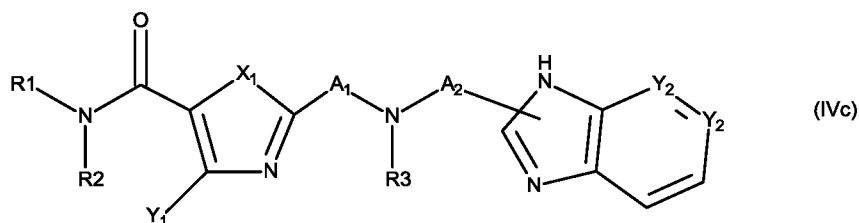
Інший варіант здійснення (4b) стосується описаних у даному тексті сполук, таких як, зокрема, сполуки відповідно до варіанту здійснення A-6g і A-6h, та інших варіантів здійснення на їх основі, і зокрема сполук, які мають наведену вище формулу (IV), де Ar є необов'язково заміщеним моно- або біциклічним гетероарилом "Het-2", обраний з необов'язково заміщеного 6-членного моноциклічного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, формуючи, наприклад, сполуки, які мають формулу (IVb)



де Y^3 є C або N, і де 6-членний гетероарильний цикл в Het-2 може нести від 1 до 3 замісників, бажано 1 або 2 замісника, більш бажано 1 замісник, з описаних вище; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 4c:

Інший варіант здійснення (4c) стосується описаних у даному тексті сполук, таких як, зокрема, сполуки відповідно до варіанту здійснення A-6g і A-6h, та інших варіантів здійснення на їх основі, і зокрема сполук, які мають наведену вище формулу (IV), де Ar є необов'язково заміщеним моно- або біциклічним гетероарилом "Het-2", обраним з необов'язково заміщеного біциклічного гетероарилу, визначення для якого наведене вище, формуючи, наприклад, сполуки, які мають формулу (IVc)



де

- обидва Y^2 є C або

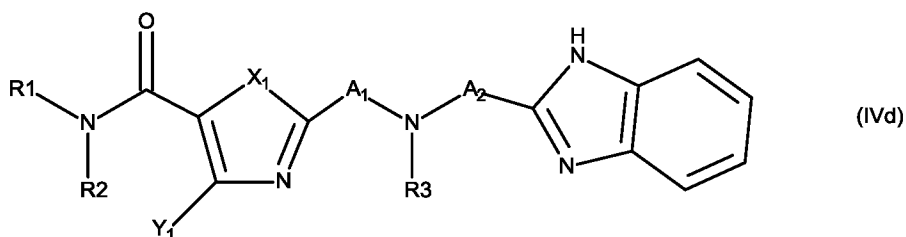
- один Y^2 є N, і один Y^2 є C, і

де біциклічний гетероарильний цикл Het-2 може нести від 1 до 3 замісників, бажано 1 або 2

замісника, більш бажано 1 замісник, з описаних вище, і де необов'язково заміщений біциклічний гетероарильний цикл в Het-2 може бути сконденсований із циклом, утвореним R³ і A² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Варіант здійснення 4d:

Інший варіант здійснення (4d) стосується описаних у даному тексті сполук, таких як, зокрема, сполуки відповідно до варіанту здійснення A-6g і A-6h, та інших варіантів здійснення на їх основі, і зокрема сполук, які мають наведену вище формулу (IV) і (IVc), де Ar є необов'язково заміщеним моно- або біциклічним гетероарилом "Het-2", обраним з необов'язково заміщеного біциклічного гетероарила, обраного з бензimidazолілу, визначення для якого наведене вище, формуючи сполуки, які мають формулу (IVd)



де бензimidazолільний цикл в Het-2 може нести від 1 до 3 замісників, бажано 1 або 2 замісника, ще краще 1 замісник, з описаних вище, і

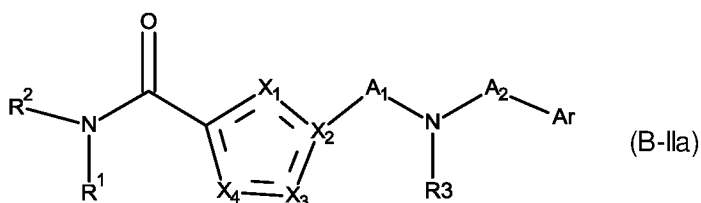
де бензimidazолільний цикл в Het-2 може бути сконденсованим із циклом, утвореним R³ і A² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані; або їх фармацевтично прийнятних солей.

У кожному із зазначених вище варіантів здійснення 4, 4a, 4b, 4c і 4d, інші замісники R¹, R², X¹, Y¹, R³, A¹ і A² можуть мати значення, зазначене вище для формули (I) і в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення, зокрема як зазначено для формули (I) і в контексті описаного вище варіанта здійснення 2, і описаних вище варіантів здійснення 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f і 3b-g.

Додаткові Варіанти здійснення:

Додатковий варіант здійснення B-2a:

Найкращий варіант здійснення (B-2a) стосується сполук, які мають загальну формулу (B-IIa)



де присутні 1 - 3 гетероатома x (X¹, X², X³ і/або X⁴), де X¹ - X⁴ можуть бути однаковими або різними й незалежно обраними із групи, яка складається з C, N, S і O. Бажано у формулі (B-IIa) присутні 1 - 3 гетероатома X, де

X¹ є C, N, S або O;

X² є C або N;

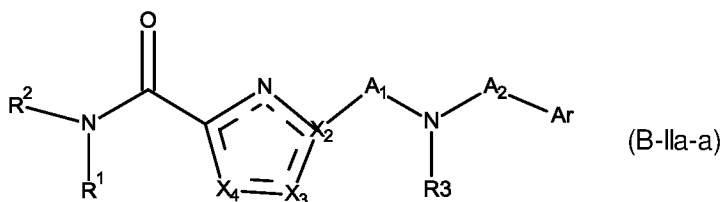
X³ є C, N, S або O; і

X⁴ є C, N, S або O, бажано X⁴ є C, N або S,

і де X¹, X³ і X⁴, які є C або N, можуть мати додатковий замісник.

Варіант здійснення B-2a-a:

Інший з кращих варіантів здійснення (B-2a-a) стосується сполук, які мають представлену вище формулу (B-IIa), де X¹ є N, формуючи сполуки, які мають загальну формулу (B-IIa-a)



де присутні один або два додаткові гетероатома $\times$ (X^2 , X^3 , X^4), і де

X^2 є C або N;

X^3 є C, N, S або O; і

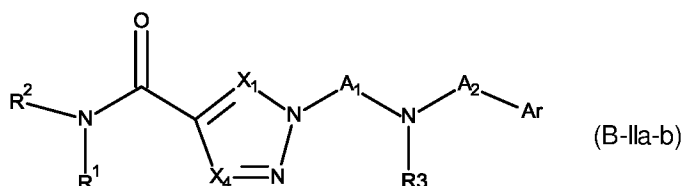
X^4 є C або N;

- 5 за умови, що у випадку двох додаткових гетероатомів обидва є N, або один є N, і один (за винятком X^2) є O; і

де X^3 і X^4 , які є C або N, можуть нести додатковий замісник, такий як, бажано, атом водню або замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу.

Варіант здійснення B-2a-b:

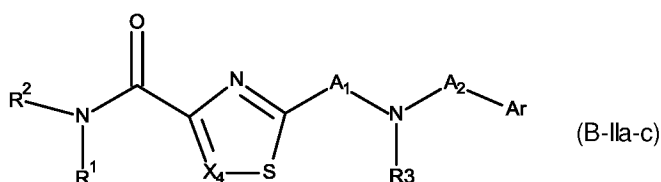
- 10 Інший з кращих варіантів здійснення (B-2a-b) стосується сполук, які мають представлену вище формулу (B-IIa), де X^2 і X^3 обидва є N, формуючи сполуки, які мають загальну формулу (B-IIa-b)



- 15 де X^1 і X^4 є C; і де X^1 і/або X^4 можуть нести атом водню або додатковий замісник, такі як, бажано, замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу.

Варіант здійснення B-2a-c:

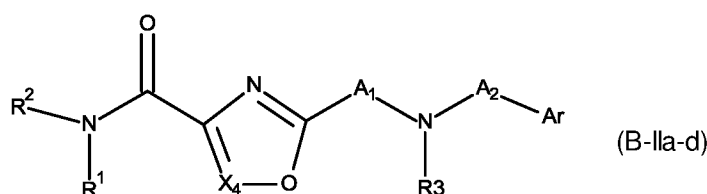
Інший з кращих варіантів здійснення (B-2a-c) стосується сполук, які мають представлену вище формулу (B-IIa) або (B-IIa-a), де X^1 є N, X^2 є C, і X^3 є S, формуючи сполуки, які мають загальну формулу (B-IIa-c)



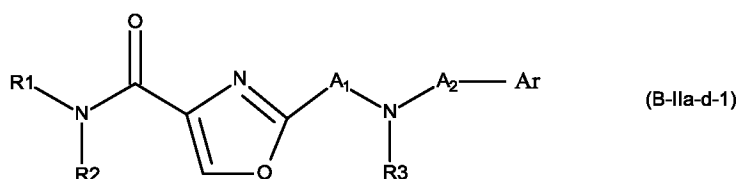
- 20 де X^4 є C або N, бажано C, які можуть нести додатковий замісник, такий як, бажано, атом водню або замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу.

Варіант здійснення B-2a-d:

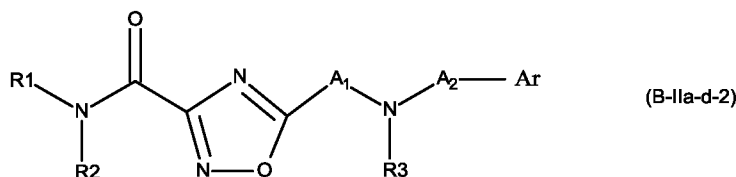
- 25 Інший з кращих варіантів здійснення (B-2a-d) стосується сполук, які мають зображену вище формулу (B-IIa) або (B-IIa-a), де X^1 є N, X^2 є C, і X^3 є O, формуючи сполуки, які мають загальну формулу (IIa-d)



- 30 де X^4 є C або N, які можуть нести додатковий замісник, такий як, бажано, атом водню або замісник з описаних вище для заміщеного гетероарилу; формуючи сполуки, які мають формулу (B-IIa-d-1)



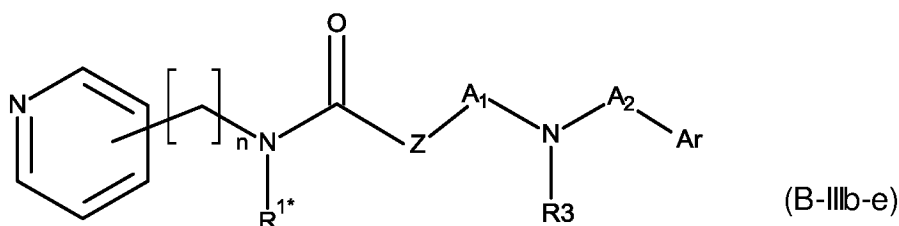
де X^4 , який є C, може нести атом водню або додатковий замісник, і є кращим; або формуючи сполуки, які мають формулу (B-IIa-d-2)



де X^4 , який є N, може мати додатковий замісник.

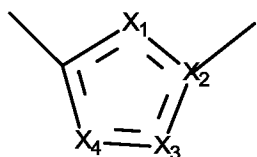
Варіант здійснення B-3b-e:

Інший з кращих варіантів здійснення (B-3b-e) даного винаходу стосується сполук, які мають формулу (B-IIIb-e)



де n є цілим числом від 1 до 8, бажано 1 - 4, бажано 1 - 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; і інші з R^1 або R^2 (позначені як R^{1*}) мають значення, зазначені в описані вище варіантах здійснення, зокрема зазначені для формули (I), і де піридинільний цикл може нести від 1 до 3, бажано 1 або 2 додаткових замісників, визначення яким наведене вище, і

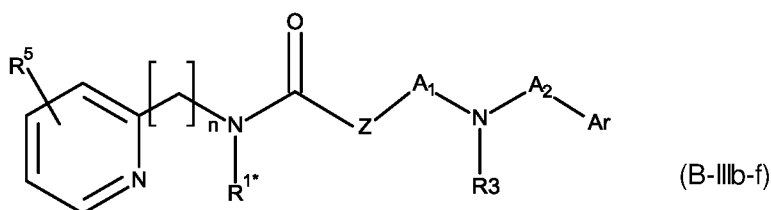
R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначені в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення, і де Z означає гетероциклічний 5-членний цикл згідно з формулою (A-I)



і має значення, зазначені у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g і A-6h, бажано зазначені для формули (A-I) і у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Варіант здійснення B-3b-f:

Інший з кращих варіантів здійснення (B-3b-f) даного винаходу стосується сполук, які мають формулу (B-IIIb-f)



де n є цілим числом від 1 до 8, бажано 1 - 4, бажано 1 - 3, наприклад 1, 2 або 3, більш бажано 1; та інші R^1 або R^2 (позначені як R^{1*}) мають значення, зазначені в описаних вище варіантах здійснення, зокрема зазначені для формули (I), і

де R^5 означає 1 - 4, бажано 1 - 3, бажано 1 або 2, більш бажано 1 опціональних замісників, які можуть незалежно бути обрані з поміж наступних представників:

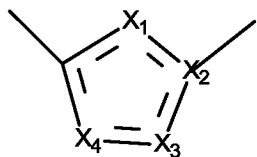
- атом галогену, бажано Cl або F, більш бажано F,
- необов'язково заміщений алкіл, бажано C_1 - C_3 -алкіл, такий як, бажано, метил або трифторметил

- гідрокси-група,
- алкокси-група, бажано метокси-група;

бажано, R^5 обраний з поміж

- атома галогену, бажано Cl або F, більш бажано F, і

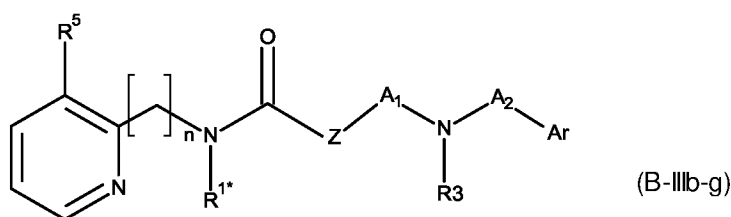
- C₁-C₃-алкілу, такого як, бажано, метил або трифторметил; і
R³, A¹, A² і Ar мають значення, зазначені в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення, і де Z означає гетероциклічний 5-членний цикл згідно з формулою (A-I)



і має значення, зазначені у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g і A-6h, бажано зазначені для формули (A-I) і у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Варіант здійснення B-3b-g:

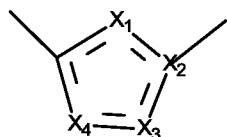
Інший з кращих варіантів здійснення (B-3b-g) даного винаходу стосується сполук, які мають формулу (B-IIIb-g)



де n та інші з R¹ або R² (позначені як R^{1*}) мають значення, зазначені для варіанта здійснення B-3b-f, і де R⁵ обраний з наступних представників:

- атом галогену, бажано Cl або F, більш бажано F,
- необов'язково заміщений алкіл, бажано C₁-C₃-алкіл, такий як, бажано, метил або трифторметил,
- гідрокси-група,
- алкокси-група, бажано метокси-група;
- більш бажано, R⁵ обраний з поміж
- атома галогену, бажано Cl або F, більш бажано F, і
- C₁-C₃-алкілу, такого як, бажано, метил або трифторметил; і

R³, A¹, A² і Ar мають значення, зазначені в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення, і де Z означає гетероциклічний 5-членний цикл згідно з формулою (A-I)



і має значення, зазначені у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g і A-6h, бажано зазначені для формули (A-I) і у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Ще краще щоб у сполуках, які мають формулу (A-I) і відповідають варіантам здійснення A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 і A-6a - A-6h, і варіантам здійснення B-3b-e, B-3b-f і B-3b-g, щонайменше один з R¹ і R² є лінійною, розгалуженою або циклічною алкільною групою, заміщеною циклічною групою "Cycl", включаючи групу-[CQ]_n, де Q є H або C₁-C₄-алкілом, що й результуючий алкільний залишок є

- необов'язково заміщеною лінійною або розгалуженою алкандиїльною групою, визначення якій наведено вище, яка бажано обрана з поміж наступних:
- метилен,
- етан-1,2-диїл,
- етан-1,1-диїл,
- пропан-1,3-диїл,
- пропан-1,1-диїл,
- пропан-1,2-диїл, і

- пропан-2,2-диїл; або
 - (зокрема, коли Q є C₁-C₄-алкілом) необов'язково заміщена циклоалкільна група, визначення для якої наведено вище, яка бажано обрана з

- 5
 - циклопропану й
 - циклогексану;

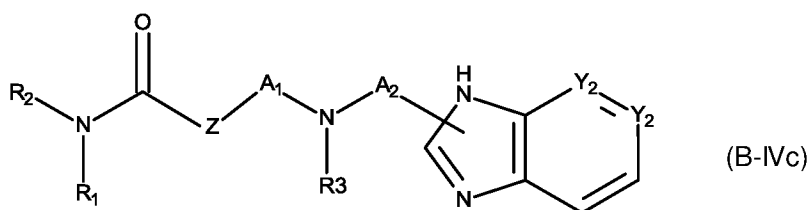
яка в кращому варіанті здійснення може бажано формувати конденсований біциклічний цикл із Сусл, який є 6-членним гетероарилом, визначення для якого наведено вище.

Кращим є необов'язково заміщений алкандиїльний залишок, визначення для якого наведено вище. Ще більш бажано, щоб такий необов'язково заміщений алкандиїльний залишок
 10 був обраний із групи, яка складається з метилену, етан-1,2-диїлу, етан-1,1-диїлу й пропан-2,2-диїлу; більш бажано метилену або етан-1,2-диїлу; найкращим є метилен.

У кожному із зазначених вище варіантів здійснення B-3b-e, B-3b-f і B-3b-g, інші з R¹ або R², позначені як R^{1*}, Z, R³, A¹, A² і Ag можуть мати значення, зазначені в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення.

15 Варіант здійснення B-4c:

Інший з кращих варіантів здійснення (B-4c) стосується описаних у даному тексті сполук і зокрема сполук, які мають формулу (B-IVc)



де

- 20
 - обидва Y² є C або
 - один Y² є N, і один Y² є C, і

де біциклічний гетероарильний цикл може нести від 1 до 3 замісників, бажано 1 або 2 замісника, більш бажано 1 замісник, з описаних вище (наприклад як зазначено вище для R⁴), і де необов'язково заміщений біциклічний гетероарильний цикл може бути сконденсований із
 25 циклом, утвореним R³ і A² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані.

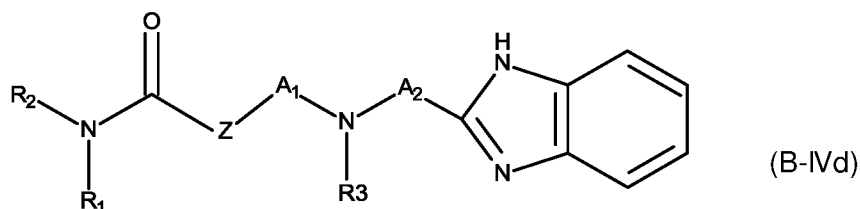
Z означає гетероциклічний 5-членний цикл, як описано для формули (A-I)



і має значення, зазначені у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g і A-6h, бажано зазначені для формули (A-I) і у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

30 Варіант здійснення B-4d:

Інший з кращих варіантів здійснення (B-4d) стосується описаних у даному тексті сполук і, зокрема, описаних вище сполук (B-IVc), де необов'язково заміщений біциклічний гетероарил є бензimidazолілом, визначення для якого наведено вище, формуючи сполуки, які мають
 35 формулу (B-IVd)



де бензimidazолільний цикл може нести від 1 до 3 замісників, бажано 1 або 2 замісника, більш бажано 1 замісник, з поміж описаних вище (наприклад як описано вище для R⁴), і де бензimidazолільний цикл може бути сконденсований із циклом, утвореним R³ і A² разом

з атомом азоту, до якого вони приєднані, і

Z означає гетероциклічний 5-членний цикл, як описано для формули (A-I)



і має значення, зазначені у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g і A-6h, бажано зазначені для формули (A-I) і у варіантах здійснення A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

У кожному із зазначених вище варіантів здійснення B-4c і B-4d, інші замісники R^1 , R^2 , Z, R^3 , A^1 і A^2 можуть мати значення, зазначені в контексті будь-яких з описаних у даному тексті варіантів здійснення, зокрема в контексті описаних вище варіантів здійснення B-2a, B-2a-a, B-2a-b, B-2a-c і B-2a-d, а також B-3b-e, B-3b-f і B-3b-g.

Особливо бажано, щоб у сполуках запропонованих даним винаходом, таких як, зокрема, сполуки, які відповідають формулам (A-I) і (I), і в описаних вище варіантах здійснення A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 і A-6a - A-6h, і варіантах здійснення 2, 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f, 3b-g і 4, 4a, 4b, 4c і 4d, а також B-2a, B-2a-a, B-2a-b, B-2a-c, B-2a-d, B-3b-e, B-3b-f, B-3b-g, B-4c і B-4d, кожний A^1 і A^2 є необов'язково заміщеним алкандиїлом, визначення для якого наведене вище, і вони однакові або різні й незалежно обрані з необов'язково заміщеного

- метилену й

- етан-1,2-диїлу, або

- A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 6-членне моно- або біциклічне кільце, бажано 4- або 6-членне моно- або біциклічне кільце, більш краще 4-членне кільце, визначення для якого наведене вище.

Більш бажано:

- A^1 і A^2 однакові і є метиленом,

- A^1 і A^2 однакові і є етан-1,2-диїлом,

- A^1 є метиленом, і A^2 є етан-1,2-диїлом,

- A^1 є етан-1,2-диїлом, і A^2 є метиленом,

- A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 6-членне аліфатичне моно- або біциклічне кільце, бажано 4-членне кільце, і A^2 є метилен, або

- A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 6-членне аліфатичне моно- або біциклічне кільце, бажано 4-членне кільце, і A^2 є етан-1,2-диїл; більш бажано

- A^1 і A^2 однакові і є етан-1,2-диїлом,

- A^1 є етан-1,2-диїлом, і A^2 є метиленом або

- A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-членний моноциклічний цикл, і A^2 є етан-1,2-диїлом; ще більш бажано

- A^1 і A^2 однакові і є етан-1,2-диїлом, або

- A^1 є етан-1,2-диїлом, і A^2 є метиленом.

У кращому варіанті сполук запропонованих даним винаходом, окремі замісники мають наступні значення в кожному випадку:

1. а) X^1 є O, X^3 є N, і X^2 і X^4 є C, і/або

б) X^1 є N, X^3 є O, і X^2 і X^4 є C, і/або

с) X^1 є N, X^3 є S, і X^2 і X^4 є C, і/або

д) X^2 і X^4 є N, і один з X^1 і X^3 є N, а, що залишився є C, і/або

е) X^1 і X^4 є N, X^2 є C, і X^3 є O;

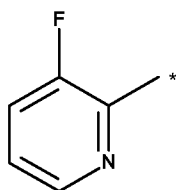
найбільш бажаним є гетероциклічний 5-членний цикл, обраний з оксазолілу, тіазолілу, піразолілу, триазолу, оксадіазолілу, а також ізооксазолілу та ізотіазолілу, як описано у варіантах здійснення A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g і A-6h.

2. Y^1 є атомом водню, необов'язково заміщеним алкілом, визначення для якого наведене вище, бажано C_1 , C_2 або C_3 -алкілом, визначення для якого наведене вище, більш бажано метилом.

3. n дорівнює 1,

4. Q є H,

5. Сусл є групою, яка має загальну формулу



, де * указує місце приєднання.

6. Один з R^1 і R^2 позначений як R^{1*} і є атомом водню, і один з R^1 або R^2 позначений як R^{2*} і обраний з атома водню й необов'язково заміщеного алкілу, визначення для якого наведене вище, бажано арил-заміщеного алкілу й гетероарил-заміщеного алкілу, де арильний і гетероарильний замісник кожний може нести від 1 до 3 замісників, значення яких наведено вище. Найбільш бажаним є випадок, коли щонайменше один з R^1 або R^2 , який позначений як R^{2*} , є необов'язково заміщеним арилом-метилом або необов'язково заміщеним гетероарилом-метилом, найкраще є необов'язково заміщеним гетероарилом-метилом і заміщеним фенілом.

7. A^1 і A^2 є необов'язково заміщеним алкандиїлом, і вони однакові або різні й незалежно обрані з поміж наступних варіантів:

- A^1 і A^2 однакові і є метиленом,
- A^1 і A^2 однакові і є етан-1,2-диїлом,
- A^1 є метиленом, і A^2 є етан-1,2-диїлом,

- A^1 є етан-1,2-диїлом, і A^2 є метиленом,
 - A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-членний моноциклічний цикл, і A^2 є метиленом, або
 - A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-членний моноциклічний цикл, і A^2 є етан-1,2-диїлом.

Найбільш бажаним є випадок, коли A^1 є метиленом або етан-1,2-диїлом, і A^2 є етан-1,2-диїлом, або коли A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-членний моноциклічний цикл, і A^2 є етан-1,2-диїлом.

8. R^3 є атом водню або необов'язково заміщеним алкілом, визначення для якого наведене вище, або A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-членний моноциклічний цикл, бажано атом водню.

9. Ar може бути Het-1, визначення для якого наведене вище, і бажано є необов'язково заміщеним моно- або біциклічним гетероарилом, визначення для якого наведене вище, бажано необов'язково заміщеним бензимидазолілом, визначення для якого наведене вище.

У ще кращому варіанті здійснення, R^1 і R^2 різні, при цьому один з них є атомом водню, а інший є необов'язково заміщеним алкілом. Більш бажано, один з R^1 і R^2 є атомом водню, а інший є алкільним залишком, який заміщений

- необов'язково заміщеною арильною групою, визначення для якої наведене вище, бажано необов'язково заміщеною фенільною групою, визначення для якої наведене вище, або
 - необов'язково заміщеною гетероарильною групою, визначення для якої наведене вище,
 бажано

- необов'язково заміщеною піридинільною групою,
- необов'язково заміщеною піридазинільною групою,
- необов'язково заміщеною піримідинільною групою,
- необов'язково заміщеною піразолільною групою,
- необов'язково заміщеною імідазолільною групою.

Ще більш бажано, один з R^1 і R^2 є атомом водню, а інший є алкільним залишком, який заміщений

- необов'язково заміщеною фенільною групою,
- необов'язково заміщеною піридинільною групою,
- необов'язково заміщеною піридазинільною групою,
- необов'язково заміщеною піримідинільною групою,

Ще більш бажано, один з R^1 і R^2 є атомом водню, а інший є алкільним залишком, який заміщений

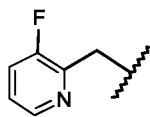
- необов'язково заміщеною фенільною групою, бажано заміщеною фенільною групою, визначення для якої наведене вище, або

- необов'язково заміщеною піридинільною групою,

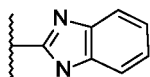
де необов'язково заміщена піридинільна група як замісник для алкільного залишку в одному

з R^1 і R^2 є найбільш бажаною.

Краще, коли обрана галоген-заміщена піридинільна група, така як, зокрема, піридинільна група, заміщена одним фторним замісником, таким як, зокрема, група, яка має формулу

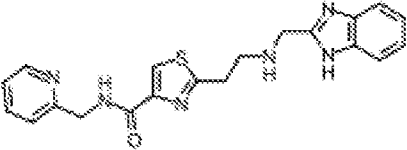
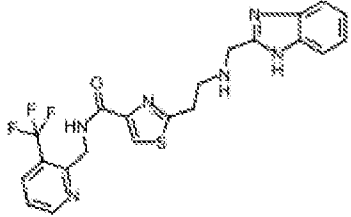
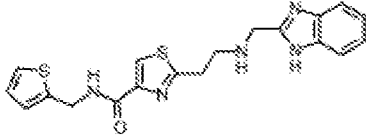
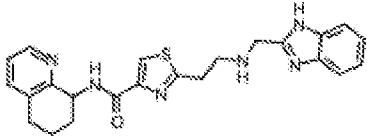
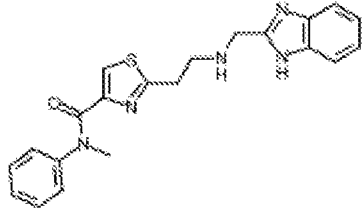
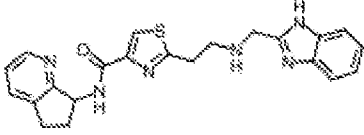
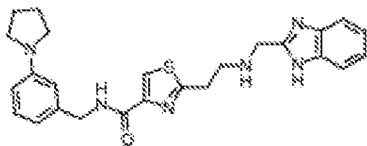
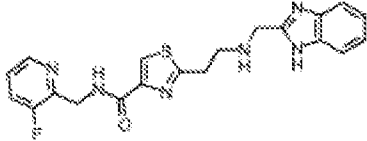
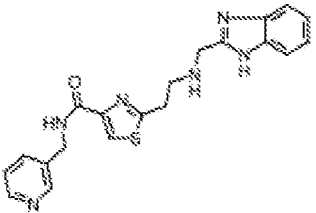
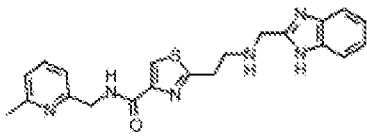
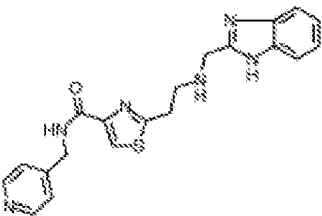
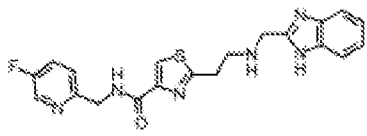


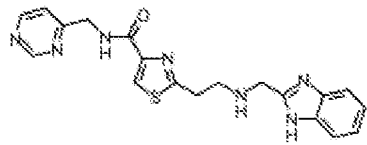
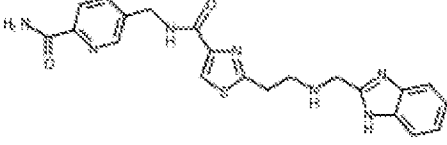
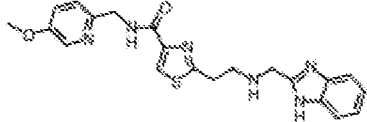
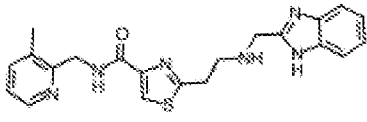
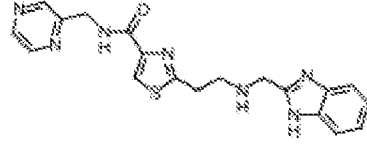
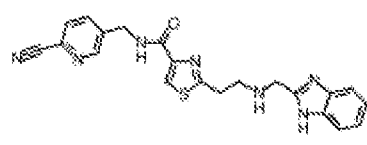
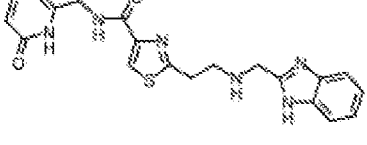
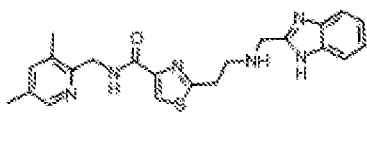
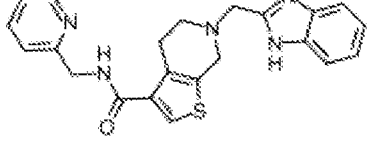
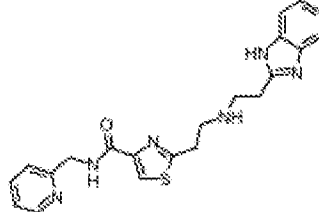
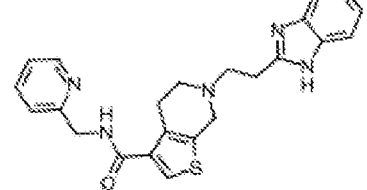
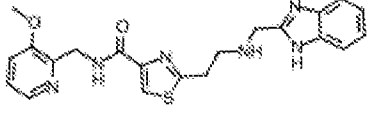
- 5 Ще краще, коли в описаних варіантах здійснення A_g є біциклічним гетероарилом, таким як, зокрема, бензімідазол, зокрема бензімідазол-2-іл, який має формулу

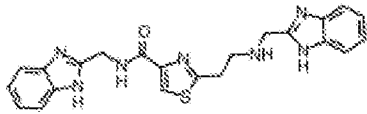
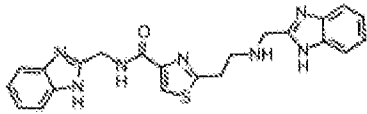
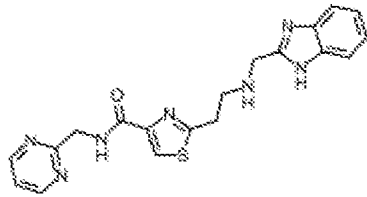
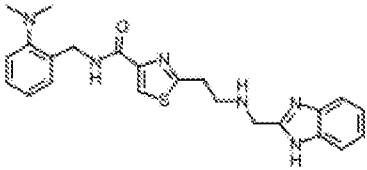
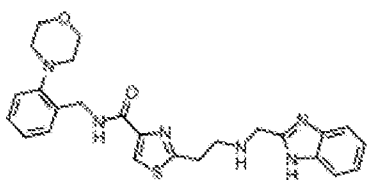
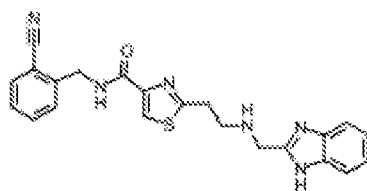
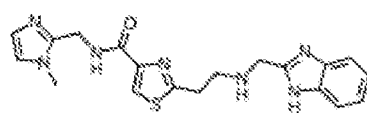
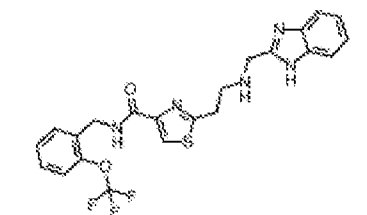
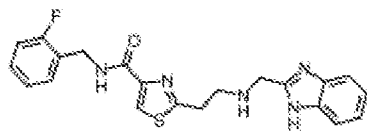
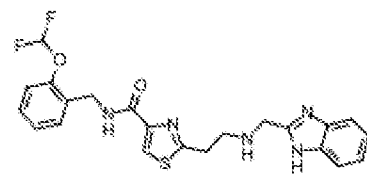
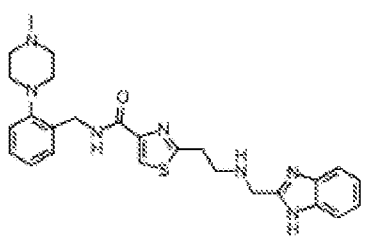
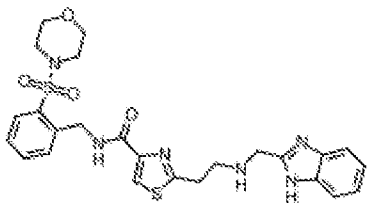


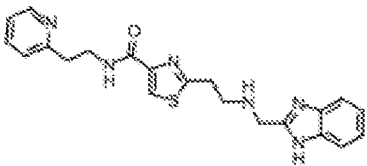
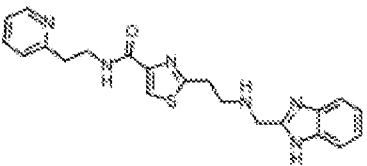
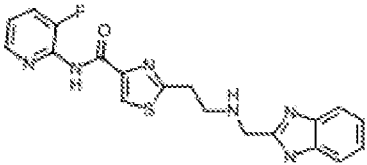
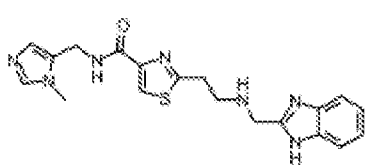
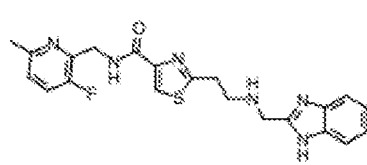
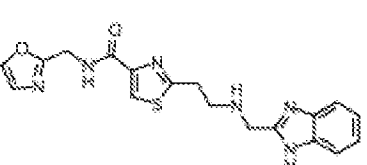
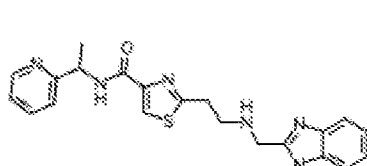
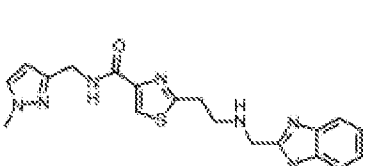
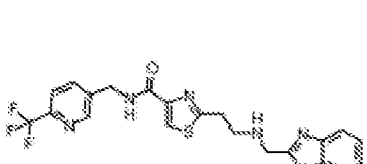
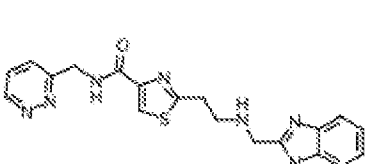
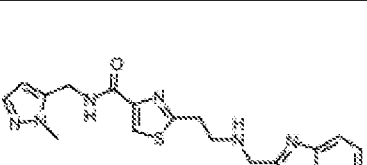
- Бажано щоб кожний з A^1 і A^2 був необов'язково заміщеним алкандиїлом, визначення для якого наведене вище, також дуже бажано, коли A^1 і A^2 однакові і є метиленом, або A^1 і A^2 однакові і є етан-1,2-диїлом, або A^1 є метиленом, а A^2 є етан-1,2-диїлом, або A^1 є етан-1,2-диїлом, а A^2 є метиленом, більш бажано коли A^1 і A^2 однакові і є етан-1,2-диїлом, або коли A^1 є етан-1,2-диїлом, а A^2 є метиленом, або коли A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-членний моноциклічний цикл, і A^2 є етан-1,2-диїлом.
- 15 Особливо бажано, коли сполуки запропоновані даним винаходом обираються з поміж сполук:

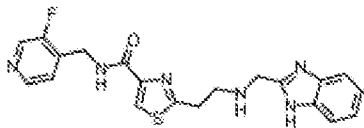
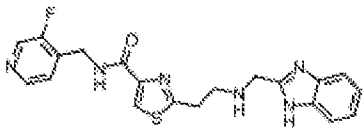
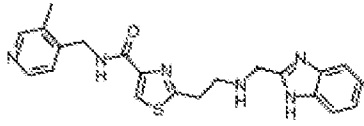
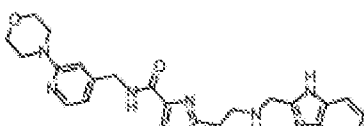
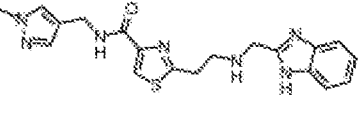
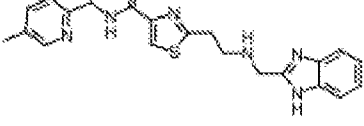
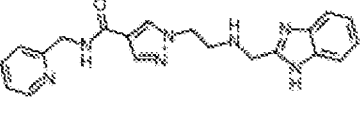
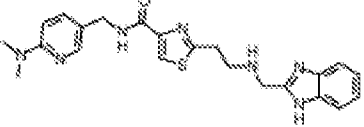
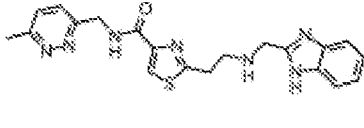
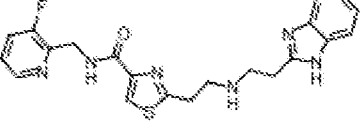
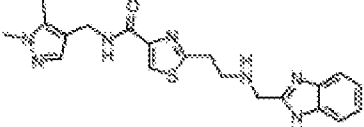
Приклад	Структура	Приклад	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

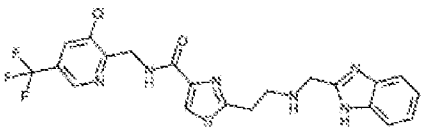
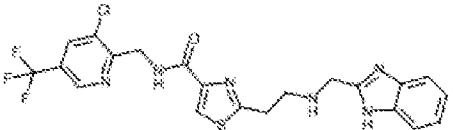
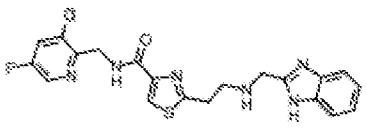
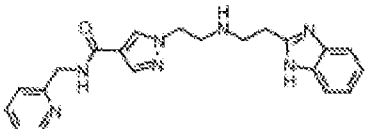
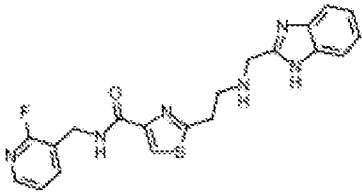
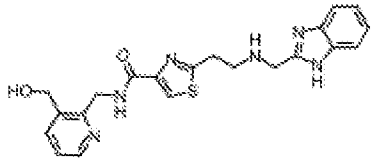
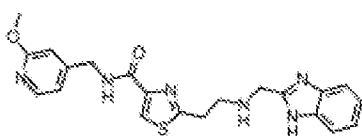
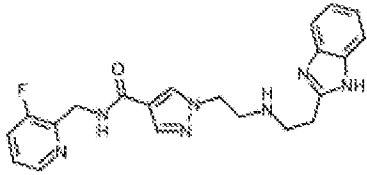
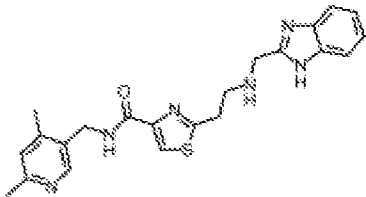
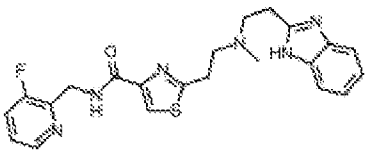
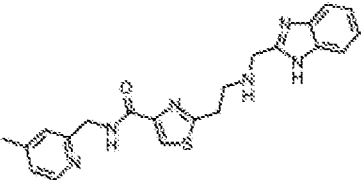
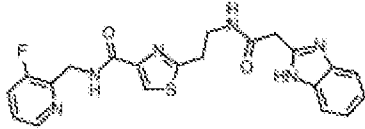
Приклад	Структура	Приклад	Структура
12		37	
16		38	
19		39	
21		40	
35		42	
36		43	

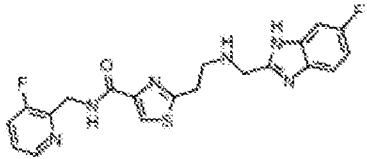
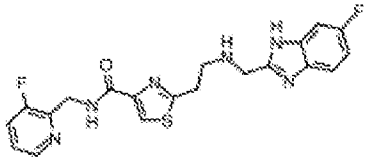
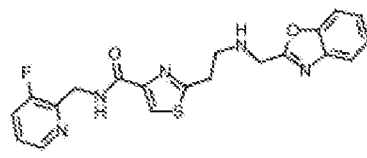
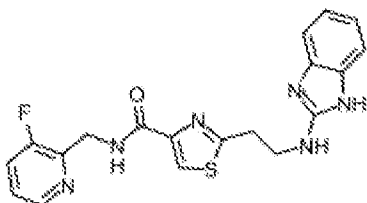
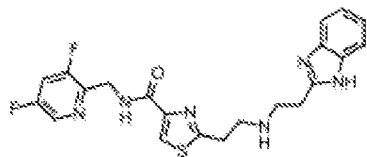
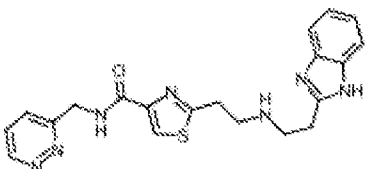
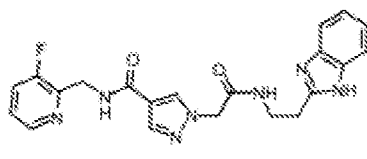
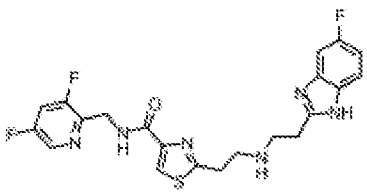
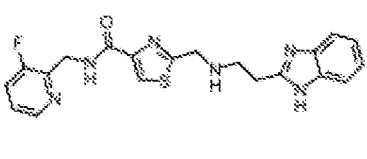
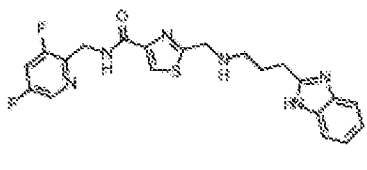
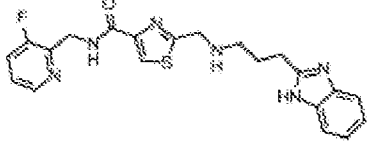
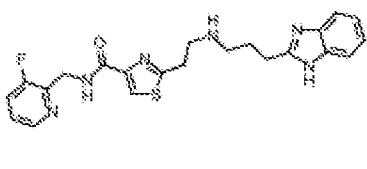
Приклад	Структура	Приклад	Структура
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	

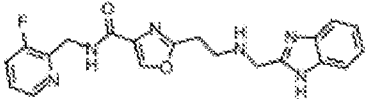
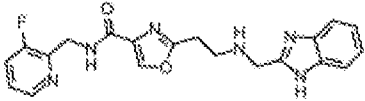
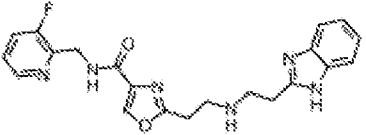
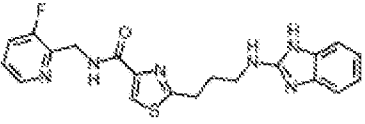
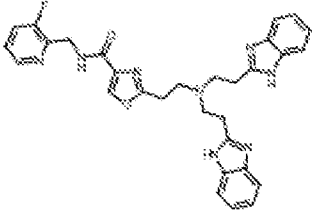
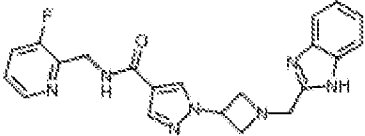
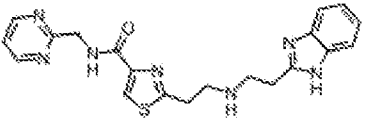
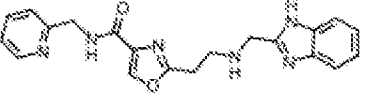
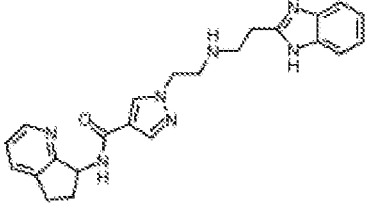
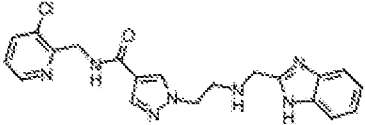
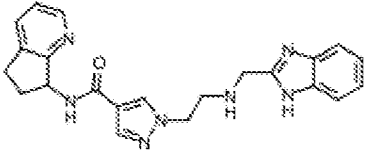
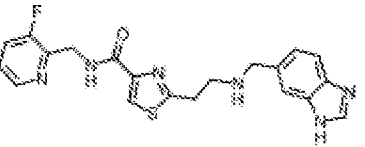
Приклад	Структура	Приклад	Структура
60		69	
61		70	
63		71	
64		72	
65		74	
68		75	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
76		83	
77		84	
79		85	
80		86	
81		87	
82		88	

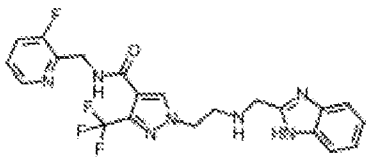
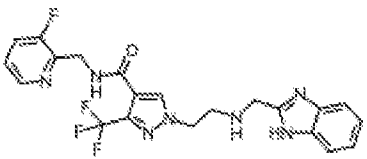
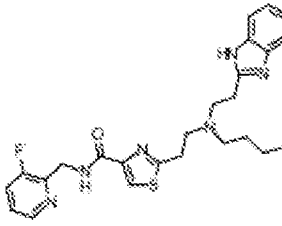
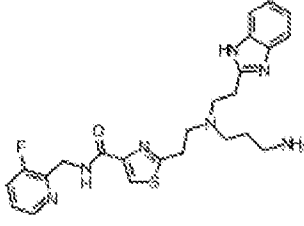
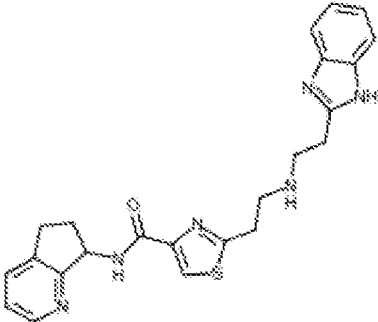
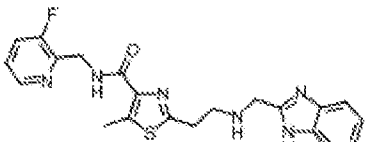
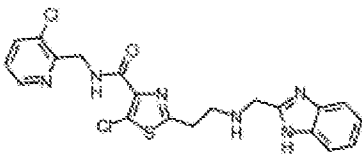
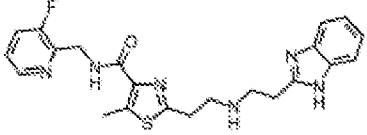
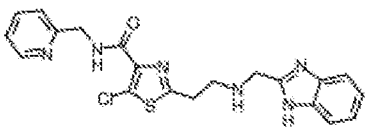
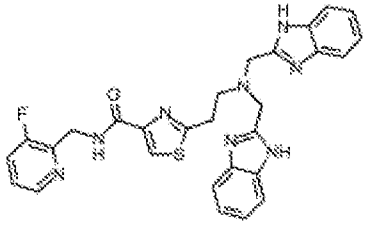
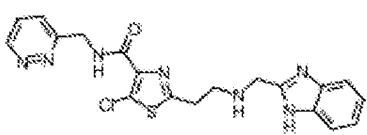
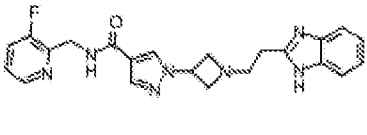
Приклад	Структура	Приклад	Структура
89		95	
90		96	
91		97	
92		98	
93		99	
94		100	

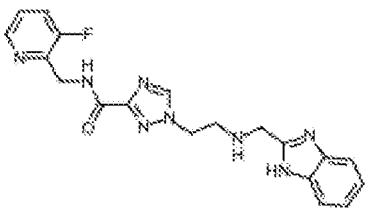
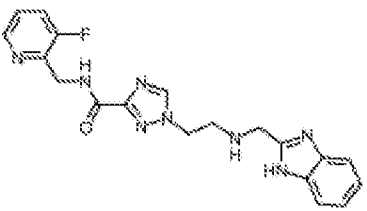
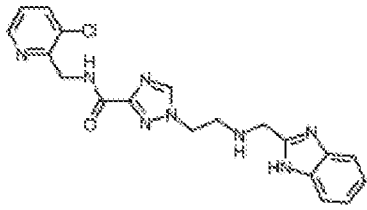
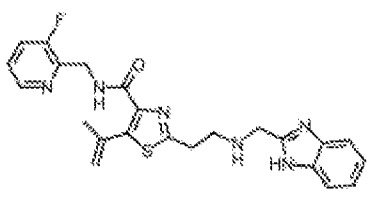
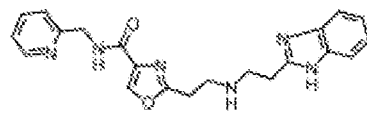
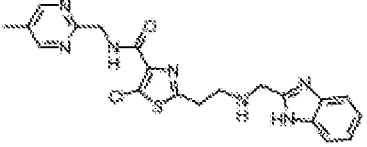
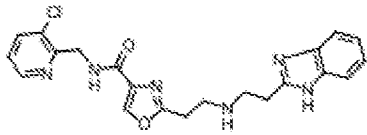
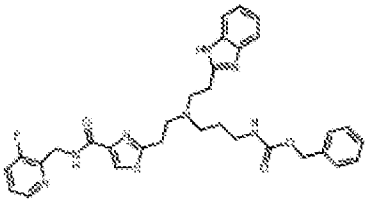
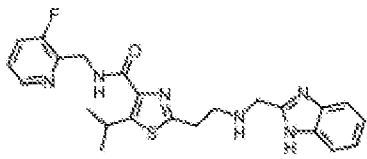
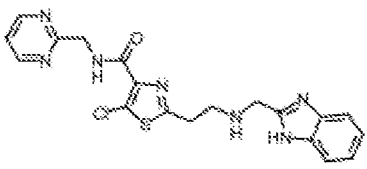
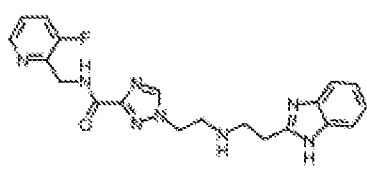
Приклад	Структура	Приклад	Структура
101		108	
102		109	
103		110	
104		111	
105		112	
106		113	

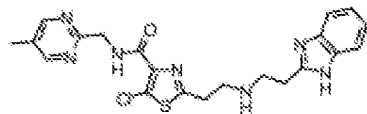
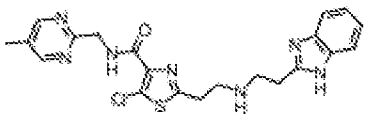
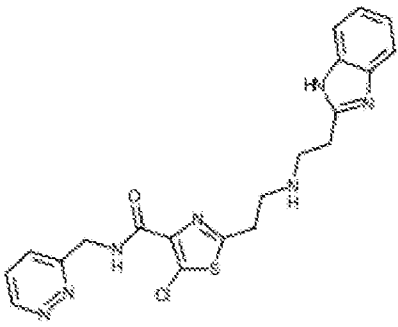
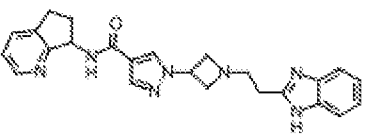
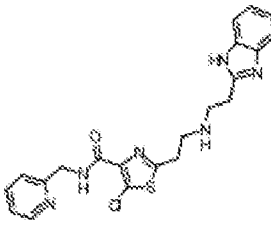
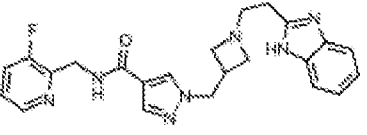
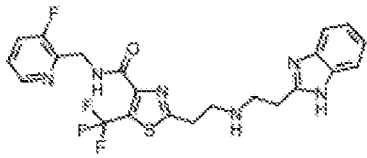
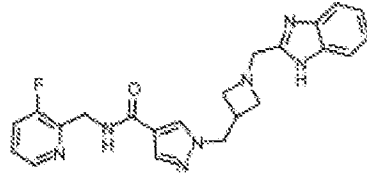
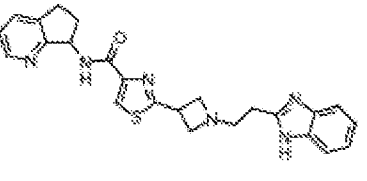
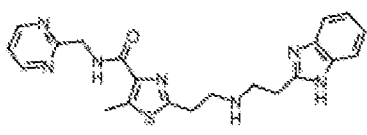
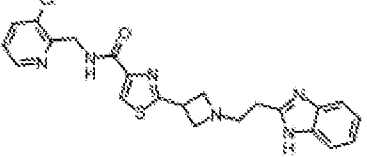
Приклад	Структура	Приклад	Структура
114		120	
115		121	
116		122	
117		123	
118		124	
119		125	

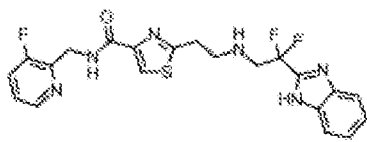
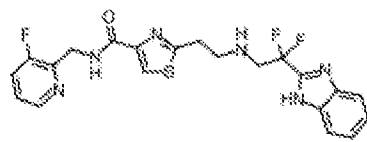
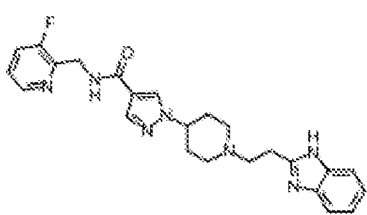
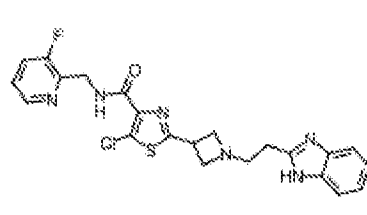
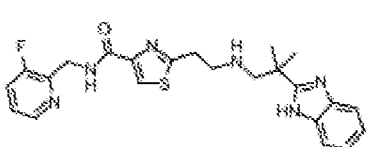
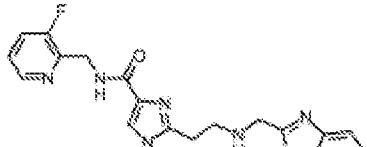
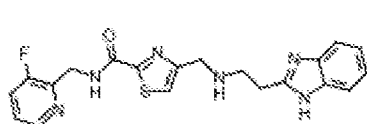
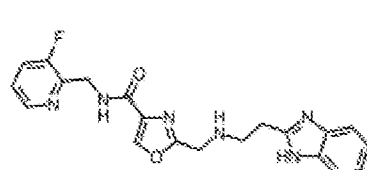
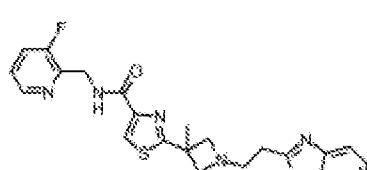
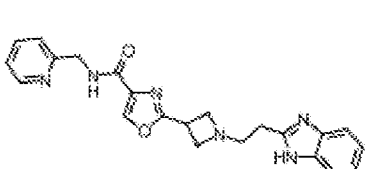
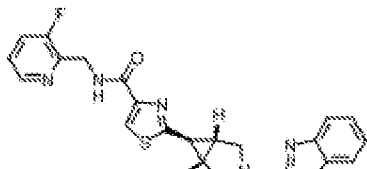
Приклад	Структура	Приклад	Структура
126		134	
127		135	
128		136	
129		137	
131		138	
132		139	

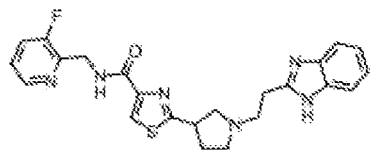
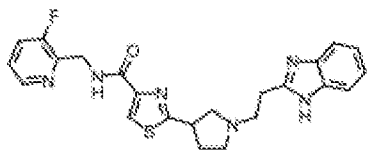
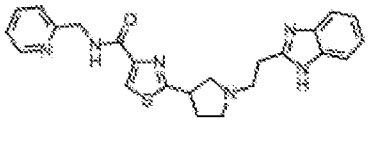
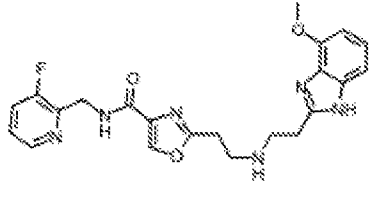
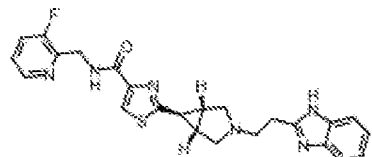
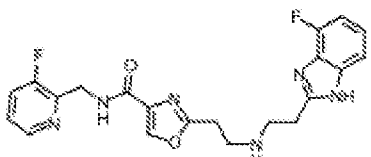
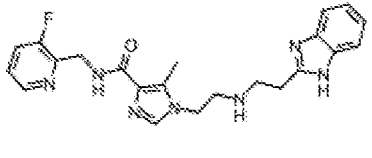
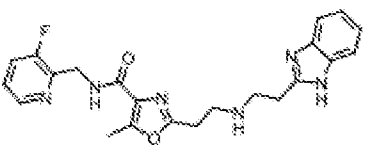
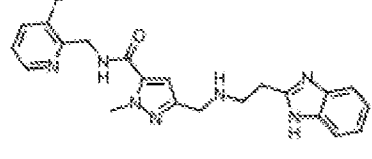
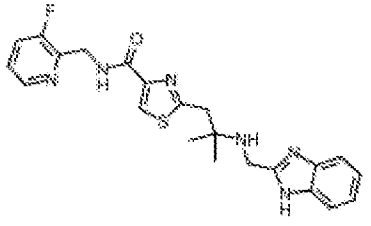
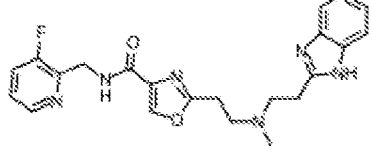
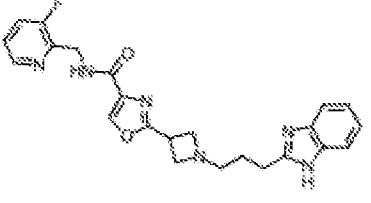
Приклад	Структура	Приклад	Структура
140		150	
141		151	
142		152	
144		153	
145		154	
148		155	

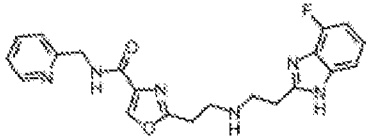
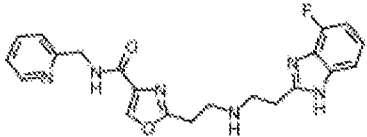
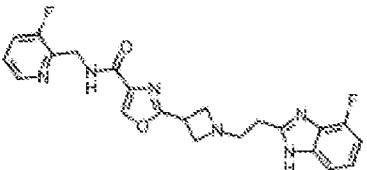
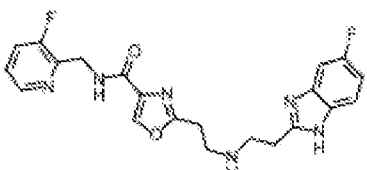
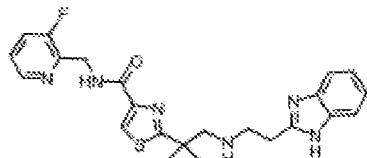
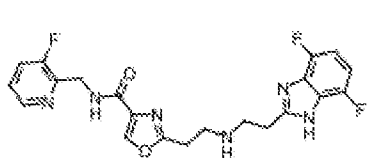
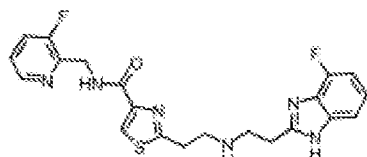
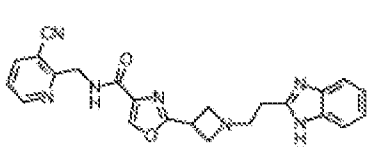
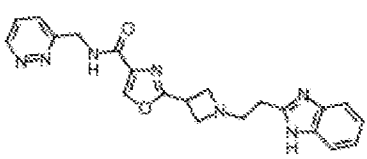
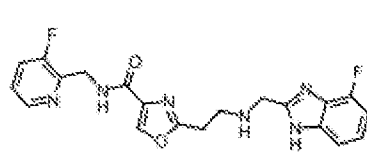
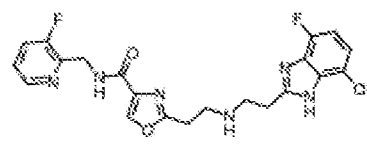
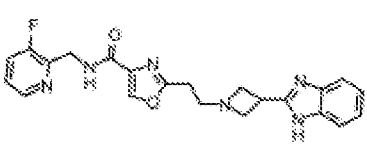
Приклад	Структура	Приклад	Структура
156		162	
157		163	
158		164	
159		165	
160		166	
161		167	

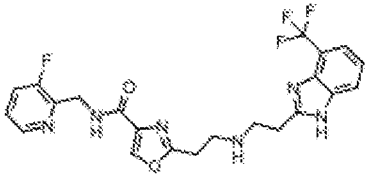
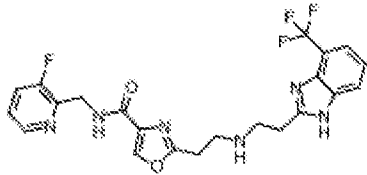
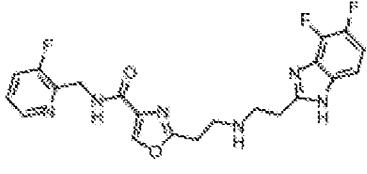
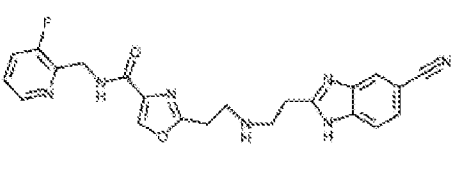
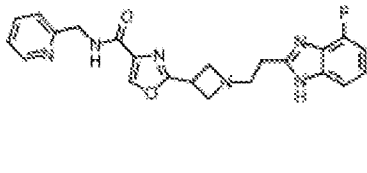
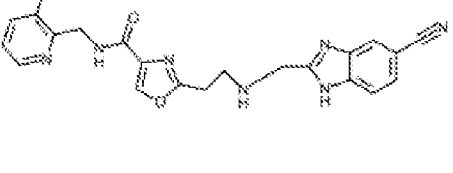
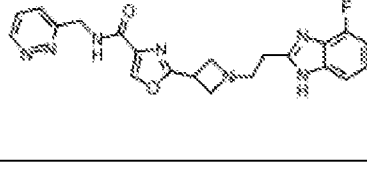
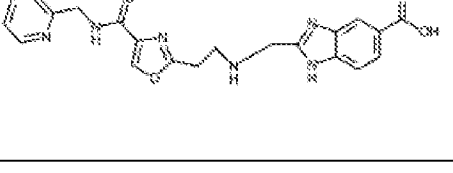
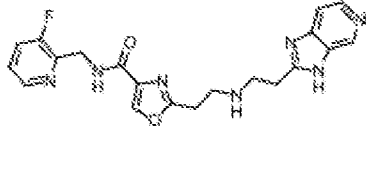
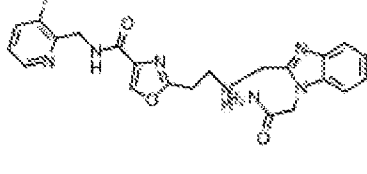
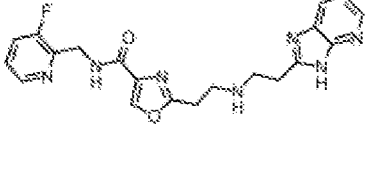
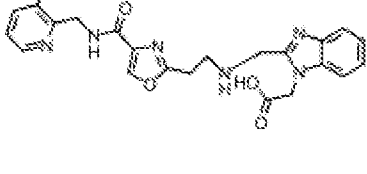
Приклад	Структура	Приклад	Структура
169		176	
170		177	
171		178	
173		179	
174		180	
175		181	

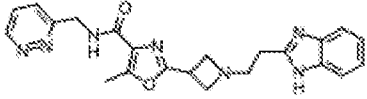
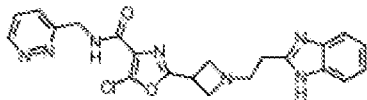
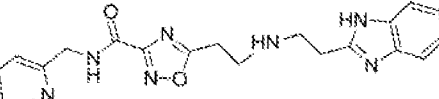
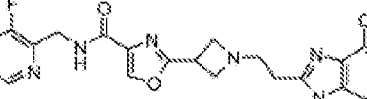
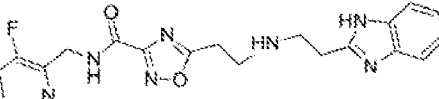
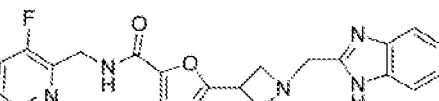
Приклад	Структура	Приклад	Структура
182		189	
183		191	
184		192	
186		193	
187		194	
188		195	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
196		208	
198		209	
199		210	
205		211	
206		212	
207		213	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
214		226	
215		227	
218		228	
219		230	
220		231	
223		233	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
236		249	
239		250	
242		251	
243		252	
244		253	
247		255	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
256		264	
257		265	
258		266	
261		267	
262		268	
263		269	

Приклад	Структура	Приклад	Структура
270		276	
271		277	
272		278	
273		279	
274		280	
275			

або їх фармацевтично прийнятних солей.

Кращими є сполуки, які мають формулу (A-II), де Сусл є необов'язково заміщеним, необов'язково конденсованим гетероарилом, таким як в Прикладі №:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 і 280.

Кращими є сполуки, які мають формулу (A-II), де Сусл є необов'язково заміщеним, необов'язково конденсованим 6-членним гетероарилом, таким як в Прикладі №:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 і 280.

Кращими є сполуки, які мають формулу (A-II), де Сусл є необов'язково заміщеною, необов'язково конденсованою піридинільною групою, такою як в Прикладі №:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 176, 177, 179, 180, 181, 184, 186, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 і 280.

Кращими є сполуки, які мають формулу (A-II), де Сусл є необов'язково заміщеною, необов'язково конденсованою піридинільною групою, яка містить 5-членний гетероциклічний цикл відповідно (A-6-b), формуючи оксазолільний цикл, такий як в Прикладі №:

126, 127, 128, 137, 141, 171, 173, 206, 207, 208, 223, 226, 227, 228, 230, 233, 236, 239, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273;

і/або ті, що містять 5-членний гетероциклічний цикл відповідно (A-6-c), формуючи тiazолільний цикл, такий як в Прикладі №:

12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 47, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 110, 112, 113, 114, 116, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 134, 135, 148, 151, 152, 154, 157, 158, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 176, 177, 179, 180, 184, 186, 189, 193, 194, 195, 196, 199, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 231, 242, 243, 274, 275, 276;

і/або такі, що містять 5-членний гетероциклічний цикл відповідно до (A-6-g) і/або (A-6-h), формуючи ізооксазолільний або ізотіазолільний цикл, такий як в Прикладі №:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 і 280;

і/або такі, що містять 5-членний гетероциклічний цикл згідно (A-6-e) і/або (A-6-f), формуючи триазолільний цикл, такі як в Прикладі №:

169, 170, 181, 277.

Крім того, кращими є сполуки, де R¹/R² є фтор-заміщеною піридинільною групою, такою як в Прикладі №:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 40, 94, 112, 113, 114, 118, 119, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 134, 135, 148, 151, 152, 154, 157, 163, 164, 165, 166, 169, 176, 177, 179, 180, 181, 186, 193, 196, 199, 206, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 218, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 253, 255, 256, 257, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 279 і 280.

Фармацевтично прийнятні солі сполук запропонованих даним винаходом включають, наприклад, солі з придатними аніонами, такими як карбоксилати, сульфонати, сульфати, хлориди, броміди, йодиди, фосфати, тартрати, метансульфонати, гідроксидансульфонати,

гліцинати, малеати, пропіонати, фумарати, толуолсульфонати, бензолсульфонати, трифторацетати, нафталіндисульфони-1,5, саліцилати, бензоати, лактати, солі яблучної кислоти, солі 3-гідрокси-2-нафтоєвої кислоти-2, цитрати й ацетати.

Фармацевтично прийнятні солі сполук запропонованих даним винаходом також включають, наприклад, солі з придатними фармацевтично прийнятними основами, такі як, наприклад, солі з гідроксидами лужних або луго-земельних металів, такими як NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ тощо, амініними сполуками, такими як етиламін, диетиламін, триетиламін, етилдіізопропіламін, етаноламін, диетаноламін, триетаноламін, метилглюкамін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін, N-метилпіперидин, метил-пропанол-(1), метил-пропандіол-(1,3), метил-пропандіол-(1,3) (TRIS) тощо.

Залежно від своїх структур, сполуки запропоновані даним винаходом можуть існувати в стереоізомерних формах (енантіомери, діастереомери) у присутності асиметричних атомів вуглецю. Даний винахід включає застосування енантіомерів або діастереомерів, а також їх сумішей. Енантіомерно-чисті форми можна одержати стандартними способами оптичного розщеплення, такими як дробова кристалізація діастереомерів, отриманих реакцією з оптично чистими сполуками. Оскільки сполуки запропоновані даним винаходом можуть існувати в таутомерних формах, даний винахід охоплює застосування всіх таутомерних форм.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути сумішами різних можливих ізомерних форм, зокрема стереоізомерів, таких як, наприклад, E- і Z-, сін- і анти-, а також оптичні ізомери. Даний винахід охоплює E-ізомери, а також Z-ізомери, а також оптичні ізомери та будь-які суміші перерахованих ізомерів.

Нові сполуки запропоновані даним винаходом можуть мати аморфну, кристалічну або частково кристалічну форму, або вони можуть існувати у вигляді гідратів.

Було несподівано виявлено, що нові сполуки, які мають формулу (A-I) і описані вище інші варіанти здійснення працюють як інгібітори феропортину, і тому можуть застосовуватися як лікарський засіб, наприклад, зокрема, як інгібітор феропортину.

Як уже роз'яснювалось вище, феропортин є білком, який переносить залізо і відповідає за поглинання вивільненого заліза через кишківник та його перенесення у кровоносну систему, забезпечуючи надходження заліза у відповідні органи й тканини. Інактивація або пригнічення феропортину унеможливорює експорт заліза, тим самим зменшуючи всмоктування заліза в кишківнику. У контексті даного винаходу, пригнічення феропортину включає пригнічення транспорту заліза із клітин у кровоносну систему й пригнічення всмоктування заліза в кишківнику. Пригнічення транспорту заліза й/або повернення заліза може досягатися із залученням різних механізмів, включаючи, наприклад, пригнічення залізотранспортної активності феропортину й, відповідно, пригнічення повернення заліза, запуск інтерналізації, розкладання й/або зниження рівня феропортину, введення агоністів гепсидину, тобто сполук, які конкурують із гепсидином або пригнічують зв'язування гепсидину з феропортином.

Інгібування феропортину можна оцінити, вимірюючи інгібування здійсненого феропортином транспорту заліза в аналізі спричиненої залізом відповіді (BLAzer-тест), докладніше описаного нижче в прикладах. Крім того, інгібування феропортину можна оцінити, вимірюючи інтерналізацію й/або розкладання феропортину в ході аналізу інтерналізації й розкладання феропортину (Ferroportin Internalization and Degradation Assay (FACS)), або аналізу убіквітінування й розкладання феропортину (Ferroportin Ubiquitination and Degradation), кожний з яких докладніше описаний нижче в прикладах. Крім того, інгібування феропортину можна оцінити, вимірюючи його активність як агоніста гепсидину, наприклад оцінюючи здатність зв'язуватися з гепсидином у тесті інтерналізації гепсидину (Hepcidin Internalization Assay (J774)), докладніше описаного нижче в прикладах. Крім того, інгібування феропортину можна визначити, підтвердивши інгібування зв'язування гепсидину з феропортином, наприклад у біофізичному тесті зв'язування феропортину з гепсидином (Biophysical Ferroportin-Hepcidin Binding Assay (Hep Bind FP)), докладніше описаному нижче в прикладах. Крім того, інгібування феропортину можна оцінити, вимірюючи активність сполуки щодо її здатності блокувати експорт заліза з феропортином, наприклад у тесті на пригнічення виведення заліза, докладніше описаному нижче в прикладах.

Таким чином, інгібування феропортину відповідно до даного винаходу можна, зокрема, визначити за проявами феропортин-інгібуючої активності щонайменше в одному з перерахованих вище тестів, а саме:

Інгібування здійснюваного феропортином транспорту заліза в аналізі спричиненої залізом відповіді (BLAzer-Тест): значення IC₅₀ [мкМ] не більше 100 (≤ 100), бажано не більше 50 (≤ 50), ще краще, ніж 50 (< 50).

Аналіз інтерналізації й розкладання феропортину (FACS): значення EC₅₀ [мкМ] не більше 100 (≤ 100), бажано не більше 50 (≤ 50), ще краще, нижче 50 (< 50).

Аналіз убіквітинування й розкладання феропортину: візуально оцінюваний ефект у вестерн-блотингу “+ співрозмірний з гепсидином”, “+/- проміжний ефект” і “+/- більш сильний проміжний ефект”, кращим є ефект “+” або “+/-”, найкращим є ефект “+”.

Тест інтерналізації гепсидину (J774): значення IC₅₀ не більше 100 (≤ 100), бажано не більше 50 (≤ 50), ще краще, нижче 50 (< 50).

Біофізичний тест зв'язування феропортину з гепсидином: значення IC₅₀ не більше 100 (≤ 100), бажано не більше 50 (≤ 50), ще краще, нижче 50 (< 50).

Пригнічення виведення заліза: значення IC₅₀ не більше 100 (≤ 100), бажано не більше 50 (≤ 50), ще краще, нижче 50 (< 50).

Інгібування феропортину можна також визначати в моделях *in vivo*, як докладніше описано нижче в прикладах. Придатні *in vivo* моделі можуть включати, наприклад, дослідження гіпоферемії в інтактних мишей за допомогою вимірювання зниження рівня заліза в крові; дослідження запобігання всмоктування заліза в анемічних пацюків за допомогою вимірювання інгібуювання заліза в крові; дослідження корекції гіпоферемії в бета2-мікроглобулін-дефіцитних мишей за допомогою вимірювання зниження рівня заліза в крові; дослідження запобігання перенасичення залізом у бета2-мікроглобулін-дефіцитних мишей за допомогою вимірювання загального вмісту заліза в селезінці або печінці; дослідження поліпшень при анемії, неефективному еритропоезі й перенасиченні залізом на мишачій моделі середньої β -таласемії.

Активність сполук запропонованих даним винаходом як інгібіторів феропортину можна, зокрема, визначити методами, описаними нижче в прикладах.

Як уже було описано вище, інгібуювання феропортину може здійснюватися, наприклад, гепсидином, який, таким чином, є найважливішим чинником регуляції всмоктування заліза, інгібуювання феропортину й блокування перенесення заліза із клітин у кровоносну систему. Авторами даного винаходу було несподівано виявлено, що кілька описаних у даному тексті сполук виступають у ролі міметиків гепсидину або агоністів гепсидину, що також входить в інгібуювання феропортину в контексті даного винаходу.

Відповідно, сполуки запропоновані даним винаходом можуть також застосовуватися для пригнічення транспорту заліза із клітин у кровоносну систему й інгібуювання всмоктування заліза в кишківнику, а також як міметики гепсидину або агоністи гепсидину.

Завдяки активності сполук запропонованих даним винаходом як інгібіторів феропортину, сполуки запропоновані даним винаходом також дуже добре придатні для застосування для пригнічення транспорту заліза, що здійснюється феропортином, і, як наслідок, для застосування з метою профілактики й/або лікування порушень метаболізму заліза, які призводять до підвищення рівня заліза, захворювань, пов'язаних з, або спричинених, підвищеним рівнем заліза та підвищеного всмоктування заліза або перенасичення залізом, таких як, зокрема, перенасичення тканин залізом, захворювань, пов'язаних з неефективним еритропоезом, або захворювань, спричинених зниженням рівнем гепсидину. Крім того, сполуки запропоновані даним винаходом придатні для застосування в допоміжній терапії, яка здійснюється за рахунок обмеження кількості заліза, доступного для патогенних мікроорганізмів, таких як бактерії *Vibrio vulnificus*, що дозволяє здійснювати профілактику або лікування інфекцій, спричинених зазначеними патогенними мікроорганізмами.

У даному контексті, захворювання, пов'язані, споріднені, спричинені або такі, що приводять до підвищення рівня заліза, посилення всмоктування заліза, перенасичення залізом (наприклад, перенасичення тканин залізом) або неефективного еритропоезу включають таласемію, гемоглобінопатію, таку як хвороба гемоглобіну E (HbE), хвороба гемоглобіну H (HbH), гемохроматоз, гемолітична анемія, така як серповидно-клітинна анемія й вроджена дизеритропоетична анемія.

Захворювання, пов'язані, споріднені, спричинені або такі, що призводять до підвищення рівня заліза, посилення всмоктування заліза, перенасичення залізом (наприклад, перенасичення тканин залізом) також включають нейродегенеративні захворювання, такі як, наприклад, хвороба Альцгеймера й хвороба Паркінсона, де описані в даному тексті сполуки розглядаються як ефективні за рахунок обмеження накопичення або росту вмісту заліза в тканинах або клітинах.

Сполуки запропоновані даним винаходом також придатні для застосування з метою профілактики й/або лікування утворення радикалів, активних форм кисню (АФК) і окисного стресу, спричинених надлишком заліза або перенасичення залізом, а також для профілактики й/або лікування пошкоджень серця, печінки й ендокринної системи, спричинених надлишком заліза або перенасиченням залізом, а також для профілактики й/або лікування запалення,

ініційованого надлишком заліза або перенасиченням залізом.

Захворювання, пов'язані з неефективним еритропоезом, включають, зокрема, мієлодиспластичний синдром (MDS, мієлодисплазія) і справжню поліцитемію, а також вроджену дизеритропоетичну анемію.

5 Інші хвороби, порушення й/або хворобливі стани включають перенасичення залізом, спричинені мутаціями в генах, які відіграють роль у регулюванні роботи системних депо заліза, таких як гепсидин (Hamp1), білок гемохроматоза (HFE), гемоювелін (HJV) і трансфериновий рецептор 2 (TFR2), такі як, зокрема, захворювання, пов'язані з мутаціями гена HFE і HJV, захворювання, пов'язані із хронічним гемолізом, серповидно-клітинну анемію, порушення мембрани еритроцитів, дефіцит глюкоза-6-фосфатдегідрогенази (дефіцит G6PD), еритропоетичну порфірію, атаксію Фридрейха, а також такі підтипи перенасичення залізом, як трансфузійне перенасичення залізом, інтоксикація залізом, гемосидероз легенів, остеопенія, інсулінорезистентність, африканське перенасичення залізом, хвороба Галервордена-Шпатца, гіперферитинемія, дефіцит церулоплазміна, неонатальний гемохроматоз і порушення в еритроцитах, що включають таласемію, включаючи альфа-таласемію, бета-таласемію й дельта-таласемію, серповидно-клітинну анемію й мієлодиспластичний синдром.

15 Інші захворювання й/або порушення й/або хворобливі стани, пов'язані з підвищеним рівнем заліза, включають (але не обмежуються тільки ними) захворювання, спричинені підвищеним рівнем заліза, включаючи атаксію, атаксію Фридрейха, вікову макулодистрофію, вікову катаракту, вікові захворювання сітківки й нейродегенеративні захворювання, такі як пантотенаткіназа-асоційована нейродегенерація, синдром неспокійних ніг і хвороба Хантингтона.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть також бути придатними для застосування в профілактиці й лікуванні захворювань, спричинених нестачею гепсидину.

25 Враховуючи вищесказане, інший предмет даного винаходу стосується лікарського засобу, що містить одну або більше описаних вище сполук, такого як, зокрема, лікарський засіб для профілактики й лікування за кожним з описаних вище показань, станів, порушень або захворювань.

30 Інший предмет даного винаходу стосується фармацевтичних композицій і лікарських засобів, які містять одну або більше з поміж описаних вище сполук запропонованих даним винаходом, а також, необов'язково, один або більше фармакологічно прийнятних носіїв й/або допоміжних сполук й/або розчинників. Інший предмет даного винаходу стосується фармацевтичних композицій і лікарських засобів, які містять одну або більше з поміж описаних вище сполук запропонованих даним винаходом, а також, необов'язково, одну або більше додаткових фармацевтично ефективних сполук. Зазначені фармацевтичні композиції містять, наприклад, до 99 ваг.%, або до 90 ваг.%, або до 80 ваг.%, або до 70 ваг.% сполук запропонованих даним винаходом, решту кількості становлять фармацевтично прийнятні носії й/або допоміжні речовини й/або розчинники й/або опціональні додаткові фармацевтично ефективні сполуки.

40 У контексті даного винаходу, фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини або розчинники є стандартно застосовуваними фармацевтичними носіями, допоміжними речовинами або розчинниками, включаючи різні органічні або неорганічні носії й/або допоміжні речовини, які звичайно використовуються у фармацевтиці, зокрема для приготування твердих медичних препаратів. Приклади включають наповнювачі (такі як сахароза, крохмаль, маніт, сорбіт, лактоза, глюкоза, целюлоза, тальк, фосфат кальцію, карбонат кальцію; зв'язувальні речовини, такі як целюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, поліпропілпіролідон, желатин, гуміарабік, поліетиленгліколь, сахароза, крохмаль; речовини для поліпшення розчинення таблеток, такі як крохмаль, гідролізований крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, кальцієва сіль карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілкрохмаль, натрію гліколь крохмаль, бікарбонат натрію, фосфат кальцію, цитрат кальцію; лубриканти, такі як стеарат магнію, тальк, лаурилсульфат натрію; ароматизатори, такі як лимонна кислота, ментол, гліцин, апельсиновий порошок; консерванти, такі як бензоат натрію, бісульфіт натрію, парабен (наприклад, метилапарабен, етилпарабен, пропілпарабен, бутилпарабен); стабілізатори, такі як лимонна кислота, цитрат натрію, оцтова кислота й багатоосновні карбонові кислоти з титриpleксної серії, такі як, наприклад, диетилентриамінпентаоцтова кислота (DTPA); суспендуючі засоби, такі як метилцелюлоза, полівінілпіролідон, стеарат алюмінію; диспергируючі засоби; розріджувачі, такі як вода, органічні розчинники; воски, жири й олії, такі як бджолиний віск, масло какао; поліетиленгліколь; білий вазелін тощо.

60 Рідкі лікарські препарати, такі як розчини, суспензії й гелі, звичайно містять рідкий носій, такий як вода й/або фармацевтично прийнятні органічні розчинники. Крім того, такі рідкі

препарати можуть також містити рН-регулятори, емульгатори або диспергуючі засоби, буферні речовини, консерванти, зволожуючі речовини, желатинізуючі речовини (наприклад, метилцелюлоза), барвники й/або ароматизатори. Композиції можуть бути ізотонічними, тобто вони можуть мати однаковий із кров'ю осмотичний тиск. Ізотонічність композицій можна регулювати за допомогою хлориду натрію й інших фармацевтично прийнятних речовин, таких як, наприклад, декстроза, мальтоза, борна кислота, тартрат натрію, пропіленгліколь та інші неорганічні й органічні розчинні речовини. В'язкість рідких композицій можна регулювати за допомогою фармацевтично прийнятних загущувачів, таких як метилцелюлоза. Інші придатні загущувачі включають, наприклад, ксантанову камедь, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, карбомер тощо. Краща концентрація загущувача залежить від обраної речовини.

Фармацевтично прийнятні консерванти можуть застосовуватися для збільшення строку зберігання рідких композицій. Придатним засобом є бензиловий спирт, хоча також можуть застосовуватися різноманітні консерванти, включаючи, наприклад, парабени, тімеросал, хлорбутанол і бензалконію хлорид.

Згадані вище фармацевтичні композиції можуть застосовуватися, наприклад, для внутрішньовенного, внутрішньоочеревинного, внутрішньом'язового, інтравігінального, інтрабуккального, трансдермального, підшкірного, шкірно-слизового, перорального, ректального, місцевого, внутрішньоншкірного, внутрішньошлункового введення, і випускатися, наприклад, у вигляді пігулок, таблеток, таблеток з ентросолубільним покриттям, таблеток, покритих плівкою, багатошарових таблеток, препаратів з уповільненим вивільненням для перорального, підшкірного або нашкірного застосування (зокрема, у вигляді пластиру), препаратів уповільненого всмоктування, драже, суппозиторіїв, гелів, кремів, сиропу, гранулята, суппозиторіїв, емульсій, дисперсій, мікрокапсул, мікропрепаратів, нанопрепаратів, ліпосомних препаратів, капсул, капсул з ентросолубільним покриттям, порошків, порошків для інгаляцій, мікрокристалічних препаратів, спреїв для інгаляцій, порошків, крапель, назальних крапель, назальних спреїв, аерозолів, ампул, розчинів, соків, суспензій, розчинів для вливання або розчинів для ін'єкцій тощо.

Інший предмет даного винаходу стосується лікарських засобів або комбінованих препаратів, які містять одну або більше сполук запропонованих даним винаходом й щонайменше одну додаткову фармацевтично активну сполуку, таку як, зокрема, сполука для профілактики й лікування перенасичення залізом і пов'язаних з ним симптомів, бажано залізо-хелатуюча сполука, або сполуки для профілактики й лікування будь-яких описаних вище станів, порушень або захворювань, такі як, зокрема, фармацевтично активні сполуки для профілактики й лікування таласемії, гемохроматоза, нейродегенеративних захворювань (таких як хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона) і пов'язаних з ними симптомів.

Інший предмет даного винаходу стосується застосування описаних вище сполук у комбінованій терапії (доза з фіксованим співвідношенням компонентів або вільна комбінація дозувань для послідовного введення) з одним або двома іншими активними інгредієнтами (лікарськими сполуками). Така комбінована терапія передбачає одночасне введення сполук запропонованих даним винаходом й щонайменше однієї додаткової фармацевтично активної сполуки (лікарського засобу). Комбінована терапія дозами з фіксованим співвідношенням компонентів включає введення сполук запропонованих даним винаходом із щонайменше однією додатковою фармацевтично активною сполукою у вигляді дози з фіксованим співвідношенням компонентів. Комбінована терапія у вигляді вільної комбінації дозувань для послідовного введення передбачає одночасне введення сполук запропонованих даним винаходом та щонайменше однієї додаткової фармацевтично активної сполуки з довільними дозуваннями відповідних сполук, або одночасним введенням окремих сполук, або шляхом послідовного застосування окремих сполук, розподіленого в часі. Зазначене щонайменше одна додаткова фармацевтично активна сполука (лікарський засіб) включає, зокрема, лікарські засоби для зменшення перенасичення залізом (наприклад Tmprss6-ASO) або хелатори заліза, зокрема куркумін, SSP-004184, деферитрин, деферасирокс, дефероксамін і/або деферипрон, або антиоксиданти, такі як N-ацетилцистеїн, протидіабетичні засоби, такі як агоністи GLP-1 рецептора, антибіотики, такі як ванкоміцин (Van) або тобраміцин, лікарські засоби для лікування малярії, протиракові препарати, протигрибкові засоби, лікарські засоби для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера й хвороба Паркінсона (наприклад агоністи допаміна, такі як леводопа), противірусні засоби, такі як інтерферон-α або рибавірин, або імуносупресанти (циклоспорин А або похідні циклоспорину А), залізовмісні добавки, вітамінні добавки, стимулятори вироблення еритроцитів, протизапальні засоби, антитромболітики, статіни, судинозвужувальні засоби й інотропні сполуки.

Інший предмет даного винаходу стосується застосування описаних вище комбінацій для профілактики й/або лікування захворювань, спричинених нестачею гепсидину, або порушень метаболізму заліза, таких як, зокрема, стани перенасичення залізом, такі як, зокрема, таласемія й гемохроматоз, і інших захворювань, як описано в даному тексті.

Інший предмет даного винаходу стосується застосування описаних у даному тексті сполук окремо або в складі описаної в даному тексті комбінованої терапії, у комбінації з переливанням крові.

Сполуки, лікарські засоби або комбіновані препарати згідно із даним винаходом можна вводити перорально, парентерально, а також внутрішньовенно.

З цією метою, сполуки запропоновані даним винаходом бажано уводять до складу лікарських засобів або фармацевтичних композицій у формі пігулок, таблеток, таких як кишково-розчинні таблетки, таблеток із плівковою оболонкою й багатошарових таблеток, препаратів з уповільненим вивільненням для перорального введення, депонованих препаратів, драже, гранул, емульсій, дисперсій, мікрокапсул, мікропрепаратів, нанопрепаратів, ліпосомних препаратів, капсул, таких як кишково-розчинні капсули, порошків, мікророзчинних препаратів, епіпастичних препаратів, крапель, ампул, розчинів, суспензій, розчинів для інфузії або розчинів для ін'єкцій, або у формі препаратів, придатних для інгаляцій.

У кращому варіанті здійснення даного винаходу, сполуки вводять у формі таблеток або капсул. Вони можуть мати, наприклад, кислотостійкі форми або форми із рН-залежним покриттям.

Коли сполуки запропоновані даним винаходом є діючою речовиною, їх можна вводити, наприклад, у складі одноразової дози від 0,001 мг/кг до 500 мг/кг ваги тіла, наприклад 1 - 4 рази на добу. Однак дозування можна підвищувати або знижувати залежно від віку, ваги тіла, стану пацієнта, ступені тяжкості захворювання й або способу введення.

Відповідно, інший предмет даного винаходу стосується описаних вище сполук, лікарських засобів, композицій і комбінованих препаратів для приготування лікарських препаратів, зокрема для профілактики й лікування за будь-яких описаних вище показань, станів, порушень або захворювань, зокрема для перорального або парентерального введення.

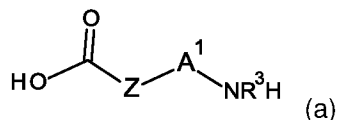
Інший предмет даного винаходу стосується способу профілактики й лікування, зокрема, для профілактики й/або лікування порушень метаболізму заліза, тих, що пов'язані або призводять до підвищення рівня заліза, і зокрема перенасичення залізом, захворювань, які пов'язані або призводять до підвищення рівня заліза або перенасичення залізом, порушень накопичення заліза, які пов'язані або призводять до підвищення рівня заліза, і захворювань, пов'язаних з неефективним еритропоезом, де зазначений спосіб передбачає введення пацієнтові (людині або тварині), що потребує такого лікування, описаної вище сполуки, лікарського засобу, композиції або комбінованого препарату.

У даному контексті, захворювання, асоційовані, пов'язані, спричинені або які призводять до підвищення рівня заліза або перенасичення залізом, відповідають зазначеним вище.

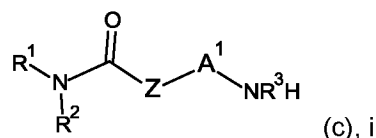
Інший предмет даного винаходу стосується застосування описаних вище сполук для приготування лікарського препарату, зокрема для профілактики й лікування за будь-якими з описаних вище показань, станів, порушень або захворювань.

Сполуки запропоновані даним винаходом, які мають загальну структурну формулу (A-I) і (I), можна в цілому одержати описаними нижче способами і так, як показано в загальних методиках (Загальні схеми). Відповідно, іншим предметом даного винаходу є описаний у даному тексті спосіб одержання сполук, які мають загальну формулу (A-I), який включає:

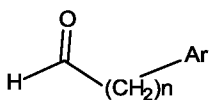
а) реакцію сполук, які мають формулу (a)



зі сполуками, які мають формулу (b) $\text{NH}-\text{R}^1\text{R}^2$,
з одержанням сполук, які мають формулу (c)



b) подальшу реакцію зазначених сполук (c) із сполуками, які мають формулу (d)



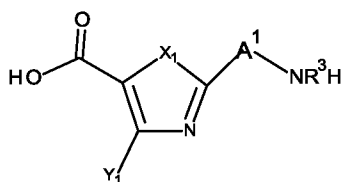
(d), де $n = 0 - 7$, бажано $0 - 5$, бажано $0 - 1$ або 2 ,

з одержанням сполук, які мають формулу (A-I);

де R^1 , R^2 , Z , A^1 , R^3 і Ar мають зазначені вище значення. В принципі, зазначений порядок стадій є оптимальним. Також можливо починати з реакції сполук (a) із сполуками (d), з наступною реакцією із сполукою (b), з одержанням сполук, які мають формулу (A-I). Можливі кілька додаткових проміжних стадій, і кілька проміжних сполук одержують як докладно описано нижче в прикладах. Кілька проміжних сполук також є новими сполуками, які входять до обсягу претензій даного винаходу.

Іншим предметом даного винаходу є описаний у даному тексті спосіб одержання сполук, які мають загальну формулу (I), який включає:

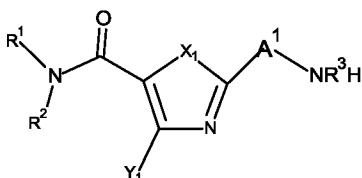
а) реакцію сполук, які мають формулу (a)



(a)

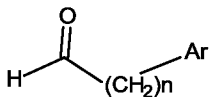
зі сполуками, які мають формулу (b) $NH-R^1R^2$,

з одержанням сполук, які мають формулу (c)



(c), і

б) подальшу реакцію зазначених сполук (c) із сполуками, які мають формулу (d)

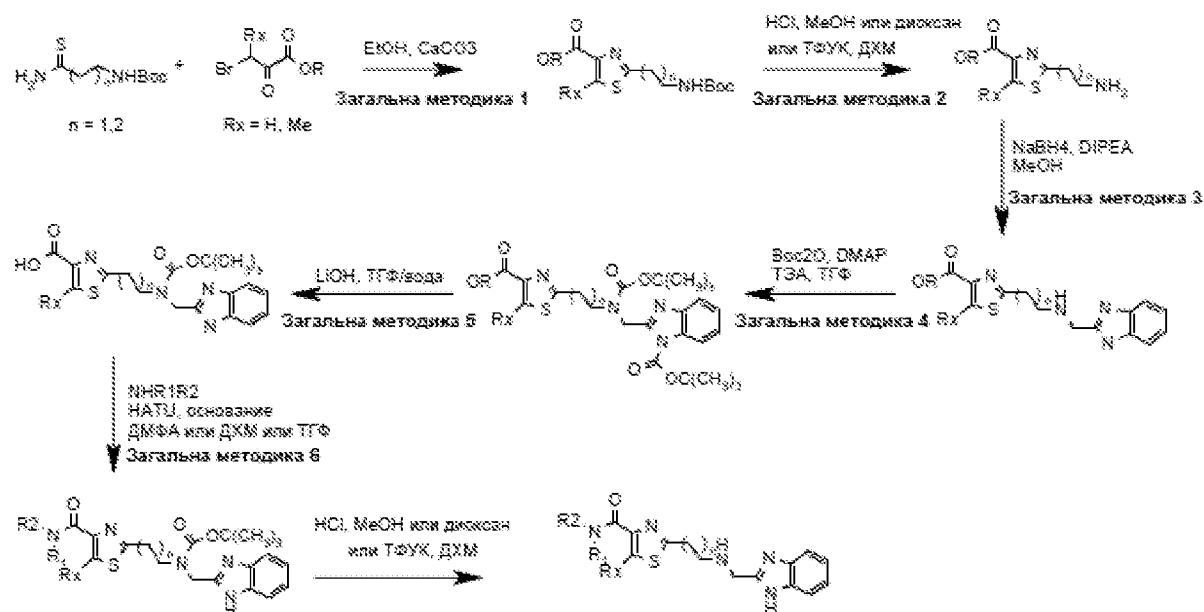


(d), де $n = 0 - 7$, бажано $0 - 5$, бажано $0 - 1$ або 2 ,

з одержанням сполук, які мають формулу (I);

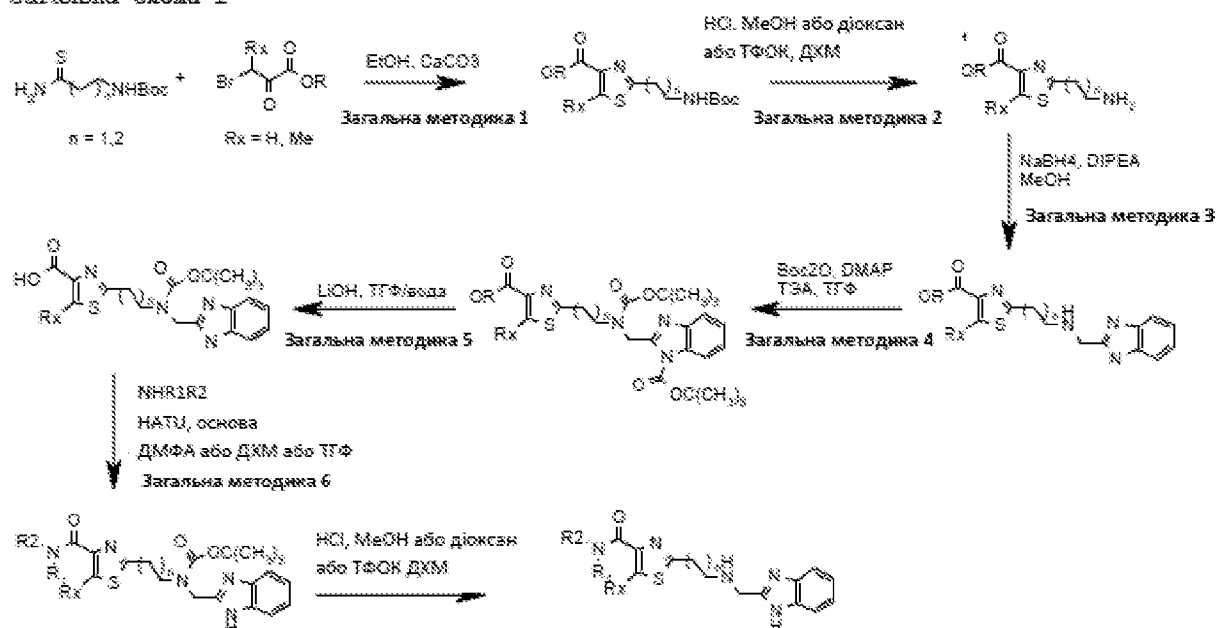
де X^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , Z , A^1 , R^3 і Ar мають зазначене в даному тексті значення. В принципі, зазначений порядок стадій є оптимальним. Також можливо починати з реакції сполук (a) із сполуками (d), з наступною реакцією із сполукою (b), з одержанням сполук, які мають формулу (I). Можливі кілька додаткових проміжних стадій, і кілька проміжних сполук одержують як докладно описано нижче в прикладах. Кілька проміжних сполук також є новими сполуками, які входять до обсягу претензій даного винаходу.

Загальна схема 1



де R_x означає опціональний замісник в X⁴ і відповідає Y¹
 n є цілим числом, як зазначено в контексті для A¹

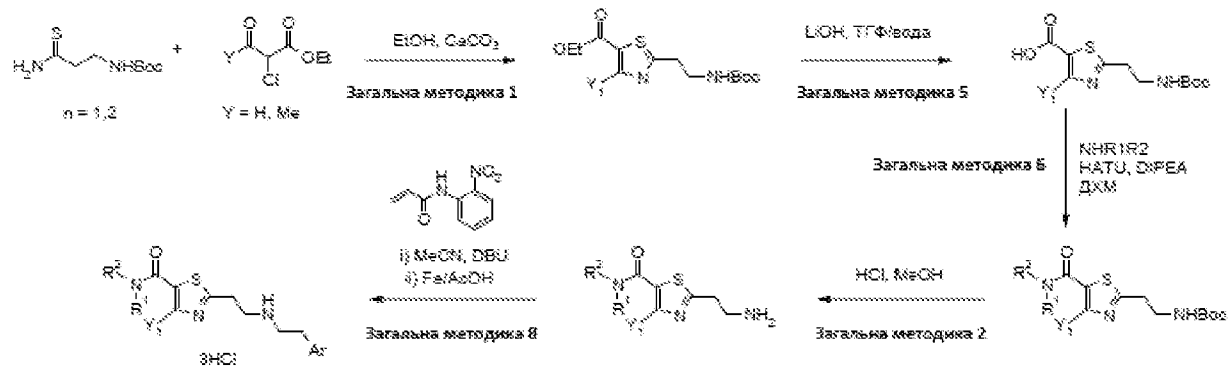
Загальна схема 1



5

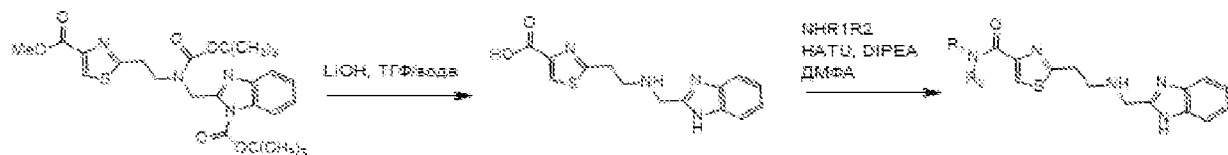
де R_x означає опціональний замісник в X⁴ і відповідає Y¹
 n є цілим числом, як зазначено в контексті для A¹

Загальна схема I-1



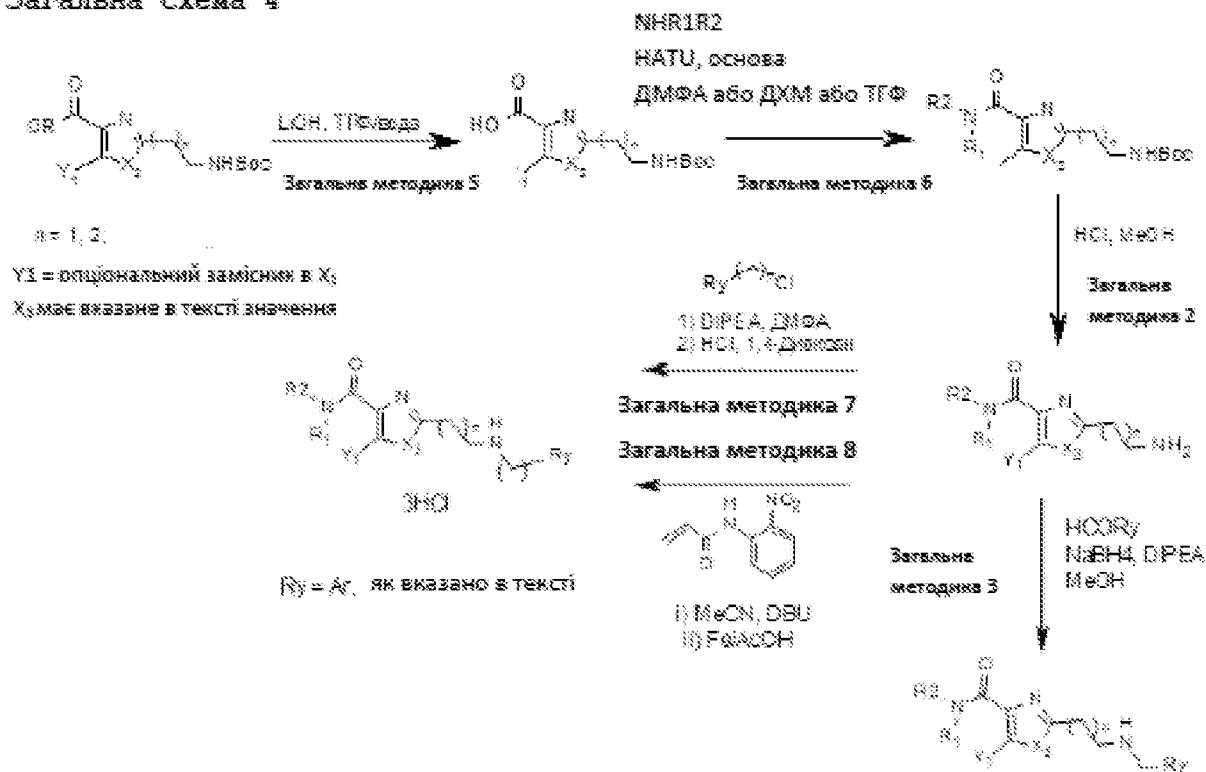
де Ar має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

Загальна схема 2



5

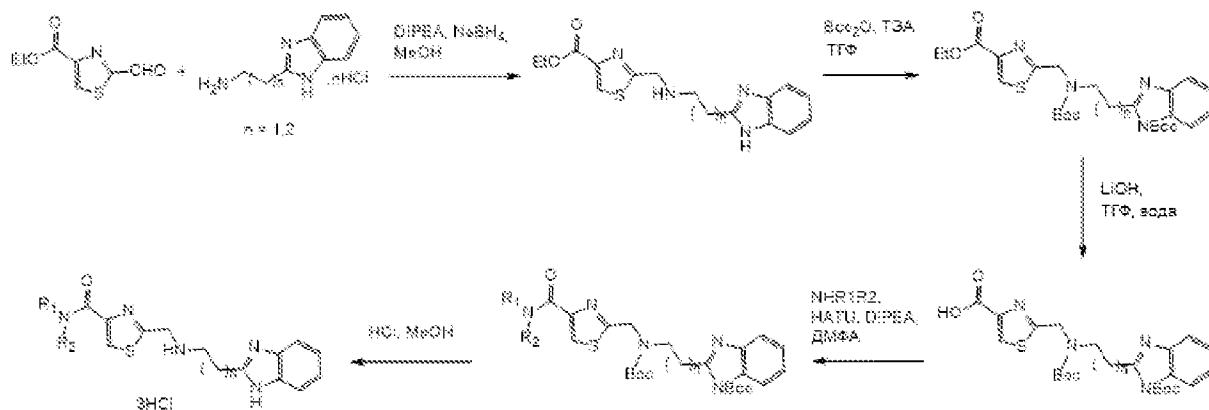
Загальна схема 4



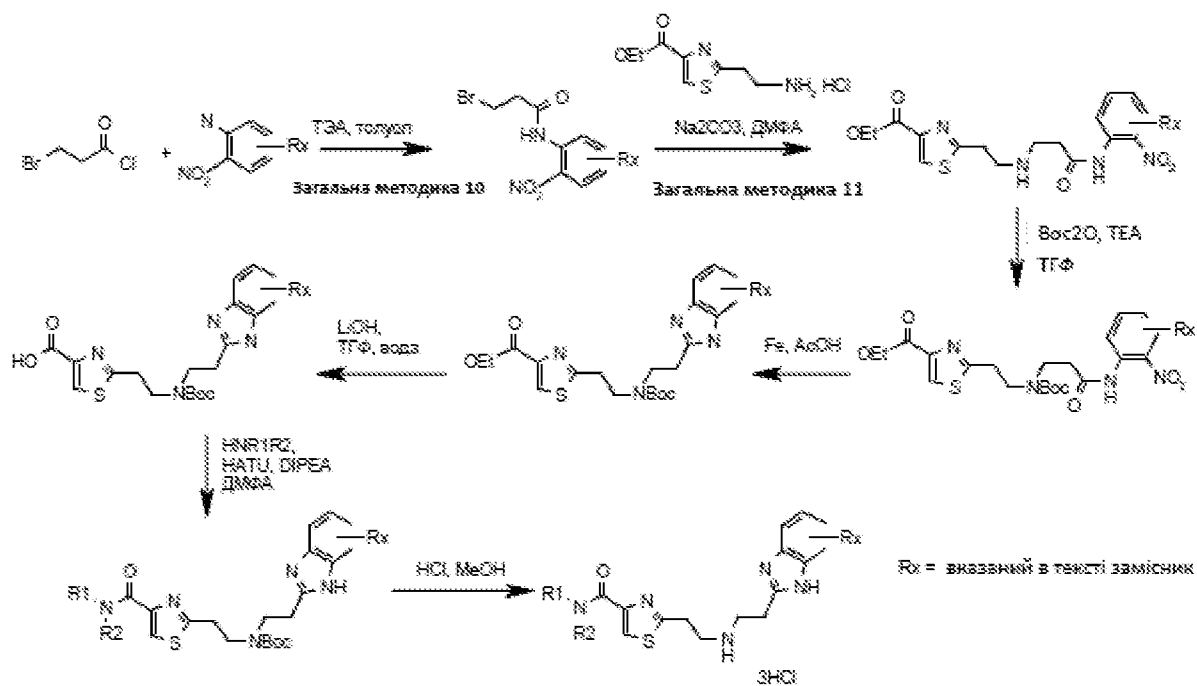
Загальна схема 6



Загальна схема 7

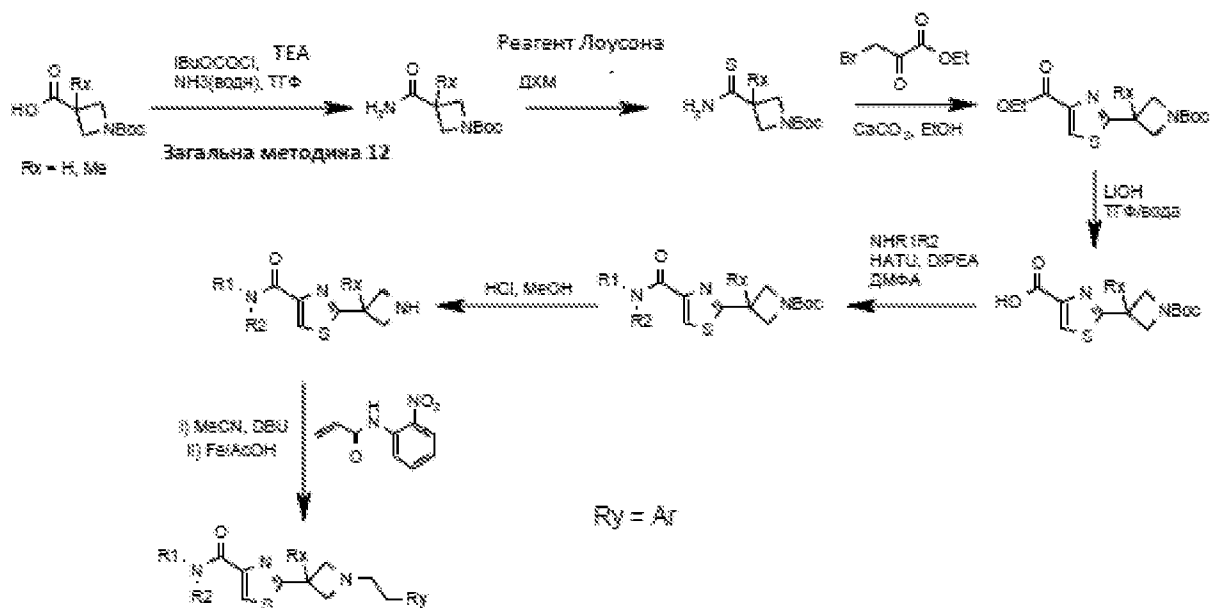


Загальна схема 8



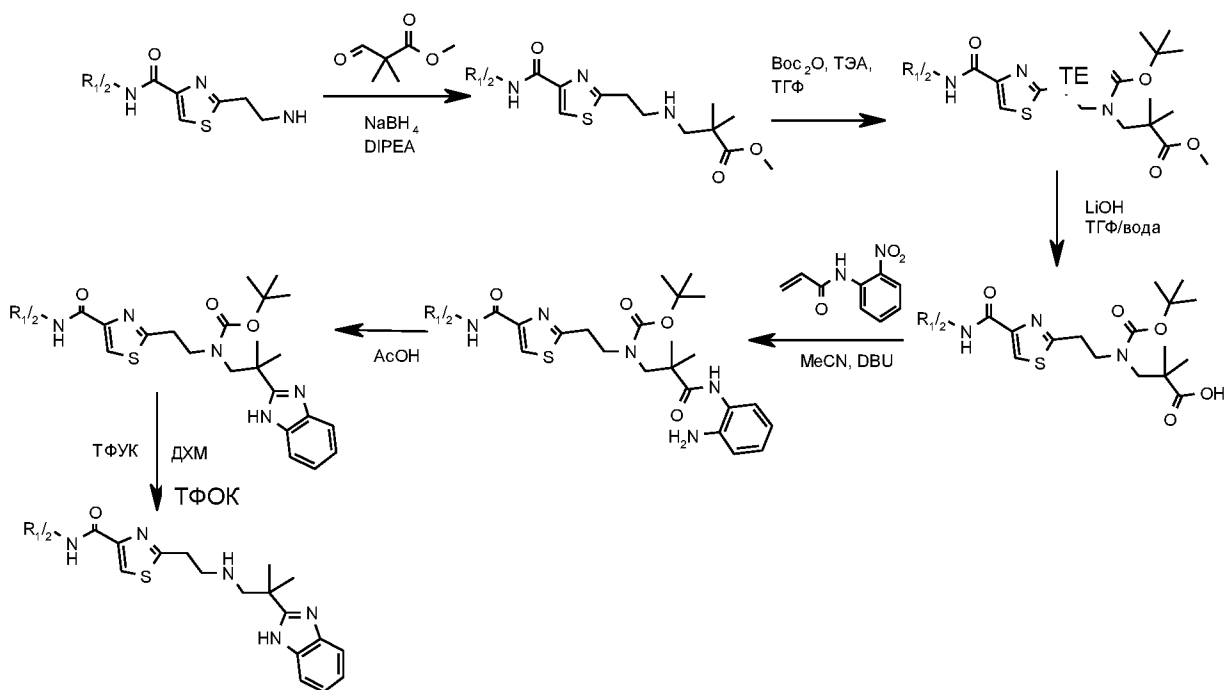
5 де Rx означає опціональний замісник R^4 в $\text{Ar} = \text{Het-2}$

Загальна схема 9



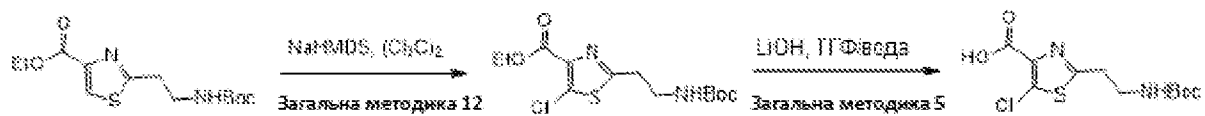
Ry = Ar має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

Загальна схема 10

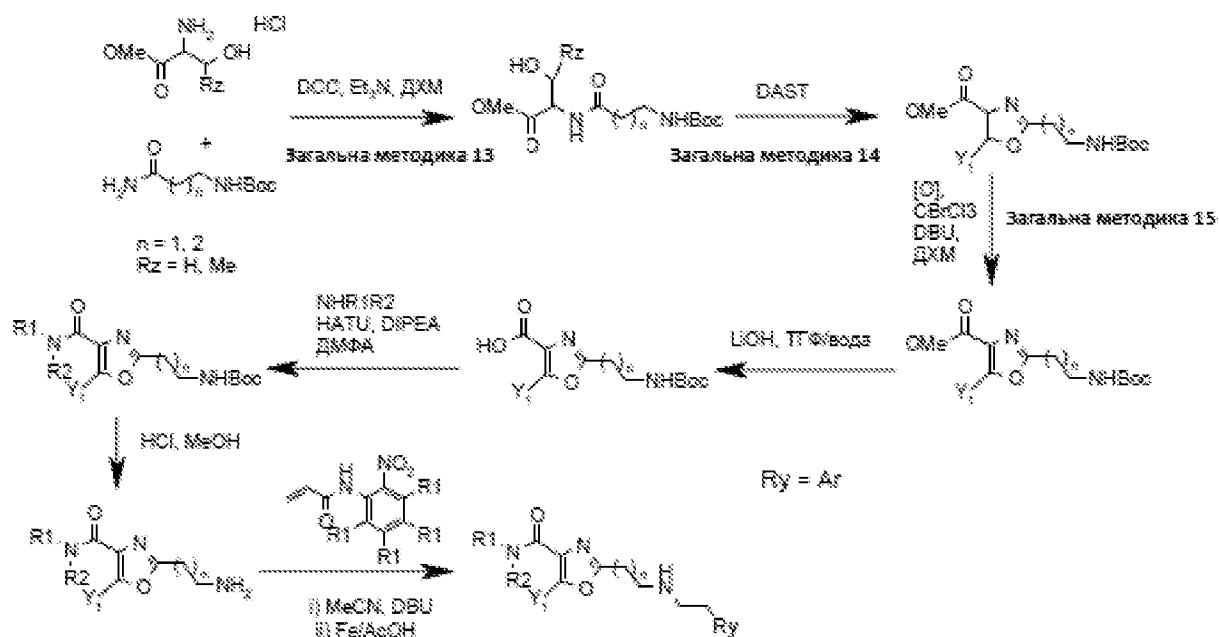


5

Saravaliya chena 11



Загальна схема 12

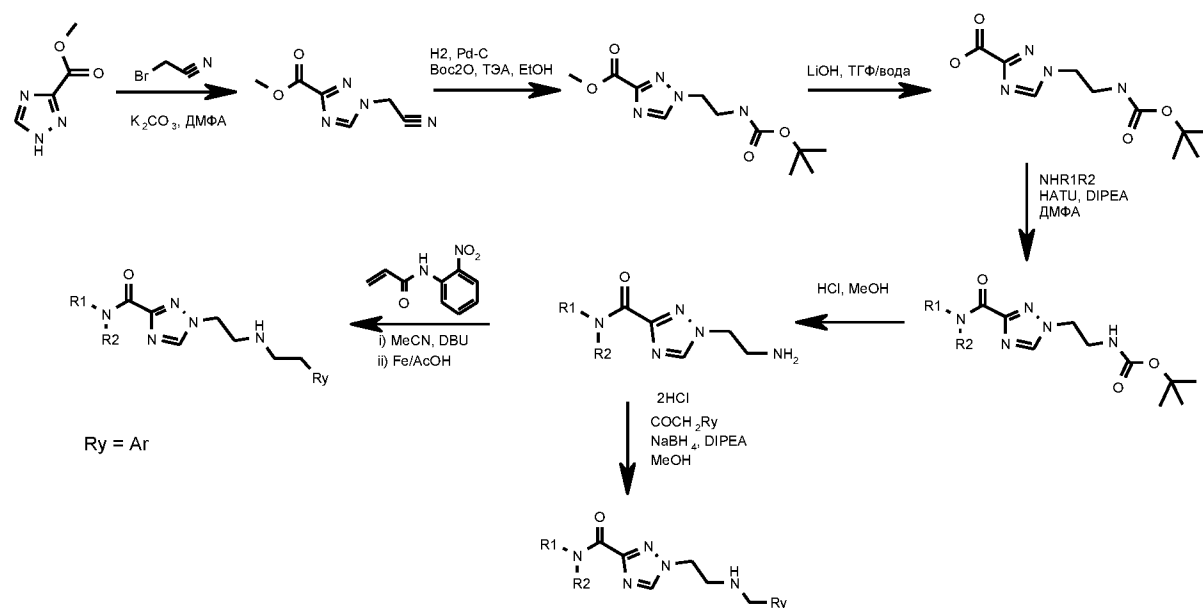


де Y₁ означає опціональний замісник в X⁴

Rx означає опціональний замісник у фенілі

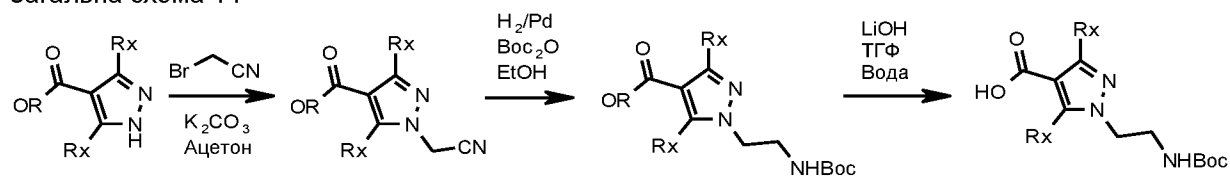
Ry = Ar має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

5 Загальна схема 13



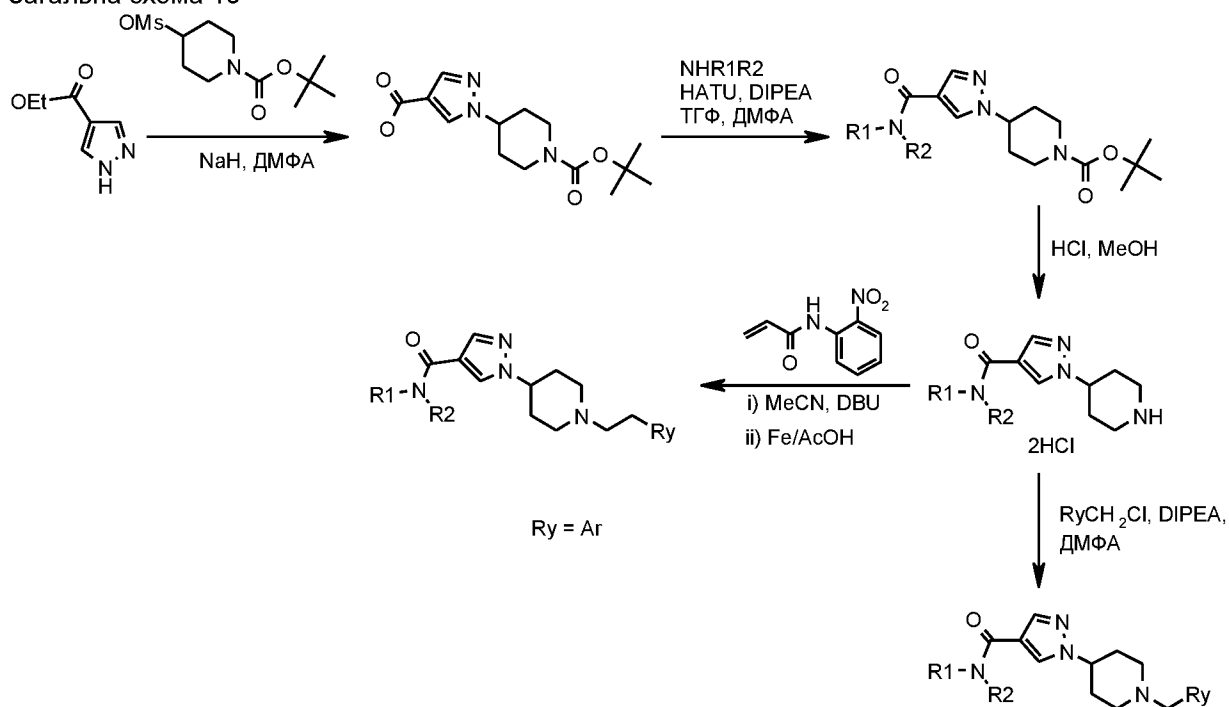
Ry = Ar має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

Загальна схема 14



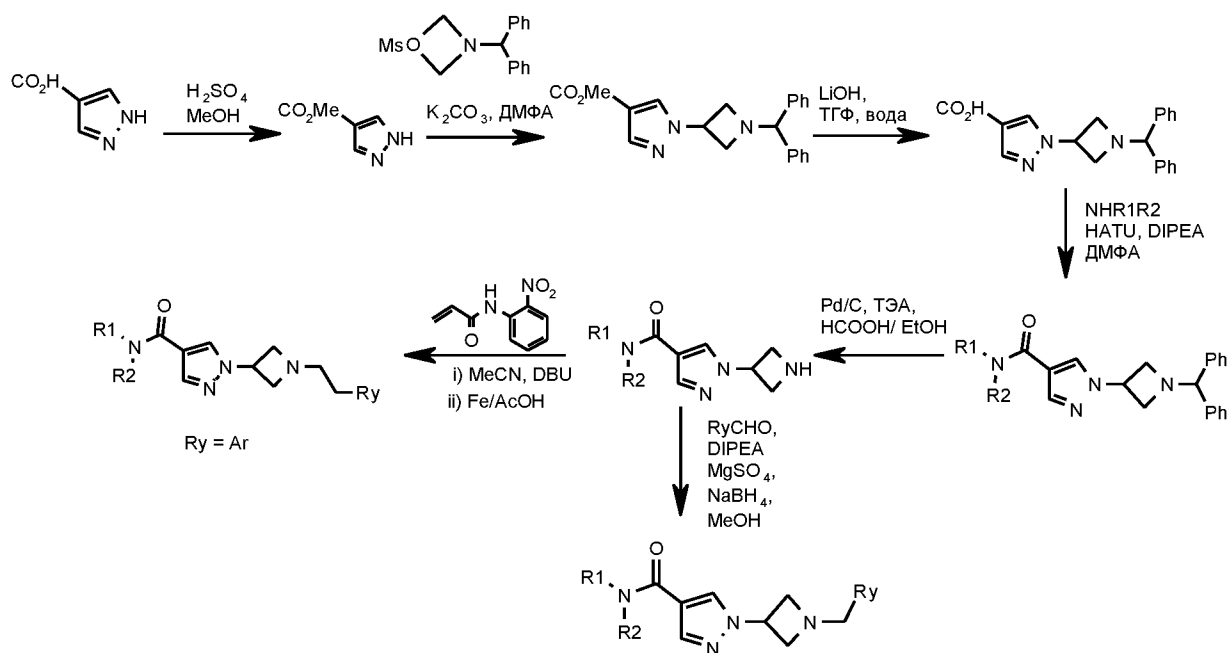
де Rx означає опціональний замісник в X¹ або X⁴ і відповідає Y¹

Загальна схема 15



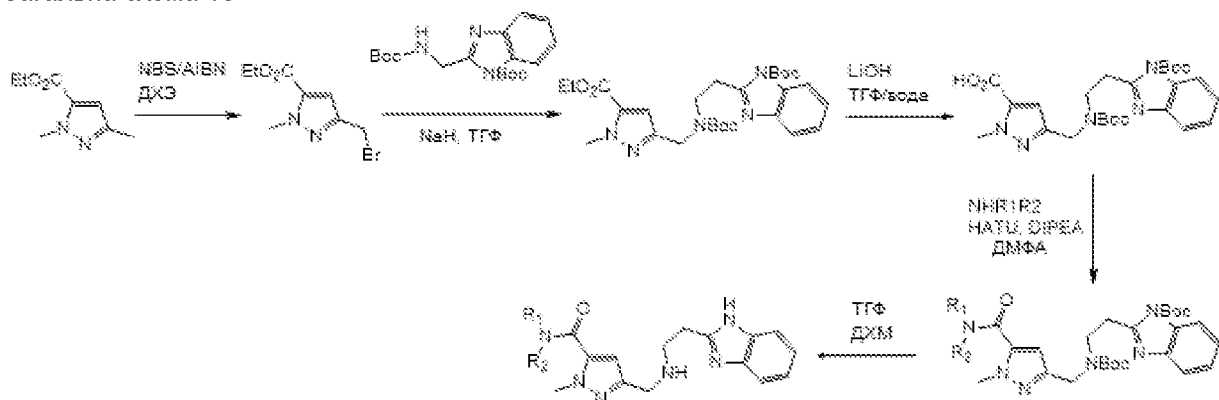
5 $\text{Ry} = \text{Ar}$ має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

Загальна схема 16

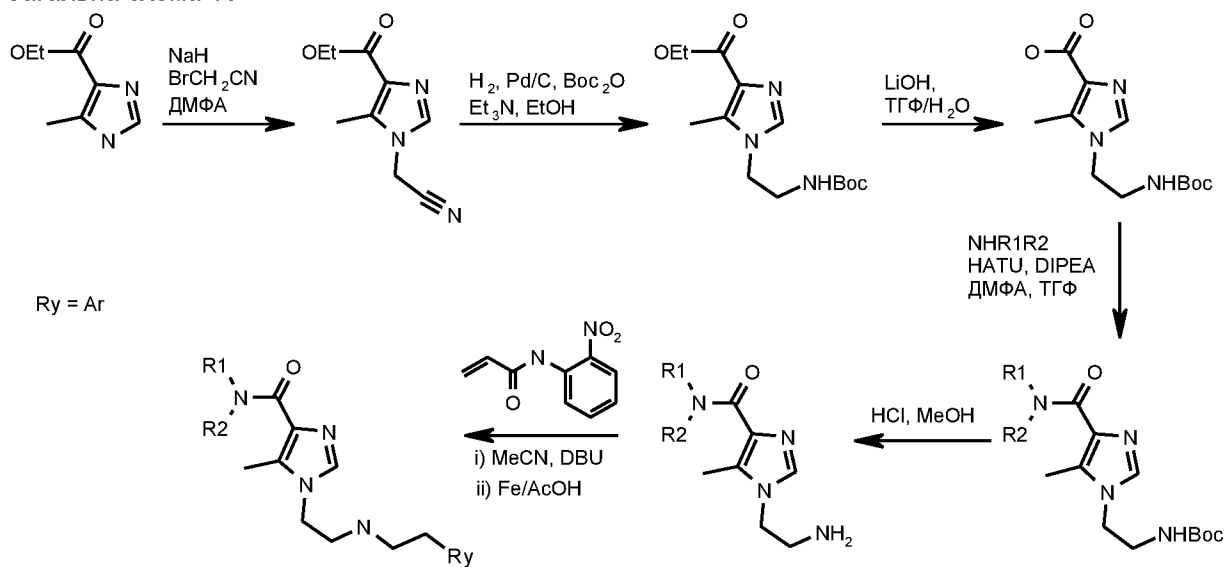


$\text{Ry} = \text{Ar}$ має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

Загальна схема 18



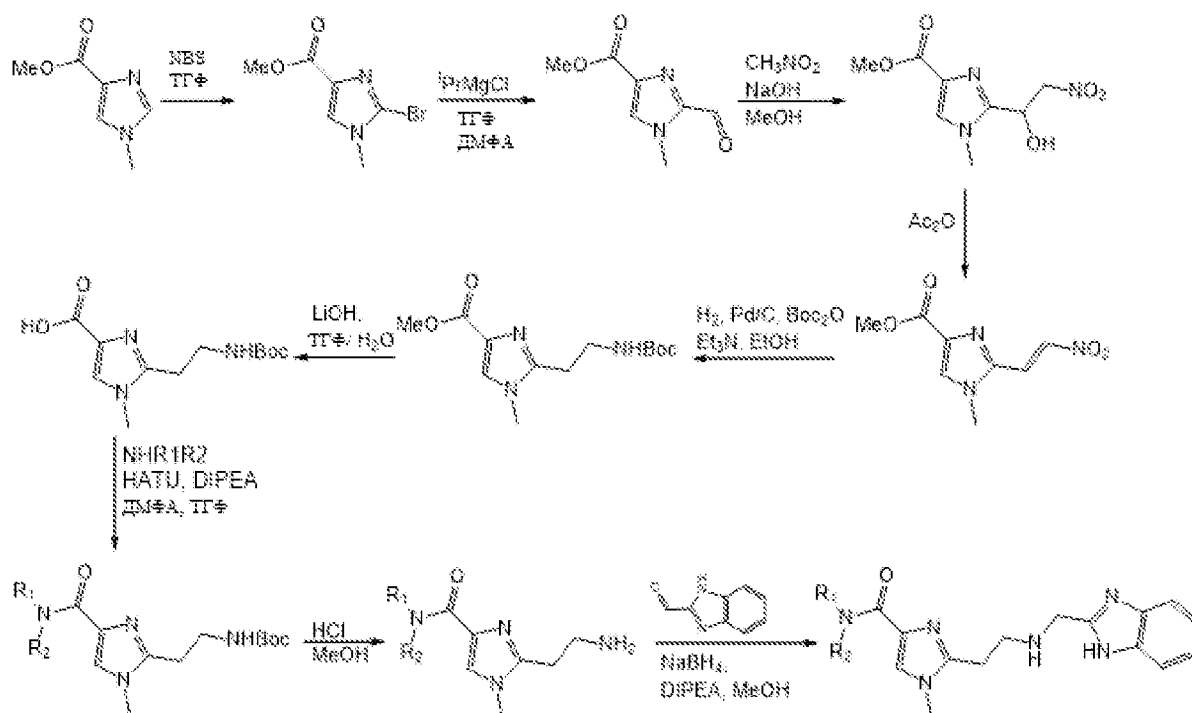
Загальна схема 19



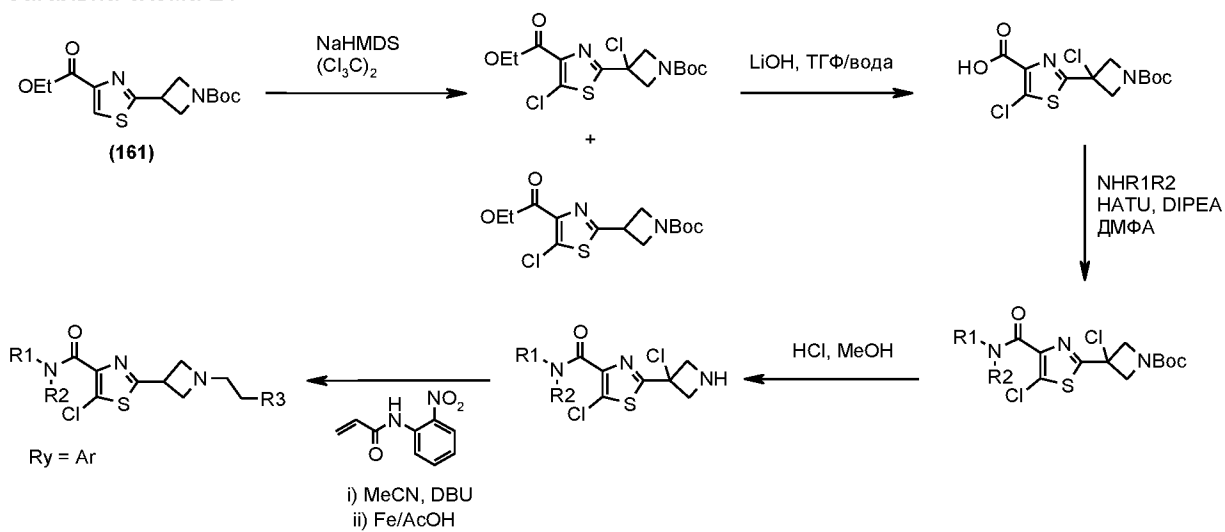
5

R_y = Ar має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

Загальна схема 20



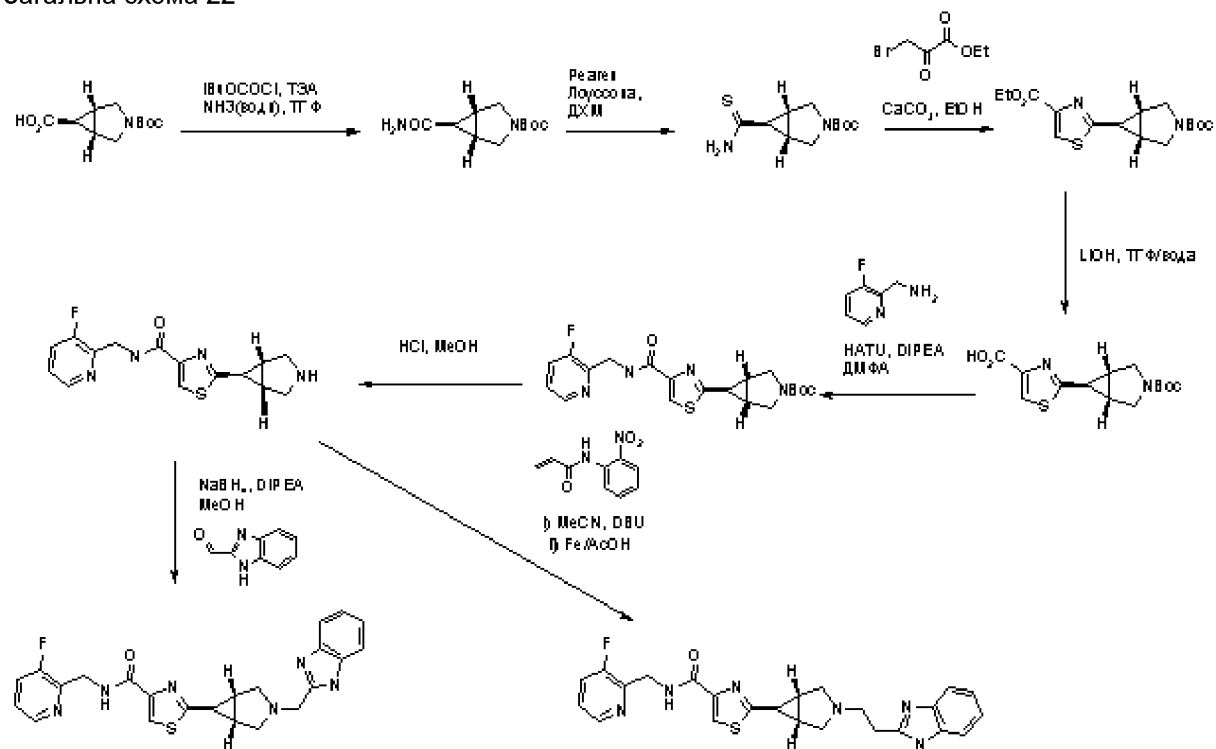
Загальна схема 21



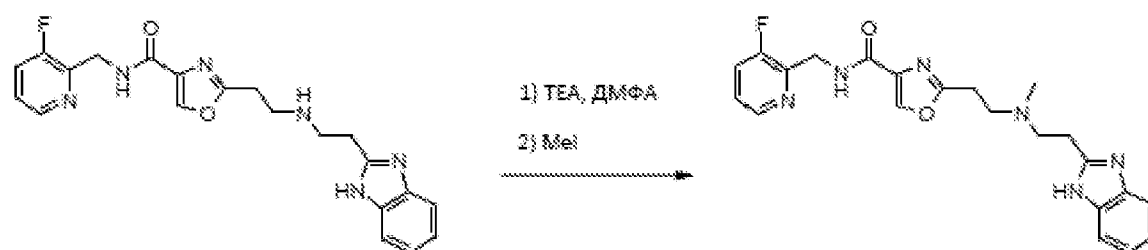
5

$\text{R}_y = \text{Ar}$ має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

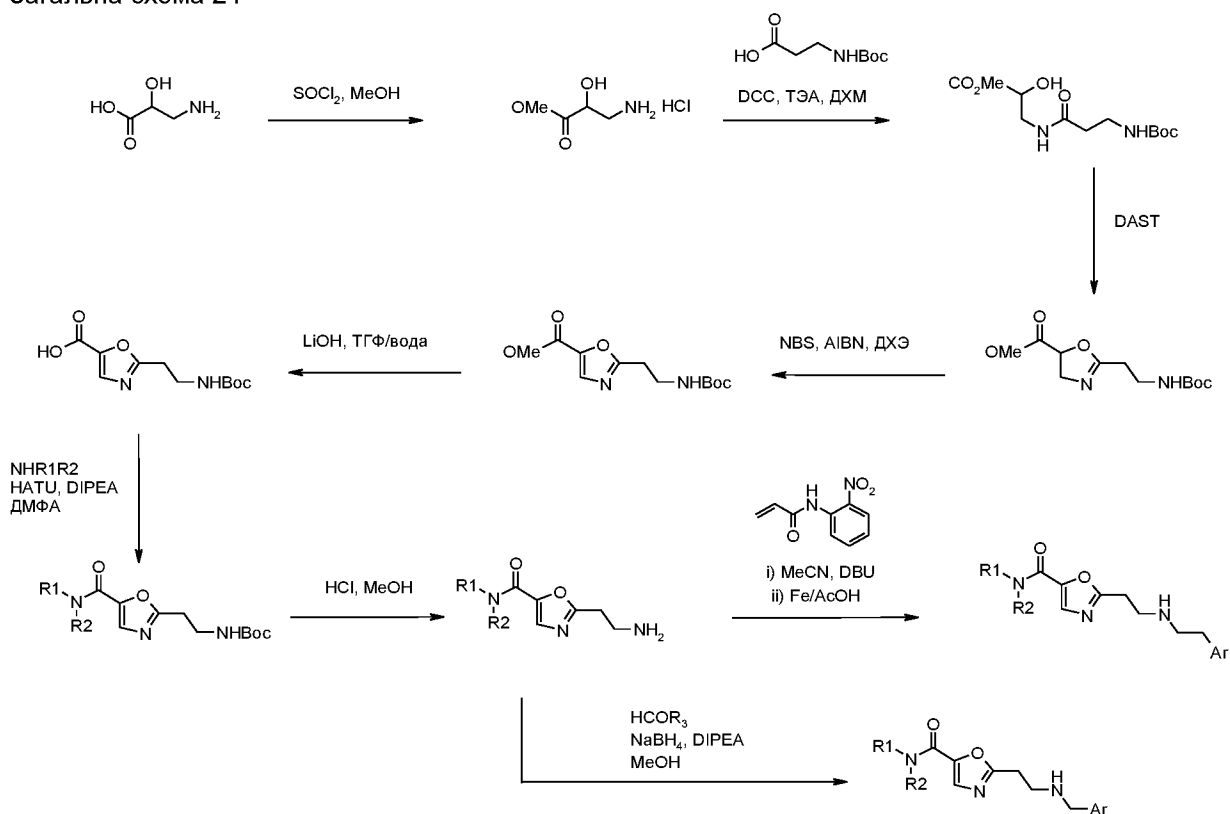
Загальна схема 22



Загальна схема 23

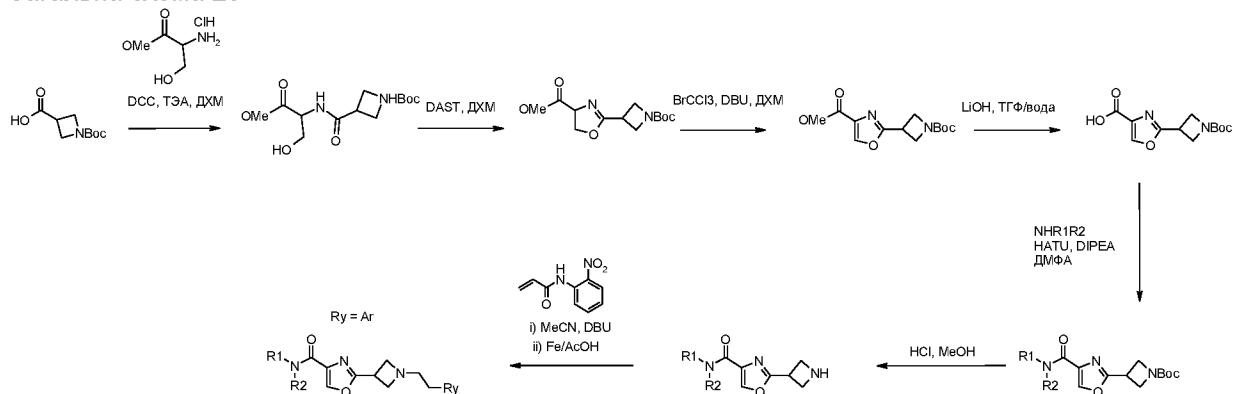


Загальна схема 24



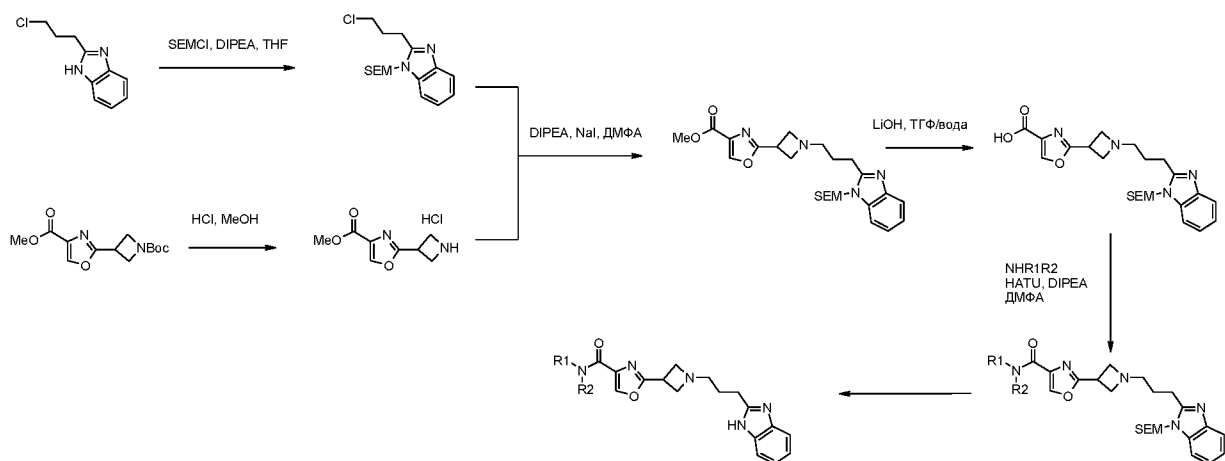
5 Ag має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

Загальна схема 25

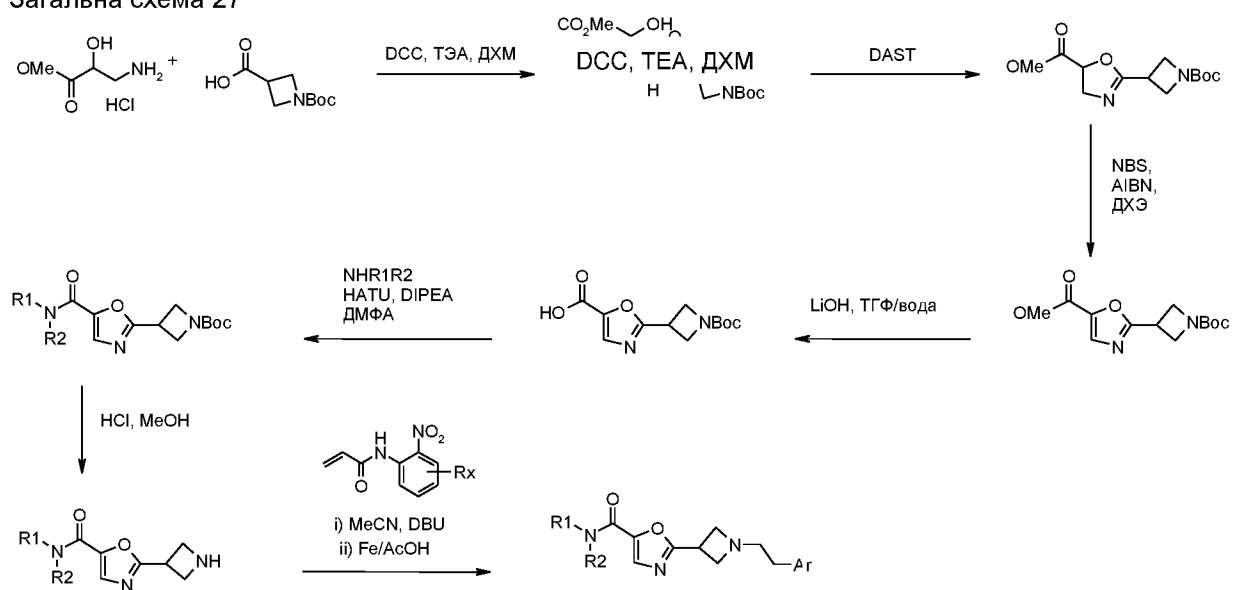


Ry = Ar має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2

10 Загальна схема 26



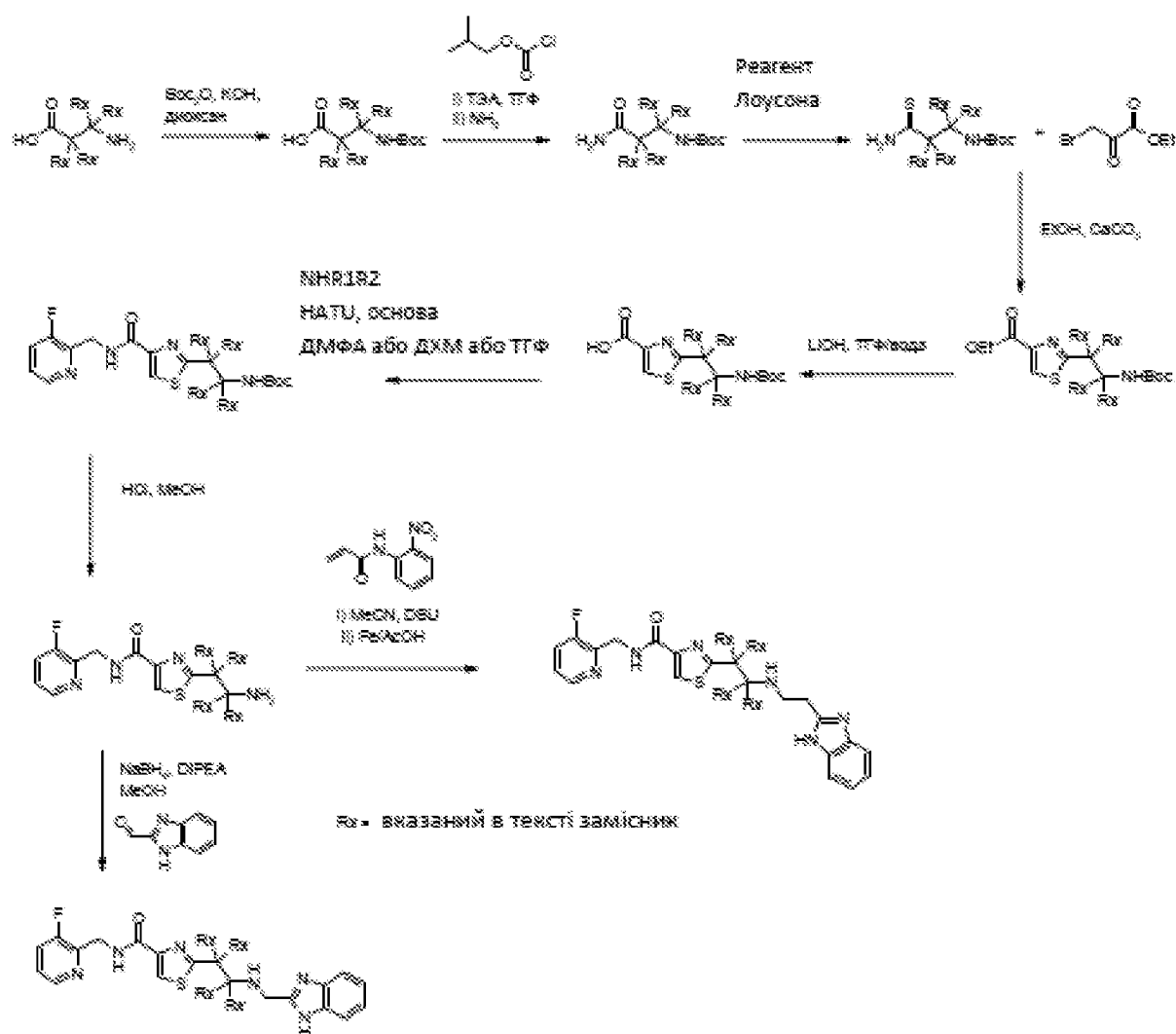
Загальна схема 27



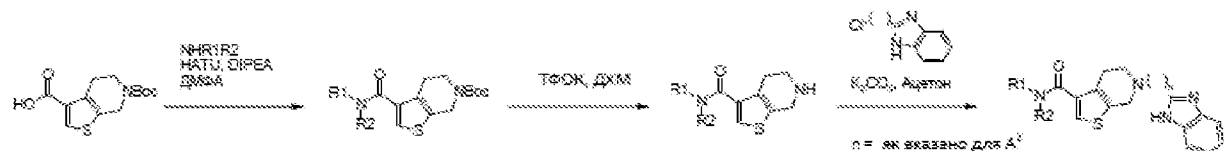
5

Ar має зазначене в тексті значення й може відповідати Het-2
 Rx = опціональний замісник у фенілі

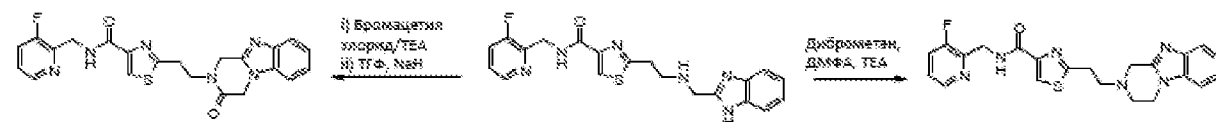
Загальна схема 28



Западна схема 41



Загальна сума 42



Проміжні продукти

5 Схеми А

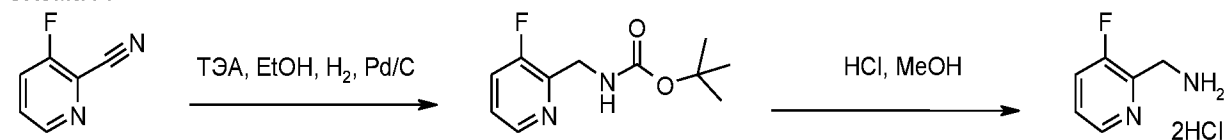


Схема В

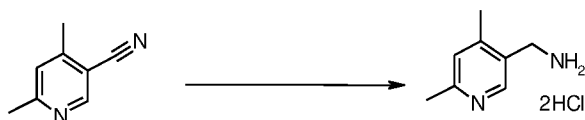
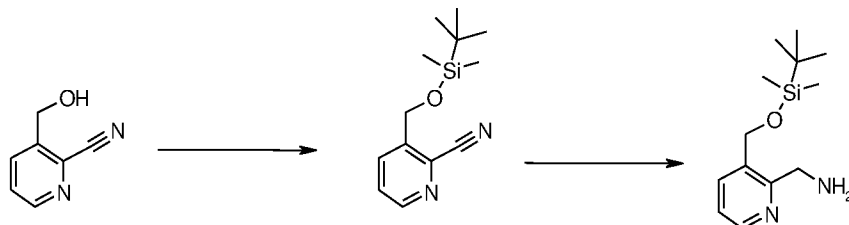
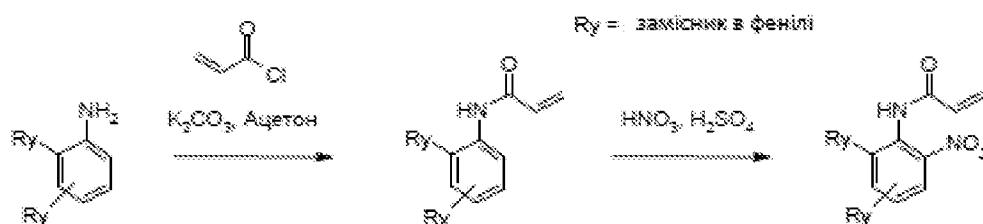


Схема С

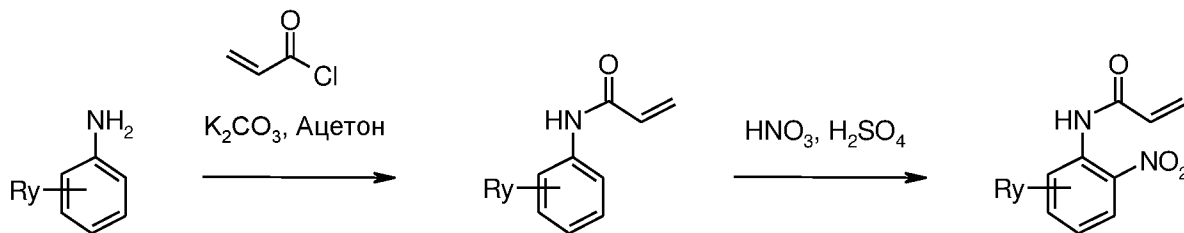


5

Загальна схема K-I



Загальна схема K-II



10

Приклади

Даний винахід більш докладно проілюстровано в наведених нижче прикладах. Наведені приклади носять роз'яснювальний характер і кваліфікований фахівець у даній галузі може розширити описані окремі приклади на інші заявлені сполуки.

15

Фармакологічні тести

1. Тест інтерналізації гепсидину (J774)

Цей клітинний тест дозволяє кількісно оцінити зв'язування гепсидину з феропортином (Fpn) за допомогою мікроскопічного детектування інтерналізації флуоресцентно-міченого гепсидину в J774 клітинах. J774 – це клітинна лінія мишачих макрофагів, для якої було показано ендогенне експресування Fpn при інкубуванні із залізом (Knutson et al, 2005). Зв'язування гепсидину з Fpn запускає інтерналізацію й розкладання гепсидину й Fpn. Однак, TMR (6-карбокситетраметилпродаміновий) флуорофор, приєднаний до гепсидину, залишається асоційованим із клітиною після розкладання пептидного кістяка гепсидину. Тому мікроскопічне детектування флуоресценції від асоційованого із клітиною TMR служить заходом зв'язування гепсидину з Fpn і інтерналізації гепсидину й Fpn. Якщо запобігають зв'язуванню комплексу TMR-гепсидину з Fpn, то клітинна TMR-флуоресценція залишається низькою (Dürrenberger et al, 2013). Вплив низькомолекулярних Fpn-інгібуючих сполук у даному тесті оцінювали *in vitro*, як описано нижче.

J774 клітини, які збирали з культур з конфлюентністю близько 80%, висівали в концентрації 8×10^5 клітин/мл у повному середовищі (DMEM, 10% FBS, 1% пеніцилін-стрептоміцин), яке містить 200 мкМ Fe(III)NTA (нітрилотриоцтова кислота), 100 мкл на комірку в 96-коміркових планшетах Microclear (Greiner; Cat. 655090), і вирощували при 37°C з 5% CO₂. Після інкубування протягом ночі, клітини 4 рази промивали попередньо підігрітим DMEM без фенолового червоного, 30 мкл/комірку DMEM без фенолового червоного додавали після фінального промивання, і додавали 10 мкл/комірку серійних розведень досліджуваних сполук у

35

трьох повторностях. J774 клітини пре-інкубували з досліджуваними сполуками при 37°C з 5% CO₂ протягом 15 хвилин, після чого додавали TMR-гепсидин до фінальної концентрації 25 нМ. Клітини інкубували в загальному об'ємі 50 мкл при 37°C з 5% CO₂ протягом 2 годин, потім додавали барвник Hoechst 33342 у фінальній концентрації 0,5 мкг/мл для фарбування ядер, і далі інкубували 10 хвилин при 37°C з 5% CO₂. Клітини 3 рази промивали фосфатно-сольовим буферним розчином (PBS) і фіксували в 100 мкл 4%-ного розчину параформальдегіду в PBS протягом 15 хвилин за кімнатної температури. Після видалення розчину параформальдегіду, клітини 3 рази промивали фосфатно-сольовим буферним розчином, залишаючи 100 мкл на комірку, і планшети закривали плівкою. Реєстрували картини флуоресценції TMR (530-550 нм порушення/575-625 нм випущення/400 мс час експозиції) і Hoechst 33342 (360-370 нм порушення/420-460 нм випущення/10 мс час експозиції) за допомогою спектрофотометра Scanr (Olympus) для зчитування планшетів, оснащеного 20 × світлосильним об'єктивом. Реєстрували чотири зображення на комірку, що покривають близько 1500 клітин на комірку. Отримані зображення аналізували за допомогою програмного забезпечення Scanr для аналізу зображень. Аналіз зображень включав детектування ядер (Hoechst 33342 флуоресценція), ідентифікацію асоційованих із клітиною ділянок, застосування віртуального каналу й визначення порога для зменшення тла, типу кулі, що котиться, після чого застосовували алгоритм середньої суми для вимірювання TMR флуоресценції, пов'язаної із клітинами, як кількісного параметра оцінки інтерналізованного TMR-гепсидину. Значення IC₅₀ обчислювали за отриманим даними середньої суми з використанням статистичної обробки кривих "log(інгібітор) vs. відповідь" у програмі Prism 5 (Graphpad Software Inc., версія 5.02). Для кожного набору даних порівнювали відповідність моделі "log(інгібітор) vs. відповідь (три параметри)" і відповідність моделі "log(інгібітор) vs. відповідь – змінний нахил (чотири параметри)", і використовували дані IC₅₀ для кращої моделі. IC₅₀ дані для інгібіторів Fpn, протестованих у тесті інтерналізації гепсидину, перераховано в таблиці 1. Значення IC₅₀ для неміченого гепсидину в цьому тесті становить 0,015 ± 0,011 мкМ.

Таблиця 1. Показані середні дані IC₅₀ для інгібіторів Fpn, протестованих у тесті інтерналізації гепсидину, для декількох вимірів.

Таблиця 1

Сполука №	J774 IC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	J774 IC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	J774 IC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	J774 IC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	J774 IC ₅₀ (мкМ)
1	0,012	72	1,36	114	0,118	161	0,361	210	4,913
2	0,035	74	0,21	115	>25,0 (<50)	162	0,297	211	0,747
3	0,17	75	0,53	116	1,000	163	0,828	212	8,514
4	0,155	76	0,34	117	9,695	164	0,343	214	14,1
5	0,063	77	0,35	118	0,103	165	0,100	215	27,7
7	0,4	79	0,037	119	0,164	166	1,118	218	4,5
8	0,24	80	0,345	120	0,034	167	0,145	219	2,43
12	0,08	81	0,42	121	0,473	169	0,750	220	0,29
16	0,90	82	0,006	122	0,026	170	0,482	223	1,9
19	10,0	83	0,096	123	0,17	171	0,026	226	0,049
21	6,7	84	0,40	124	6,332	173	0,006	227	0,130
35	0,19	85	0,029	125	1,660	174	0,141	228	0,046
36	0,25	86	0,48	126	0,096	175	1,025	230	0,14
37	0,81	87	0,19	127	0,009	176	0,957	231	5,2
38	0,03	88	0,78	128	0,005	177	4,203	233	16
39	0,07	89	0,089	129	0,353	178	3,637	236	0,15
40	0,049	90	0,025	131	0,090	179	0,216	239	0,036
42	0,60	91	2,07	132	0,580	180	30,855	242	8,92
43	0,25	92	0,83	134	0,377	181	0,135	243	0,032
44	1,33	93	0,53	135	3,407	182	0,989	244	0,090
45	0,44	94	0,012	136	>10,49 (<50)	183	0,131	247	0,082
46	0,59	95	7,23	137	0,514	184	0,063	249	0,040
47	0,72	96	2,97	138	0,179	186	0,30	250	0,014
49	30,58	97	0,27	139	4,794	187	87	251	0,062
54	0,46	98	1,85	140	3,727	188	1,16	253	0,226
55	0,015	99	2,99	141	0,167	189	0,060	256	0,081

Продовження таблиці 1

56	0,41	100	0,46	142	21,606	191	0,33	257	0,035
57	0,10	101	0,28	144	0,012	192	13,56	258	0,152
58	0,01	102	0,058	145	0,385	193	0,287	261	0,554
59	0,05	103	2,37	148	2,085	194	0,72	265	0,070
60	2,39	104	0,90	151	0,111	195	0,21	273	0,228
61	0,56	105	0,077	152	0,004	196	1,13	274	0,145
63	0,61	106	1,52	154	0,0083	198	27,05	275	26,035
64	0,13	108	0,13	155	0,347	199	0,78	276	27,160
65	0,85	109	0,076	156	2,462	205	0,37	277	0,011
68	2,5	110	1,699	157	0,717	206	0,18	278	0,476
69	0,26	111	0,035	158	0,047	207	0,183	279	2,009
70	0,53	112	0,378	159	0,091	208	0,012	280	50,000
71	0,24	113	>25,0 (<50)	160	0,256	209	0,379		

2. Біофізичний тест зв'язування феропортину з гепсидином

- 5 Цей біофізичний тест був розроблений для більш прямого підтвердження інгібування зв'язування гепсидину з феропортином (Fpn). Інкубування TMR-гепсидину з очищеним людським Fpn, виділеним із дріжджових клітин *Pichia pastoris*, які експресують людський Fpn із Я-термінальним афінним маркером FLAG (Bonaccorsi di Patti, 2014), приводить до збільшення флуоресцентної поляризації (ФП) TMR-гепсидинового ліганда. Низькомолекулярні інгібітори Fpn тестували на предмет інгібування зв'язування TMR-гепсидину з Fpn, детектуючи
- 10 дозозалежне зниження TMR ФП сигналу, як докладно описане нижче.

- Суміш 1,3 мкМ людського Fpn і 30 нМ TMR-гепсидину в буфері для ФП аналізу, що містить 50 мМ Tris-HCl pH 7,3, 200 мМ NaCl, 0,02% DDM, 0,1% BSA, розподіляли в 384-комірковий чорний планшет із круглodonними комірками малого об'єму (Corning, Cat. 3677) по 16 мкл на комірку. Додавали по 8 мкл серійних розведень досліджуваних сполук у дуплікатах, з
- 15 фінальними концентраціями Fpn і TMR-гепсидину 1 мкМ і 20 нМ, відповідно. Планшети інкубували 90 хвилин за кімнатної температури й заміряли паралельну (S) і перпендикулярну (P) флуоресценцію за допомогою спектрофотометра для зчитування планшетів для візуалізації флуоресценції Synergy H1 (BioTek). Значення ФП обчислювали як mP за наведеною нижче формулою.

$$mP = \frac{F_{\text{парал}} - F_{\text{перпенд}}}{F_{\text{парал}} + F_{\text{перпенд}}} \times 100$$

- 20 Значення IC₅₀ визначали за обчисленими значенням mP як описано для тесту інтерналізації гепсидину й заносили в таблицю 2. Значення IC₅₀ для неміченого гепсидину в даному тесті становить 0,37 ± 0,067 мкМ.

- 25 Таблиця 2. Наведені середні (AVE) для декількох вимірювань дані IC₅₀ для інгібіторів Fpn, протестованих у біофізичному тесті зв'язування феропортину з гепсидином.

Таблиця 2

Сполуки №	FP IC ₅₀ (мкМ)
1	0,016
2	0,017
3	0,071
5	0,0511
7	0,18
8	0,282

Продовження таблиці 2

Сполука №	FP IC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	FP IC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	FP IC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	FP IC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	FP IC ₅₀ (мкМ)
12	0,86	81	2,974	121	5,1	166	0,37	219	1,1
16	1,72	82	0,374	122	0,214	167	0,104	220	0,093
19	10,22	83	1,046	123	0,112	169	0,54	223	2,680
21	1,43	84	2,412	124	3,5	170	0,28	226	0,026
35	2,16	85	1,866	125	3,7	171	0,066	227	0,096
36	3,65	86	4,957	126	0,12	173	0,031	228	0,021
37	1,90	87	2,249	127	0,023	174	0,32	230	0,058
38	0,233	88	6,757	128	0,036	175	0,95	231	1,658
39	1,34	89	0,922	129	1,078	176	1,16	233	6,776
40	0,068	90	0,418	131	0,133	177	15,44	236	0,123
42	2,17	91	12,060	132	0,57	178	1,92	239	0,038
43	1,52	92	1,268	134	0,97	179	0,42	242	27,810
44	5,34	93	1,03	135	36,90	180	22,40	243	0,034
45	2,1	94	0,044	136	6,85	181	0,089	244	0,182
46	4,34	95	13,040	137	1,04	182	0,33	247	0,178
47	3,42	96	7,286	138	0,16	183	0,19	249	0,044
49	23,97	97	2,132	139	63,1	184	0,10	250	0,019
54	11,37	98	5,713	140	6,9	186	0,14	251	0,071
55	0,087	99	4,327	141	0,049	187	35,48	253	0,1481
56	0,566	100	1,419	142	10,5	188	0,63	256	0,046
57	0,43	101	0,315	144	0,073	189	0,047	258	0,194
58	0,076	102	0,258	145	0,35	191	0,52	257	0,038
59	0,270	103	2,525	148	7,3	192	49,26	261	0,4396
60	0,974	104	1,756	150	73	193	0,074		
61	1,690	105	0,420	151	0,089	194	0,73		
63	0,846	106	4,457	152	0,023	195	0,077		
64	1,237	108	0,478	153	57,77	196	0,87		
65	0,95	109	0,172	154	0,030	199	0,45		
68	4,056	110	3,422	155	0,46	205	0,29		
69	1,513	111	0,051	156	0,71	206	0,036		
70	1,065	112	1,035	157	4,27	207	0,047		
71	0,508	113	71,2	158	0,041	208	0,019		
72	0,931	114	0,23	159	0,035	209	0,038		
74	0,451	115	109	160	0,097	210	1,877		
75	1,830	116	0,058	161	0,26	211	0,154		
76	5,083	117	9,0	162	0,14	212	3,758		
77	2,813	118	0,25	163	2,97	214	3,188		
79	0,820	119	5,3	164	0,14	215	15,610		
80	2,276	120	0,071	165	0,061	218	2,2		

Інгібування здійснюваного феропортином транспорту заліза в аналізі спричиненої залізом відповіді.

- 5 Внутрішньоклітинні концентрації заліза в даному тесті побічно вимірюють шляхом моніторингу активності репортерного гена бета-лактамази (BLA), гібридизованого із промотором людського феритина й пов'язаного з ним регулюючого елемента фактора, що контролює вміст заліза (IRE), яке утримується в 5' нетрансльованій області мРНК феритину.
- 10 Експресування феропортину (Fpn) у такій лінії клітин приводить до відтоку заліза й зниженого рівня заліза, що призводить до зниження активності репортерного гена. З іншого боку, інгібування Fpn-опосередкованого відтоку заліза призводить до підвищення концентрації заліза в клітині, що детектується як підвищена активність репортерного гена. Низькомолекулярні сполуки, які є інгібіторами Fpn, тестували на предмет дозозалежних ефектів у такому *in vitro* аналізі спричиненої залізом відповіді, як описано нижче.

- 15 НЕК-293 лінію клітин #354 генерували шляхом стійкого інтегрування (i) химерної конструкції людський Fpn-GFP, вставленої в похідне доксициклін-індукованої pTRE-Tight-BI плазміди

(Clontech, Cat. 631068), і (ii) конструкції промотор людського феритина-BLA репортерний ген у похідне НЕК-293 Tet-ON Advanced лінії клітин (Clontech). Для створення конструкції феритин-BLA репортерний ген, 1,4 kb фрагмент промотора людського феритина Н ампліфікували методом ПЛР із людської геномної ДНК (прямий праймер 5'-CAGGTTTGTGAGCATCCTGAA-3'; зворотний праймер 5'-GGCGGCGACTAAGGAGAGG-3') і вводили перед BLA геном, присутнім в pcDNATM6.2/cGeneBLAzerTM-DEST плазміді (Invitrogen, Cat. 12578-043), тим самим заміщаючи оригінальний CMV промотор, і поміщали IRE, який регулює трансляцію гена феритину, приблизно на 170 пар основ вище ініціюючого кодону репортерного гена. #354 клітини збирали з культур із приблизно 80%-ною конфлюентністю, висівали в концентрації $1,8 \times 10^5$ клітин/мл у середовищі DMEM/F12 GlutaMAXTM (Invitrogen, Cat. 31331-028), яке містить 10% FBS (Clontech, Cat. 631106), 1% пеніцилін-стрептоміцин, 200 мкг/мл гідроміцин В (Invitrogen, Cat. 10687-010), бластицидин 5 мкг/мл (Invitrogen, Cat. R-210-01), 4 мкг/мл доксициклін (Clontech, Cat. 631311), в об'ємі 50 мкл на комірку в 384-комірковій планшети, покриті полі-d-лізином (PDL), та інкубували при 37°C з 5% CO₂. Після інкубування протягом ночі, додавали серійні розбавлення досліджуваних сполук (10 мкл/комірку) у чотирих повторностях, і планшети далі інкубували протягом ночі при 37°C з 5% CO₂. Клітини промивали 3 рази збалансованим сольовим розчином Хенкса (HBSS), залишаючи 25 мкл на комірку. Активність BLA визначали шляхом додавання до клітин 5 мкл/комірку GeneBLAzer реагенту CCF4-AM (Invitrogen, Cat. K1085). Після інкубування планшетів у темряві при 18°C протягом 60 хвилин, заміряли сигнали синьої й зеленої флуоресценції на скануючому спектрофотометрі для читання планшетів Safire2 (Tecan) з довжиною хвилі збудливого променя 410 нм і випускненням при 458 нм (синій) і 522 нм (зелений). Обчислювали співвідношення інтенсивності синьої/зеленої флуоресценції як критерію активності BLA, і визначали значення EC₅₀ за обчисленим співвідношенням синьої/зеленої флуоресценції, як описано для аналізу інтерналізації гепсидину. Дані EC₅₀ для протестованих інгібіторів Fpn наведені в таблиці 3. Значення EC₅₀ для гепсидину в цьому тесті становить $0,096 \pm 0,063$ мкМ (n = 37).

Таблиця 3. Середні (AVE) значення EC₅₀ для інгібіторів Fpn, протестованих в аналізі спричиненої залізом відповіді, наведені для декількох вимірювань.

Таблиця 3

Сполука №	BLAzer EC ₅₀ (мкМ)
1	0,93
2	1,03
3	3,17
4	1,259
5	0,734
7	12,9
8	10,1

Продовження таблиці 3

Сполука №	BLAzer EC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	BLAzer EC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	BLAzer EC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	BLAzer EC ₅₀ (мкМ)
12	8,27	93	20,55	140	>20,00 < 50	191	8,38
37	7,92	94	0,53	141	1,11	193	3,64
38	2,98	97	1,81	144	0,47	194	>3,22 < 50
39	2,90	99	22,80	145	4,7	195	3,55
40	1,45	100	6,56	151	0,72	196	12,72
42	36,26	101	2,92	152	0,17	199	5,70
43	30,95	102	1,85	154	0,74	205	3,83
44	18,31	105	2,63	155	8,17	206	3,26
46	38,67	108	4,12	156	16,13	207	2,76
55	1,23	109	2,62	158	0,62	208	0,50
56	10,38	111	0,62	159	1,16	209	3,38
57	2,11	112	13,47	160	1,91	211	6,1
58	1,72	114	4,45	161	17,18	220	17,0
59	1,38	116	2,79	162	4,37	226	2,34

Продовження таблиці 3

61	37,46	118	2,69	164	2,11	227	24,90
64	4,53	120	1,60	165	2,59	228	2,12
65	32,33	122	4,33	167	2,84	230	6,38
68	10,40	123	3,04	169	8,23	236	12,72
71	1,79	126	1,26	170	3,96	239	0,88
75	6,00	127	0,42	171	1,23	243	1,40
79	0,84	128	0,097	173	0,10	244	3,86
82	0,76	129	10,56	174	7,73	247	3,15
84	13,15	131	0,75	179	25,94	249	1,55
85	18,69	132	13,94	181	3,72	250	0,46
86	22,34	134	4,09	182	6,84	251	2,27
87	16,56	135	>20,00 < 50	183	3,58	253	3,176
88	13,08	136	>20,00 <50	184	1,60	256	0,628
89	5,05	137	5,75	186	4,94	257	0,636
90	4,03	138	1,72	188	>39,07 < 50	258	2,525
92	17,78	139	>20,00 < 50	189	3,10	265	1,998
						273	3,604
						274	1,122
						277	0,17

3. Аналіз інтерналізації й розкладання феропортину

НЕК-293 лінію клітин #354 (описано в прикладі 3) використовували для вимірювання здатності сполук викликати інтерналізацію й розкладання феропортину (Fpn) методом сортування клітин з активованою флуоресценцією (FACS). Інкубування НЕК-293 #354 клітин у доксицикліновмісних середовищах індукувало експресію химерного білка людського Fpn-GFP на поверхні клітин. Дані 10 незалежних експериментів показали, що вирощування НЕК#354 клітин протягом 48 годин у присутності 4 мкг/мл доксицикліну індукувало в середньому $42,6\% \pm 6,4\%$ Fpn-GFP-позитивних клітин. Низькомолекулярні Fpn-інгібуючі сполуки тестували на предмет дозозалежного впливу на Fpn-GFP середню інтенсивність флуоресценції (MFI) на лінії клітин НЕК-293 #354, як описано нижче.

НЕК#354 клітини збирали з культур з конфлюентністю близько 80%, висівали в концентрації $0,6 \times 10^6$ клітин/мл у середовищі DMEM/F12 GlutaMAX™ (Invitrogen, Cat. 31331-028), що містить 10% FBS (Clontech, Cat. 631106), 1% пеніцилін-стрептоміцин (Invitrogen, Cat. 15140-122), 200 мкг/мл гідроксиду кортизолу (Invitrogen, Cat. 10687-010), бластицидин 5 мкг/мл (Invitrogen, Cat. R210-01), 4 мкг/мл доксицикліну (Clontech, Cat. 631311), у кількості 50 мкл на комірку в 384-коміркових планшетах (Greiner; Cat. 781091) і вирощували при 37°C з 5% CO₂. Після інкубування протягом ночі, додавали 10 мкл/комірку серійних розведень досліджуваних сполук у чотирьох повторностях, і планшети інкубували далі при 37°C з 5% CO₂ протягом ночі. Клітини один раз промивали FACS-буфером (фосфатно-буферний сольовий розчин, що містить 1% FBS, 2 mM EDTA і 0,05% NaN₃), збирали в FACS-буфері з 0,5 мкг/мл йодиду пропідію (Sigma, Cat. P4864) і аналізували на проточному цитометрі (CANTO™ II, BD Biosciences), оснащеному високопродуктивним семплером. Живі НЕК#354 клітини відокремлювали як негативну за йодидом пропідію популяцію й аналізували на предмет експресування Fpn-GFP. Обчислювали значення MFI Fpn-GFP для >2000 живих клітин для кожного розбавлення сполуки, використовуючи FlowJo (Tree Star's, Oregon), і обчислювали потенціал Fpn-інгібіторів до індукування інтерналізації й розкладання Fpn-GFP, як описано для аналізу інтерналізації гепсидину. Значення EC₅₀ для інгібіторів Fpn, протестованих в аналізі інтерналізації й розкладання феропортину методом FACS, наведено в таблиці 4. Середнє значення EC₅₀ для гепсидину в цьому аналізі становить $0,004 \pm 0,002$ мкМ.

Таблиця 4. Середні (AVE) значення EC₅₀ для інгібіторів Fpn, протестованих в аналізі інтерналізації й розкладання феропортину, наведені для декількох вимірювань.

Таблиця 4

Сполука №	EC ₅₀ (мкМ)
1	0,22
2	0,63
3	1,84
4	1,198
5	0,549
7	1,89
8	1,13

Продовження таблиці 4

Сполука №	EC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	EC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	EC ₅₀ (мкМ)	Сполука №	EC ₅₀ (мкМ)
40	0,81	137	11,073	171	0,571	211	4,43
55	1,029	138	0,678	171-B	0,319	213 × 3 HCl	4,14
58	0,387	139	>20,0 < 50	173	0,071	220	3,82
82	0,689	140	>20,0 < 50	174	3,960	226	0,49
94	0,22	141	0,290	175	12,452	227	1,58
109	0,885	142	39,745	176	16,985	228	0,46
111	0,075	144	0,043	179	1,207	228-B	0,22
112	3,775	145	1,245	181	0,930	230	0,95
113	41,330	148	1,050	182	23,692	231	8,33
114	2,956	151	0,523	183	1,850	236	2,16
115	38,250	152	0,071	184	1,188	239	0,32
116	0,590	154	0,130	186	5,059	243	0,51
117	>25,0 < 50	155	3,954	188	35,985	244	1,69
118	4,908	156	12,110	189	0,679	247	2,18
120	0,530	157	7,862	191	2,512	249	0,95
122	3,015	158	0,325	193	3,946	250	0,60
123	4,507	159	0,757	193-B	1,391	251	1,42
126	0,757	160	1,287	194	8,050	253	1,828
127	0,081	161	5,300	195	1,459	256	0,736
128	0,006	162	1,412	196	24,845	257	0,518
129	4,464	163	7,411	199	2,966	258	1,231
131	0,194	164	3,207	205	11,115	265	1,196
132	2,148	165	0,587	206	2,072	273	1,721
134	5,194	166	>20,0 < 50	207	1,608	274	0,582
135	21,210	167	1,462	208	0,15	277	0,069
136	17,860	169	4,121	209	2,440		

Аналіз убівквітування й розкладання феропортину

- Відомо, що контакт клітин, які експресують феропортин (Fpn), з гепсидином ініціює убівквітування й наступні інтерналізацію й розкладання Fpn (Qiao, 2012). Здатність інгібіторів Fpn викликати убівквітування й розкладання Fpn досліджували шляхом аналізу імунореципітації з використанням J774 лінії клітин мишачих макрофагів, які експресують Fpn при обробці залізом.

- J774 клітини (DSMZ, Cat. ACC170) висівали в концентрації $0,8 \times 10^6$ клітин/мл в 15 мл середовища (DMEM Gibco Cat. 11971-025, 10% інактивованого нагріванням FBS Gibco Cat. 10500-064, 1% пеніцилін-стрептоміцин Gibco Cat. 15140-122), що містить 200 мкМ Fe(III)-NTA, у чашках Петрі діаметром 10 см (Greiner Cat. 664160) і інкубували протягом ночі при 37°C з 5% CO₂. Клітини інкубували із синтетичним людським гепсидином (Bachem, Cat. H-5926) або Fpn-інгібуючими сполуками 10 хвилин або 120 хвилин. Клітини промивали й лізували крижаним лізуючим буфером (Pierce, Life Technologies, Cat. 87787), що містить суміш інгібіторів протеаз 1X HALT (Life technologies, Cat. 78429) і 10 мМ йодацетамід (Sigma, Cat. I6125) для стабілізації

убіквітинованих білків. Імунопреципітацію проводили за допомогою Pierce Classic IP Kit (Life Technologies, Cat. 26146) згідно з методикою виробника. Коротко, 2 мг білка в 1,25 мл IP лізисного буфера інкубували за допомогою перемішування протягом 1 години при 4°C з контрольним агарозними бусинами для попереднього очищення лізата й зменшення неспецифічного сигналу. Незв'язаний лізат потім інкубували протягом ночі з 12 мкг (на реакцію) афінно-очищеного анти-Fpn антитіла F308, яке вирощували проти GST химерного білка амінокислот 224-308 мишачого Fpn. Імунні комплекси вловлювали шляхом прикапування бусин Pierce Protein A/G Plus Agarose (Life Technologies, Cat. 20423) з розрахунку 14 мкл на реакцію, і отриману суспензію інкубували 1,5 години при 4°C з акуратним перемішуванням перекиданням. Бусини промивали, і імунні комплекси прямо елюювали 75 мкл буфера SDS NuPAGE LDS (Life Technologies, Cat. NP0007), що містить DTT (Life Technologies, Cat. NP0009).

Після імунопреципітації зразки аналізували методом вестерн-блоттинга із застосуванням сироватки, яка містить кролячі антитіла до мишачого MTP1 (Alpha Diagnostic International, Cat. MTP11-A), і моноклональних мишачих антитіл до моно- і поліубіквітинованих кон'югатів (Enzo Lifesciences, Cat. BML-PW8810) для детектування феропортину й убіквітину, відповідно. Кон'юговані з пероксидазою хрину мишачі моноклональні антитіла до легкого ланцюга IgG кролика (Abcam, Cat. ab99697) і до мишачого IgG H&L (Abcam, Cat. ab6789) використовували як вторинні антитіла.

Ряд з одинадцяти інгібіторів Fpn тестували цим методом і порівнювали з гепсидином. Як показано на фіг. 1 і в таблиці 5, обробка клітин інгібіторами Fpn призводить до швидкого убіквітинування протягом 10 хвилин (Фіг. 1 верхня частина) і розкладання Fpn через 2 години (Фіг. 1 нижня частина). Ступінь розкладання Fpn інгібіторами Fpn була співрозмірна з ефектом гепсидину. Однак, обробка гепсидином давала убіквітинований Fpn з більш високою молекулярною вагою, у порівнянні з обробкою інгібітором Fpn, що свідчить про поліубіквітинування при впливі гепсидину, на відміну від моноубіквітинування при впливі інгібітору Fpn.

Таблиця 5. Звід результатів за інгібіторами Fpn, протестованим в аналізі убіквітинування й розкладання Fpn. Ефект від обробки інгібіторами Fpn відносно розкладання Fpn і убіквітинування Fpn оцінювали візуально по Вестерн-блоттингу (+ співрозмірний з гепсидином; - немає ефекту; +/- середній ефект).

Таблиця 5

Сполука №	Концентрація (мкМ)	Убіквітинування Fpn (10 хв.)	Розкладання Fpn (120 хв.)
1	0,12	+	+
40	1,9	+	+
94	0,3	+	+
111	0,3	+	+
126	0,8	+/-	+
127	0,1	+	+
128	0,05	+	+
152	0,04	+	+/-
167	1,5	+	+
208	0,2	+	+
226	0,5	+	+
гепсидин	0,15	+	+

Фіг. 1. Інгібітор Fpn ініціює убіквітинування й розкладання Fpn, експресованого в лінії клітин мишачих макрофагів. J774 клітини інкубували протягом ночі з Fe(III)-NTA для ініціювання вироблення Fpn. Потім клітини обробляли 10-разовими IC₅₀ концентраціями, визначеними в аналізі інтерналізації гепсидину (див. таблицю 1), гепсидином (Гепсидин, 150 нМ) або інгібіторами Fpn: ілюстративний приклад № 208 (210 нМ), ілюстративний приклад № 167 (1,5 мкМ), Сполука № 127 (120 нМ), Сполука № 152 (40 нМ) протягом 10 або 120 хвилин перед збором і імунопреципітацією анти-Fpn антитілом F308. Клітини, оброблені без додавання активних речовин, збирали через 120 хвилин (контроль).

Імуноблотинг імунопреципітатів з анти-Fpn антитілом MTP1 виявив зникнення феропортину через 120 хвилин після обробки інгібіторами Fpn, у порівнянні зі зразком, обробленим гепсидином, ступені (верхня частина). Швидке убіквітинування Fpn спостерігалось через 10 хвилин після обробки клітин інгібіторами Fpn і гепсидином. Білкові стандарти молекулярних ваг наведені ліворуч у кДа.

4. Пригнічення виведення заліза інгібіторами феропортину

Активність гепсидину й сполук-інгібіторів феропортину в плані здатності блокувати експорт заліза за допомогою феропортину тестували на клітинах T47D (ECACC, Cat. 85102201), як описано нижче.

- 5 Клітини розміщали в 24-коміркових планшетах (Greiner, Cat. 662160) по 350000 клітин а комірку й інкубували протягом ночі з 100 мкМ ^{58}Fe ($^{58}\text{Fe(II)}$ -сульфат, Vifor Pharma Batch No. ROR 3085) у середовищі, що містить 500 мкМ L-аскорбінової кислоти (Sigma Aldrich, Cat. 795437). Клітини один раз промивали 500 мкл буфером захоплення заліза (IUB; PIPES 40мМ, Cat. P1851, глюкоза моногідрат 10 мМ, Cat. 49158, хлорид натрію 260 мМ, Cat. 71379, хлорид калію 20 мМ, Cat. P9541, сульфат магнію 2 мМ, Cat. 63138, Sigma Aldrich), потім один раз видаляючим буфером (2 хвилини інкубування, BPDS 100 мкМ, Cat. 11890 і $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 500 мкМ, Cat. 157953, Sigma Aldrich, в IUB), і знову два рази IUB. Серійні розбавлення гепсидину (Bachem) або інгібіторів феропортину (4 мкМ-0,0064 мкМ, 5-разове розбавлення) додавали в загальному об'ємі 0,6 мл на комірку. Клітини інкубували при 37°C з 5% CO_2 протягом 20 годин.
- 15 Збирали надосадові розчини й визначали вміст ^{58}Fe із застосуванням мас-спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICP-MS, Thermo Scientific, Element 2). Відокремлювали пелети для вимірювання концентрації білків. Результати наносили на діаграму, виражаючи їх у нанограмах ^{58}Fe у надосадовому розчині на міліграм білка в клітинні лизатах. Ілюстративний приклад № 127 пригнічував виведення заліза в близькому ступені з ендегенним Fpn лігандом гепсидином (Фіг. 2).
- 20

Фіг. 2. Репрезентативний приклад пригнічення виведення заліза гепсидином ($\text{IC}_{50:0,086}$ мкМ) та ілюстративним прикладом № 127 ($\text{IC}_{50:0,080}$ мкМ).

5. Гіпоферемія в інтактних мишей

- Ін'єктування синтетичного гепсидину інтактним мишам (дикий тип) приводило до зниження рівня заліза в плазмі крові (на 40-50% відносно контрольної групи) з максимальним ефектом через 3-4 години після введення (Rivera, 2005; фіг. 3А). Ці дані говорять про те, що гепсидин, який вводиться ін'єкційно зв'язується й ініціює інтерналізацію феропортину (Fpn) у дуоденальних ентероцитах і спленоцитах, викликаючи швидке падіння рівня заліза в плазмі крові. Аналогічно, низькомолекулярні інгібітори Fpn, які вводяться перорально, знижували рівень заліза в плазмі крові в WT C57BL/6 мишей дозозалежним чином (Фіг. 3В), з ефективністю, співрозмірною з гепсидином. Ці дані показують, що інтактних мишей можна використовувати як просту і надійну модель для тестування гострої ефективності інгібіторів Fpn *in vivo*.
- 30

- Самок C57BL/6 мишей (Janvier, France) у віці 9 тижнів тримали на стандартній дієті (Harlan Provimі Klіba 3436) і вводили перорально (р.о.) сполуки або відповідну кількість носія в об'ємі 10 мл/кг ваги тіла. Інгібітори Fpn вводили у вигляді препарату в 0,5%-ном розчині метилцелюлози у воді або 20% кремофор EL/ вода й вводили перорально мишам у дозуванні 10, 30 або 100 мг/кг ваги тіла. Через 3 години мишей претермінально забивали в камерах з ізофлураном і брали зразки крові з ретроорбітального сплетення. Мишей забивали цервікальною дислокацією й відбирали селезінку, печінку й дванадцятипалу кишку, використовуючи їх надалі для біомаркерного аналізу. Усі експерименти проводили відповідно до ліцензії, підтвердженої компетентними ветеринарними службами. Плазму відокремлювали центрифугуванням крові в гелівмісних мікроконтейнерах, і рівень заліза в плазмі визначали за допомогою тесту MULTIGENT Iron assay (Abbott Diagnostics, 6K95). У кожній групі було по вісім мишей, і застосовували односпрямований дисперсійний аналіз із виправленнями Бонферони для множинних порівнянь для аналізу статистичних відмінностей між експериментальними групами. Ефективність деяких інгібіторів Fpn для WT C57BL/6 мишей наведено в таблиці 6.
- 40

Фіг. 3. Зниження рівня заліза в плазмі крові, спричинене гепсидином і інгібітором феропортину сполукою 94 (ілюстративний приклад № 94).

- 50 А. Кінетика рівня заліза в нативних мишей C57BL/6, яким ін'єктували синтетичний гепсидин (5 мг/кг) інтраперитонеально (і.р.) протягом зазначеного часу. * - ***- показує статистично значиме зниження рівня заліза в плазмі крові в порівнянні з мишами, яким вводили фосфатно-сольовий буфер (PBS).

- 55 В. Рівень заліза в плазмі крові в нативних мишей C57BL/6, яким вводили зазначені кількості гепсидину (і.р.) або сполуки 94 (ілюстративний приклад № 94). (р.о.) протягом 3 годин.

Таблиця 6. Ефективність інгібіторів Fpn, протестованих у моделі гіпоферемії в нативних мишей.

- Зниження рівня заліза в плазмі крові, інкуване деякими інгібіторами феропортину, що вводяться р.о. нативним WT C57BL/6 мишам у дозуванні 10, 30 і 100 мг/кг. Відносне зниження рівня заліза в плазмі крові через 3 години після введення обчислювали як різницю середніх
- 60

значень концентрації заліза в плазмі крові у тварин, яким вводили інгібітор Fpn і значень для тварин, яким вводили тільки носій. Отриману різницю в середніх значеннях вмісту заліза між контрольною групою й групою, якої вводили досліджувану сполуку, потім ділили на середній вміст заліза в плазмі для контрольної групи (якій вводили тільки носій) і вносили в таблицю у вигляді відсотків.

5

Таблиця 6

Сполука №	Зниження рівня заліза в плазмі через 3 години (%)		
	Доза 10 мг/кг	Доза 30 мг/кг	Доза 100 мг/кг
1	0	28	51
2	9	26	50
12	15	20	45
39	10	20	35
40	10	30	50
55	0	20	55
58	20	30	40
90	0	0	40
94	30	50	80
118	8	24	49
126	7	23	62
127	17	47	54
137	-2	14	25
154	13	35	56
159	4	26	60
167	19	17	34
171	10	42	61
193	13	11	31
208	50	65	73
228	13	26	55
239	12	20	51
250	5	18	40
277	6	21	54

6. Запобігання всмоктування заліза в анемічних пацієнтів

Для оцінки ефективності *in vivo* інгібіторів феропортину (Fpn) відносно блокування всмоктування заліза, серію інгібіторів Fpn протестували в щурячій моделі анемії на всмоктування заліза. Пацієнтів лінії Wistar (вік 3-4 тижня, n=5, Janvier Labs) тримали на дієті з низьким вмістом заліза (Provimi-Kliba, Cat. 2039) до моменту, коли їх показник гемоглобіну (Hb) досягав 7 - 8 г/дл за один день до введення інгібіторів Fpn. За одну годину до перорального введення 0,5 мг/кг сульфату заліза, перорально вводили досліджувані сполуки у вигляді препарату в розчині метилцелюлози або кремофор. Брили зразки крові із хвостової вени за одну годину до введення заліза (- 1 год.), відразу після введення інгібіторів Fpn (0 год.) і через 1 годину (1 год.), третя година (3 год.) та іноді аж до 6 годин (6 год.) після введення досліджуваних сполук. Вимірювали вміст заліза в плазмі крові (Abbott Diagnostics, Cat. 6K95) і обчислювали пригнічення росту вмісту заліза в плазмі крові через три години після введення досліджуваних сполук, як критерію ефективності інгібіторів Fpn у блокуванні всмоктування заліза (таблиця 7). Як показано на Фіг. 4, пероральне введення інгібітору Fpn – ілюстративного прикладу № 55 – у дозуванні 3 мг/кг, 10 мг/кг або 30 мг/кг знижував вміст заліза в плазмі крові на 54%, 72% і 89%, відповідно, через три години після введення заліза, у порівнянні зі вмістом заліза в плазмі крові в контрольних тварин перед введенням заліза, з корегуванням на фонову концентрацію заліза в плазмі крові в контрольних тварин, яким не вводили дозу заліза.

Таблиця 7. Інгібітори Fpn, протестовані в щурячій моделі анемії на предмет пригнічення всмоктування заліза. Показані значення відносного пригнічення (%) росту концентрації заліза в плазмі крові, скореговані на середні фонові значення концентрації заліза в плазмі крові в контрольній групі, якій не вводили дозу заліза, у порівнянні з контрольними групами, яким вводили тільки носій перед введенням заліза. Показані середні значення для груп (n=5), яким вводили зазначені дозування інгібітору Fpn. Показані статистично значимі (двухфакторний

30

дисперсійний аналіз ANOVA із критерієм Бонферони) відмінності між тестовою групою (уводили досліджувану сполуку) і контрольною групою (уводили тільки носій) (** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$).

Фіг. 4. Дозозалежне блокування всмоктування заліза в анемічних пацієнтів інгібітором Fpn – ілюстративним прикладом № 55. За одну годину до перорального введення дози сульфату заліза (0,5 мг/кг), перорально вводили ілюстративний приклад № 55 у дозуванні 3 мг/кг (світло-блакитна лінія), 10 мг/кг (зелена лінія) або 30 мг/кг (темно-синя лінія). Уведення ілюстративного прикладу № 55 приводило до статистично значимого ($p < 0,001$) і дозозалежного пригнічення росту концентрації заліза в плазмі крові, яке спостерігається через 3 години після введення заліза, у тварин, яким вводили тільки носій (червона лінія). Показані також фонові значення вмісту заліза в плазмі крові в групі, якій вводили тільки носій і не вводили залізо (чорна лінія). Для кожної групи й моменту часу зазначені середні значення зі стандартними відхиленнями.

Таблиця 7

Сполука №	Пригнічення росту концентрації заліза в крові (%) через 3 години				
	Доза 1 мг/кг	Доза 3 мг/кг	Доза 10 мг/кг	Доза 30 мг/кг	Доза 100 мг/кг
1	н.о.	2,1	42,6**	64,9***	н.о.
2	н.о.	-3	29**	57***	н.о.
40	н.о.	н.о.	32**	53***	97***
55	н.о.	54***	72***	91***	109***
58	н.о.	н.о.	н.о.	64***	95***
94	59***	0	70***	н.о.	н.о.
127	н.о.	-8	47***	79***	н.о.
154	н.о.	22*	16	58***	н.о.
159	н.о.	21**	32***	71***	н.о.
167	н.о.	-39***	-34***	47***	н.о.
171	н.о.	-3	16**	34***	н.о.
208	н.о.	59***	86***	109***	н.о.

н.о. = не визначене.

7. Корекція гіперферемії в мишей з дефіцитом бета 2-мікроглобуліну

Мутації в генах, які бувають участь у регулюванні роботи системних депо заліза, таких як гепсидин (Hamp1), викликають перенасичення залізом у мишей і людей. HFE, HJV і TFR2 молекули на гепатоцитах необхідні для сигналізації про адекватне вироблення гепсидину, і їхній дефіцит приводить до патофізіологічно низьких концентрацій гепсидину й надлишкового усмоктуванню заліза. HFE мутації є найбільш частою причиною вродженого гемохроматоза (НН) у людей європеоїдної раси. HFE є представником МНС-класу ізомембранної молекули, яка зв'язується з бета 2-мікроглобуліном і бере участь у транскрипційному регулюванні гепсидину через рецептор кісткового морфогенетичного білка (BMPR). HFE-/- миші мають знижений рівень гепсидину, у них розвивається гіперферемія й високий вміст заліза в печінці, що робить їх придатною тваринною моделлю для вивчення перенасичення залізом у людей (Zhou, 1998). У мишей з дефіцитом бета 2-мікроглобуліну (b2m-/-) розвивається гіперферемія й гемохроматоз, аналогічно до HFE-/- тварин, оскільки бета 2-мікроглобулін необхідний для експресування HFE на поверхні клітин і функціонування HFE (Rothenberg and Voland, 1996). Внаслідок недоступності HFE-/- мишей, використовували b2m-/- мишей як моделі перенасичення залізом. Пілотне дослідження підтвердило, що миші HFE-/- і b2m-/- мають подібні параметри, що мають відношення до обміну заліза.

Самок і самців гомозиготних b2m-/- мишей одержували від Jackson Laboratories (B6,129P2-B2mtm1Unc/J, Stock Number: 002087) у віці від 6 до 7 тижнів і тримали на стандартній дієті (Harlan Provimi Kliba 3436) без обмеження доступу до їжі й води. Мишей WT C57BL/6 відповідного віку й статі одержували від Charles River. Для вивчення гострих ефектів інгібіторів феропортину (Fpn) на перенасичення залізом, b2m-/- мишам вводили тестовані сполуки або відповідну кількість носія в об'ємі 10 мл/кг ваги тіла. Сполуки-інгібітори Fpn вводили у вигляді препарату в 0,5% метилцелюлоза/вода або 20% кремофор EL/вода, і вводили мишам перорально в дозуванні 50 мг/кг ваги тіла. WT контрольні тварини одержували тільки носій. Через три години мишей претермінально забивали в камерах з ізофлураном і відбирали зразки крові з ретроорбітального сплетіння. Мишей забивали цервікальною дислокацією й відбирали

селезінку, печінку й дванадцятипалу кишку, використовуючи їх надалі для біомаркерного аналізу. Усі експерименти проводили відповідно до ліцензії, підтвердженої компетентними ветеринарними службами. Плазму відокремлювали центрифугуванням крові в гелівмісних мікроконтейнерах (BD Biosciences), і рівень заліза в плазмі визначали за допомогою тесту MULTIGENT Iron assay (Abbott Diagnostics, 6K95). У кожній групі було по 4-9 мишей, і застосовували односпрямований дисперсійний аналіз із виправленням Бонферони для множинних порівнянь для аналізу статистичних відмінностей між експериментальними групами.

Для дослідження ефекту інгібіторів Fpn – ілюстративного прикладу № 40 і ілюстративного прикладу № 94 – за умов перенасичення залізом, b2m^{-/-} мишам або WT контрольною твариною вводили інгібітори Fpn або носій протягом 3 годин. Внаслідок своєї генетично обумовленої недостатності, b2m^{-/-} миші, яким вводили тільки носій, демонстрували суттєво вищий рівень заліза в плазмі крові, у порівнянні з WT мишами (Фіг. 5, середнє для групи 60 мкМ в А і 56 мкМ в В). Уведення b2m^{-/-} мишам ілюстративного прикладу № 40 або ілюстративного прикладу № 94 у дозуванні 50 мг/кг протягом 3 годин корегувало підвищений рівень заліза в плазмі крові до значень, які спостерігаються у контрольних WT тварин. Ці дані демонструють високу ефективність низькомолекулярних інгібіторів феропортину в релевантній моделі захворювання. Корекція вмісту заліза в плазмі крові спостерігалася в додаткових дослідженнях, як коротко резюмовано в таблиці 8.

Фіг. 5. Повне корегування підвищеного вмісту заліза в плазмі крові в b2m^{-/-}-мишей при введенні інгібіторів феропортину – ілюстративний приклад № 40/метилцелюлоза (А.) та ілюстративний приклад № 94/кремофор EL (В.) – протягом 3 годин.

Таблиця 8. Інгібітори Fpn, протестовані в мишачій моделі дефіциту бета 2-мікроглобуліну на предмет зниження підвищеного вмісту заліза в плазмі крові.

Кров брали через 1 (#) або 3 (##) години після перорального введення зазначених дозувань інгібіторів Fpn мишам з дефіцитом бета 2-мікроглобуліну й визначали концентрації заліза в плазмі крові. Показане відносне зменшення (%) вмісту заліза в плазмі крові, яке вираховували як різницю середніх значень вмісту заліза у тварин, яким вводили інгібітор Fpn, та значень, знайдених для тварин, яким вводили тільки носій. Різницю в середніх значеннях вмісту заліза між контрольною (уводили тільки носій) і дослідною (уводили досліджувані сполуки) групою потім ділили на середній вміст заліза в контрольній групі й виражали у відсотках. Значення для самок (♀) і самців (♂) наведені окремо, оскільки була відзначена виражена статеві відмінність в ефективності. Показані виявлені статистично значимі (двухфакторний дисперсійний аналіз ANOVA із критерієм Бонферони) відмінності між групами, яким вводили досліджувану сполуку, і контрольними групами (уводили тільки носій) (*** p<0,001; ** p<0,01, * p<0,05).

Таблиця 8

Сполука №		Зниження вмісту заліза в крові (%)	
		Доза 20 мг/кг	Доза 60 мг/кг
1	♀	31**	52**
	♂	31**	59**
2	♀	27	57**
	♂	29	66**
40 [#]	♀	0	13
	♂	35**	32**
40 [#]	♀	н.о.	10
	♂	н.о.	58**
94 ^{##}	♀	н.о.	47
	♂	н.о.	67
127	♀	47***	74***
	♂	21	83**
208 ^{##}	♀	9	49***
	♂	44	67**

8. Запобігання перенасичення залізом у мишей з дефіцитом бета 2-мікроглобуліну

Як результат зниженого вмісту гепсидину й посиленого всмоктування заліза, миші з дефіцитом бета 2-мікроглобуліну (b2m^{-/-}), що перебувають на стандартній дієті, акумулюють надлишкові кількості заліза в печінці, серці й підшкірковій залізі. Пілотне дослідження показало, що накопичення заліза в печінці в мишей b2m^{-/-} починається у віці 3-4 тижнів, і що вміст заліза в печінці досягає 4-разового значення в порівнянні з мишами дикого типу (WT) у

віці 6 тижнів. Крім того, переклад 3-тижневих b2m/- мишей на дієту з низьким вмістом заліза (LID) відразу після завершення грудного вигодовування запобігало накопиченню заліза в печінці у віці 6-7 тижнів. Досліджували ефективність інгібіторів Fpn у запобіганні накопичення заліза в печінці в b2m/- мишей. Мишам b2/- у віці 3 тижнів, які утримувалися на дієті з низьким вмістом заліза (LID), вводили інгібітор Fpn або тільки носій (метилцелюлоза; 10 мл/кг). У мишей був доступ до питної води з добавкою 1мМ $^{58}\text{Fe}(\text{II})$ -сульфату й 10 мМ аскорбінової кислоти. Уведення інгібітору Fpn або носія з наступним доступом до залізовмісної води продовжували протягом 14 днів. Мишей забивали й аналізували вміст заліза в печінці й селезінці методом ICP-OES (визначали всі ізотопи заліза), а тканини печінки додатково аналізували на предмет концентрації ^{58}Fe (ICP-MS). Дані, резюмовані в Таблиці 9, показують, що пероральне введення інгібіторів Fpn протягом двох тижнів запобігало накопиченню заліза в печінці в b2m/- мишей і підвищувало концентрацію заліза в селезінці, що вказує на інгібування феропортину як у кишківнику, так і в селезінці.

Наведені дані демонструють ефективність низькомолекулярного інгібітору феропортину в запобіганні накопичення заліза в печінці в b2/- мишей, що підтверджує правильність концепції у відповідній моделі захворювання.

Таблиця 9. Інгібітори Fpn, протестовані в мишачій моделі дефіциту бета 2-мікроглобуліну на предмет пригнічення перенасичення залізом у печінці.

Печінку й селезінку відбирали після 14 днів введення (перорально; 2 рази на день) зазначених дозувань інгібіторів Fpn мишам з дефіцитом бета 2-мікроглобуліну. Загальну концентрацію заліза в тканинах печінки й селезінки визначали за допомогою методу ICP-OES, а концентрацію ^{58}Fe у печінці визначали за допомогою методу ICP-MS. Показані відносні зміни (%) вмісту заліза в тканинах, які були обчислені нормалізацією різниці між середніми значеннями вмісту заліза в тканинах для тварин, яким вводили інгібітори Fpn, і для тварин, яким вводили тільки носій, за середнім значенням для контрольної групи (якій вводили тільки носій). Значення для самок (♀) і самців (♂) наведені окремо, оскільки була відзначена виражена статеві відмінності в ефективності. Показані виявлені статистично значимі (двухфакторний дисперсійний аналіз ANOVA із критерієм Бонферони) відмінності між групами, яким вводили досліджувану сполуку, і контрольними групами (уводили тільки носій) (** $p < 0,001$; * $p < 0,01$, * $p < 0,05$). н.о. = не визначене; н.д. = недоступно.

Таблиця 9

Сполука №		Збільшення загального рівня заліза в селезінці (%)		Зниження загального рівня заліза в печінці (%)		Зниження рівня ⁵⁸ Fe у печінці (%)	
		Доза (мг/кг)					
		20	60	20	60	20	60
1	♀	21	65	-1	15	4	59
	♂	28	49	16	25	-8	22
2	♀	13	1	26	45	60**	77***
	♂	18	-20	10	28	24	70
40	♀	50*	85***	32	67*	44	80*
	♂	25	24	31	69***	53*	81***
40	♀	н.о.	9	н.о.	66	н.о.	67
	♂	н.о.	36	н.о.	85**	н.о.	95**
94	♀	н.о.	65	н.о.	57	н.о.	н.д.
	♂	н.о.	41	н.о.	79	н.о.	н.д.
127	♀	71*	51	-38	2	34	63***
	♂	-7	-16	50**	65***	71***	73***
208	♀	56**	150***	15	8	71*	87**
	♂	21	43	41	84**	58	94**

9. Поліпшення при анемії, неефективному еритропоезі та перенасиченні залізом у мишачій моделі середньої β -таласемії

β -таласемія – це спадкова анемія, спричинена мутаціями гена β -глобіна гемоглобіну, що приводить до появи атипових червоних кров'яних тілець зі скороченим часом життя. Найбільш важка форма, велик таласемія, вимагає переливань крові, які приводять до розвитку вторинного перенасичення залізом. У пацієнтів із середньою таласемією спостерігається незалежна від переливань крові анемія середньої тяжкості, але в них все-таки розвивається перенасичення залізом через неефективний еритропоез й хронічне пригнічення вироблення

гепсидину.

Як показано в попередніх прикладах, пероральні інгібітори феропортину (Fpn) аналогічно до гепсидину блокують експорт заліза із клітин *in vitro*, який здійснюється феропортином, і при введенні мишам дикого типу тимчасово знижують рівень заліза в плазмі крові. Ґрунтуючись на цих результатах і опублікованих дослідженнях (Schmidt PJ, et al, Blood 2013, Guo S, et al, JCI, 2013 і Casu C. et al, Blood, 2016), інгібітори Fpn тестували щодо їх здатності запобігати накопиченню заліза й поліпшувати еритропоез при середній таласемії за допомогою обмеження всмоктування заліза й повторного використання заліза зі старіючих еритроцитів. Ефективність інгібіторів Fpn досліджували за допомогою мишачої моделі незалежної від переливань крові β-таласемії. У мишей з гетерозиготною делецією генів β1 і β2 глобіна (які називаються Hbb th3/+ мишами) розвивається незалежна від переливань крові β-таласемія, неефективний еритропоез, спленомегалія й вторинне перенасичення залізом у селезінці, печінці й нирках. Гетерозиготних Hbb th3/+ мишей одержували від Jackson Laboratories (B6;129P-Hbb-b1tm1Unc Hbb-b2tm1Unc/J, Stock Number: 002683) у віці 8-18 тижнів, і під час експерименту утримували на дієті з низьким вмістом заліза (Harlan Provimi Kliba 2039, 13,4 ppm Fe) без обмеження доступу до їжі. Hbb th3/+ мишам вводили два рази на добу або досліджувану сполуку в дозуванні 20 або 60 мг/кг, або метилцелюлозу (10 мл/кг, Sigma, Cat. 274429) як носій. У проміжках між уведеннями зазначених доз, миші мали доступ до питної води з додаванням 1 mM ⁵⁸Fe(II)-сульфату (Vifor Pharma, Batch No. ROR 3096) і 10 mM аскорбінової кислоти (Sigma, Cat. 795437) протягом 6 годин. Концентрацію ⁵⁸Fe(II)-сульфату, що додається в питну воду, підбирали таким чином, щоб замінити споживання заліза зі стандартним кормом для гризунів, де вміст заліза становить 250 м.д. Доступ до води без ⁵⁸Fe(II)-сульфату й аскорбінової кислоти надавали під час інших 18 годин. Уведення інгібіторів Fpn або носія з наступним доступом до залізовмісної води повторювали протягом 20-46 днів.

Аналогічно до показаного раніше для мишей дикого типу й b2m-/- мишей, інгібітори Fpn, які вводяться протягом 3 годин, ефективно знижували рівень заліза в плазмі крові також в Hbb th3/+ мишей (таблиця 10), демонструючи здатність даних малих молекул викликати обмеження рівня заліза.

Hbb th3/+ миші є анемічними, з рівнем гемоглобіну в діапазоні 70-80 г/л. Пероральне введення інгібіторів Fpn мишам Hbb th3/+ протягом двох тижнів значно підвищувало рівень гемоглобіну в порівнянні з контрольною групою, якій вводили тільки розчинник (таблиця 10). Зміна рівня гемоглобіну в групі, якій вводили тестовані сполуки, у порівнянні з контрольною групою, досягала 19-22 г/л до кінця дослідження. Додатково заміряли також гематологічні параметри в периферичній крові за допомогою автоматичного аналізатора кров'яних тілець. Уведення Hbb th3/+ мишам інгібіторів Fpn підвищувало число червоних кров'яних тілець, збільшувало гематокрит і зменшувало концентрацію ретикулоцитів і ширину розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW), що свідчить про поліпшення еритропоеза. Крім того, Hbb th3/+ миші, які одержували інгібітори Fpn, мали значно більше низьке число лейкоцитів у крові в порівнянні з контрольною групою, що додатково демонструє сприятливий вплив інгібіторів Fpn на корегування паталогічно змінених параметрів у даній моделі захворювання. Таким чином, інгібітори Fpn проявляли значну поліпшуючу дію при анемії й корегували склад крові в мишачій моделі середньої таласемії.

Неефективний еритропоез в Hbb th3/+ мишей викликає надлишкове розростання еритроїдних попередників у селезінці, приводячи до спленомегалії. Уведення Hbb th3/+ мишам інгібіторів Fpn приводило до значного зниження ваги селезінки, демонструючи потенціал інгібіторів Fpn забезпечувати реверсію спленомегалії (Таблиця 10).

Вплив інгібіторів Fpn на еритропоез досліджували, аналізуючи відсоток еритроїдних попередників, які диференціюються у кістковому мозку й селезінці за допомогою проточної цитометрії й маркерів Ter119 (ebioscience, Cat. 17-5921) і CD44 (Biolegend, Cat. 103028). Клітини кісткового мозку або селезінки виділені з Hbb th3/+ мишей, яким вводилися інгібітори Fpn, містили значно менший відсоток ранніх еритроїдних попередників проеритробластів, базофільних і проліхроматичних еритробластів, і більш високий відсоток зрілих еритроцитів, у порівнянні з контрольною групою Hbb th3/+ мишей, яким вводили тільки носій (Таблиця 10). Ці дані показали, що інгібітори Fpn знижували виразність неефективного еритропоеза в Hbb th3/+ мишей, і ці результати узгоджуються з поліпшенням гематологічних параметрів крові.

Вміст еритропоетину в плазмі крові в Hbb th3/+ мишей і пацієнтів, які страждають на таласемію, підвищений внаслідок відповідної реакції на анемію, гіпоксію й неефективний еритропоез (Guo et al. JCI, 2013). В Hbb th3/+ мишей, яким вводили інгібітори Fpn, спостерігався значно менший вміст еритропоетину в плазмі крові (Duoset ELISA R&D Systems, Cat. DY959) у порівнянні з контрольною групою, якої вводили тільки носій, найімовірніше

внаслідок частково скорегованої анемії й поліпшеного еритропоеза (таблиця 10).

Підвищений рівень еритропоетина в Hbb th3/+ мишей викликав посилення вироблення еритроферону – еритроїд-регулюючого гормону, для якого відома здатність пригнічувати гепсидин (Kautz L. et al, Nat. Genet., 2014). Відповідно до зниженого вмісту еритропоетину в плазмі крові, експресія мРНК еритроферону була значно знижена в селезінці Hbb th3/+ мишей, яким вводили інгібітор Fpn, у порівнянні з мишами, яким вводили тільки носій (Таблиця 10). Еритроферон виробляється попередниками еритроцитів, що масово розростаються в селезінці Hbb th3/+ мишей внаслідок екстрамедулярного еритропоеза. Таким чином, вплив інгібіторів Fpn на експресію еритроферону в селезінці здійснюється через поліпшення еритропоеза.

Підвищена потреба в залізі через неефективний еритропоез й хронічно низький рівень гепсидину в пацієнтів, які страждають на таласемію, викликає накопичення заліза в органах і відповідні патологічні прояви, такі як гепатоцелюлярна карцинома й серцева недостатність (Rivella S. Haematologica, 2015). В Hbb th3/+ мишей всмоктується надлишкова кількість заліза як наслідок неадекватно низького рівня гепсидину порівняно з високим вмістом заліза в печінці, селезінці й нирках, і підвищеною експресією феропортину у дванадцятипалій кишці (Gardenghi S., Blood, 2007). Загальний вміст у печінці заліза й ^{58}Fe в органах Hbb th3/+ мишей, яким вводили носій або інгібітори Fpn, аналізували методом емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICP-OES) і мас-спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICP-MS), відповідно. Концентрації ^{58}Fe у печінці й селезінці Hbb th3/+ мишей, яким вводили інгібітори Fpn, були значно нижчими, ніж у мишей, яким вводили тільки носій, демонструючи, що інгібітори Fpn запобігають накопиченню заліза в органах (Таблиця 10).

Оскільки інгібітори Fpn системно доступні, вони здатні блокувати експорт заліза у всіх феропортин-експресуючих тканинах, включаючи дванадцятипалу кишку, селезінку й печінку. Відповідно, очікується, що інгібітори Fpn запобігатимуть усмоктуванню заліза із дванадцятипалої кишки, однак вони не можуть вилучити вже наявне залізо з печінки й селезінки. Дійсно, загальний вміст заліза в мишей, яким вводили інгібітор Fpn або носій, залишалося незмінним (дані не показані). Важливо, що інгібітори Fpn значно зменшували концентрацію ^{58}Fe у селезінці й печінці Hbb th3/+ мишей, демонструючи здатність даних малих молекул запобігати накопиченню заліза.

Крім того, були детектовані активні форми кисню (АФК) у клітинах кісткового мозку за допомогою флуоресцентного індикатора, CM-H₂DCFDA (Thermo Fisher Scientific, Cat. C6827). Проточний цитометричний аналіз показав, що інгібітори Fpn значно зменшували вміст АФК у зрілих еритроїдних клітинах, у порівнянні з контрольною групою Hbb th3/+ мишей, яким вводили тільки носій (Таблиця 10).

Ці дані показали здатність перорально прийнятих низькомолекулярних інгібіторів феропортину впливати на перебіг захворювання при поліпшенні стану у випадку анемії й неефективного еритропоеза, а також при пом'якшенні спленомегалії й при запобіганні подальшого накопичення заліза в печінці й селезінці в моделі середньої β -таласемії.

Таблиця 10

Параметр	Сполука 1	Сполука 2	Сполука 40	Сполука 127
Зниження заліза в плазмі при введенні 20/60 мг/кг сполуки	49/66%	50/69%	28/58%	68/81%
Корекція анемії на 20-48 день при дозі 20/60 мг/кг	6/20 г/л	3/11 г/л	6/13 г/л	12/20 г/л
Збільшення числа еритроцитів при дозі сполуки 20/60 мг/кг	4/8%	0/33%	2/22%	0/36%
Зменшення числа ретикулоцитів при дозі сполуки 20/60 мг/кг	8/39%	0/11%	19/43%	16/61%
Підвищення гематокрита при дозі сполуки 20/60 мг/кг	0/4%	0/15%	0/1%	3/20%
Зменшення RDW при дозі сполуки 20/60 мг/кг	3/16%	0/15%	н.д./н.д.	19/25%
Зменшення числа лейкоцитів при дозі сполуки 20/60 мг/кг	32/44%	29/55%	0/36%	46/66%
Зменшення АФК в еритроцитах кісткового мозку	20/45%	13/65%	н.д./н.д.	н.д./ 75%
Зменшення відносної ваги селезінки при дозі сполуки 20/60 мг/кг	23/59%	16/47%	23/48%	40/61%

Зменшення вмісту ^{58}Fe у селезінці при дозі сполуки 20/60 мг/кг	14/48%	13/40%	19/51%	43/68%
Запобігання накопичення ^{58}Fe у печінці при дозі сполуки 20/60 мг/кг	12/40%	14/47%	20/48%	39/59%
Зменшення вмісту еритропоетина в плазмі крові при дозі сполуки 20/60 мг/кг	64/78%	4/27%	6/37%	32/33%
Зниження мРНК еритроферона в селезінці при дозі сполуки 20/60 мг/кг	82/292%	461/639%	н.д./н.д.	1012/3031%

Таблиця 10. Ефективність інгібіторів феропортину в мишачій моделі середньої таласемії (Hbb th3/+ миші). Зазначені інгібітори Fpn вводили двічі на добу протягом 20 днів (Сполуки 1 і 2), 27 днів (Сполука 127) або 46 днів (Сполука 40). Результати виражені у вигляді різниці з контрольною групою (якій вводили тільки носій) у випадку гемоглобіну, і у вигляді % зміни відносно контрольної групи для всіх інших наведених параметрів.

Одержання ілюстративних сполук

Загальні деталі експериментів

Комерційно доступні реагенти й розчинники (чистота: для ВЕРХ) використовували без додаткового очищення. ^1H ЯМР спектри записували на спектрометрі Bruker DRX 500 МГц, спектрометрі Bruker DPX 250 МГц або спектрометрі Bruker Avance 400 МГц у дейтерованих розчинниках. Значення хімічних зрушень (δ) наведені в мільйонних частках.

Сполуки очищали методом колонкової флеш-хроматографії на нормальнофазному силікагелі на системах Biotage Isolera з використанням придатного SNAP картриджа й градієнта. Альтернативно, сполуки очищали на оберненій фазі із застосуванням систем Biotage Isolera з використанням придатного C18 SNAP картриджа й елюента для обернено-фазної хроматографії, або методом препаративної ВЕРХ (якщо зазначене).

Аналітична ВЕРХ-МС

Метод А (MET/CR/1673)

Стовпчик	Supelco Ascentis Express (Part No. 53802-U) 2,1 × 30 мм, 2,7 мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, Вода + 0,1% мурашина кислота	
	В, ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота	
Градiєнт	Час (хв.)	% органіки
	0	5
	1,5	100
	1,6	100
	1,61	5
Швидкість потоку	1 мл/хв.	
Об'єм уведення	3 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм, крок: 1 нм	
MSD параметри сигналу	Scan Pos (Shimadzu): 100-1000 Scan Pos (MS14): 130-850	

Метод В (MET/CR/1600)

Стовпчик	Phenomenex Gemini-NX C18 (Part No. 00D-4453-B0) 2,0 × 100 мм, 3 мкм стовпчик	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, 2 мМ бікарбонат амонію, забуферено до pH 10	
	В, ацетонітрил	
Градієнт	Час (хв.)	% органіки
	0,00	5
	5,50	100
	5,90	100
	5,92	5
Швидкість потоку	0,5 мл/хв.	

Об'єм уведення	3 мкл
Детектування	
Сигнал	УФ 215
PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм, крок: 1 нм
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 100-1000

Метод С (MET/CR/1416)

Стовпчик	Waters Atlantis dc18 (Part No. 186001295) 2,1 × 100 мм, 3 мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, Вода + 0,1% мурашина кислота	
	В, ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота	
Гradient	Час (хв.)	% органіки
	0,00	5
	5,00	100
	5,40	100
	5,42	5
Швидкість потоку	0,6 мл/хв.	
Об'єм уведення	3 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм, крок: 1 нм	
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 100-1000	

Метод D – (MET/uplc/AB101)

Стовпчик	Phenomenex Kinetix-xb C18 (Part No,00D-4498-AN) 2,1 × 100 мм, 1,7 мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, Вода + 0,1% мурашина кислота	
	В, ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота	
Гradient	Час (хв.)	% органіки
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
Швидкість потоку	0,6 мл/хв.	
Об'єм уведення	1 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Діапазон: 200-400 нм, крок: 1 нм	
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 150-850	

5

Метод E - (MET/CR/1278)

Стовпчик	Waters Atlantis dc18 (Part No. 186001291) 2,1 × 50 мм, 3 мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, Вода + 0,1% мурашина кислота	
	В, ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота	
Гradient	Час (хв.)	% органіки
	0,00	5
	2,50	100
	2,70	100
	2,71	5
	3,50	5
Швидкість потоку	1 мл/хв.	
Об'єм уведення	3 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	

PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм, крок: 1 нм
MSD параметри сигналу	Scan Pos (Shimadzu): 100-1000 Scan Pos (MS14): 130-850

Метод F - MET/CR/0990

Стовпчик	Phenomenex Gemini-nx C18 (00B-4453-B0) 2,0 × 50 мм, 3 мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, 2 мМ бікарбонат амонію, забуферено до рН 10	
	В, ацетонітрил	
Градiєнт	Час (хв.)	% органіки
	0,00	1
	1,80	100
	2,10	100
	2,30	1
	3,50	1
Швидкість потоку	1 мл/хв.	
Об'єм уведення	3 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм, крок: 1 нм	
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 150-850	

Метод G - MET/CR/2044

Стовпчик	Thermofisher Hypercarb™ Porous Graphitic Carbon 2,1 мм × 50 мм, мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, 25 мМ ацетат амонію у воді (для ВЕРХ) рН~5	
	В, 25 мМ ацетат амонію в ацетонітрилі (для ВЕРХ)	
Градiєнт	Час (хв.)	% органіки
	0,00	2
	4	100
	5	100
	6	2
	6,5	2
Швидкість потоку	0,5 мл/хв.	
Об'єм уведення	3 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм, крок: 1 нм	
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 150-850	

5

Метод H - METUPLCMS-A-004

Стовпчик	Acquity UPLC BEH C18 2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм	
Темп. стовпчика	Кімнатна	
Рухома фаза	А, Вода /ацетонітрил, 9:1 + 0,1% мурашина кислота	
	В, ацетонітрил/вода, 9:1 + 0,1% мурашина кислота	
Градiєнт	Час (хв.)	% органіки
	0,00	5
	1,5	100
	1,7	100
	1,8	5
	2,0	5
Швидкість потоку	0,7 мл/хв.	
Об'єм уведення	4 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	

PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 150-800

Метод І - METUPLCMS-A-006

Стовпчик	Acquity UPLC HSS T3 2,1 мм × 100 мм, 1,8 мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, Вода /ацетонітрил, 9:1 + 0,1% мурашина кислота В, ацетонітрил/вода, 9:1 + 0,1% мурашина кислота	
Градiєнт	Час (хв.)	% органіки
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
	6,00	5
Швидкість потоку	0,7 мл/хв.	
Об'єм уведення	4 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм	
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 150-800	

Метод J - METUPLCMS-A-007

Стовпчик	Acquity UPLC BEH C18 2,1 × 100 мм, 1,7 мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, 2 мМ бікарбонат амонію В, ацетонітрил : 2 мМ бікарбонат амонію (95:5)	
Градiєнт	Час (хв.)	% органіки
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
	6,00	5
Швидкість потоку	0,6 мл/хв.	
Об'єм уведення	4 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	
PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм	
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 150-800	

5

Метод К – MET/UPLCMS-A/013

Стовпчик	Acquity UPLC HSS T3 2,1 × 100 мм, 1,8 мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, Вода + 0,1% мурашина кислота, ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота (90:10)	
	В, ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота, вода + 0,1% мурашина кислота (90:10)	
Градiєнт	Час (хв.)	% органіки
	0,00	30
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	30
	6,00	30
Швидкість потоку	0,6 мл/хв.	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	

PDA спектр	Діапазон: 210-420 нм
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 150-800

Метод L – MET-THERMOMS-B-015

Стовпчик	X-bridge C-18 250 × 4,6 мм, 5 мкм	
Темп. стовпчика	-	
Об'єм уведення.	10 мкл	
Рухома фаза	А, 2 мМ бікарбонат амонію (рН-10)/ доведене до рН 10 рідким NH ₃	
	В, ацетонітрил	
Гradient	Час (хв.)	% органіки
	0,0	5
	10,0	100
	10,5	100
	11,0	5
	12,0	5
Детектування		
Сигнал	УФ 215	
MSD параметри сигналу	Scan Pos: 50-1000	

Метод М - MET/CR/1410

Стовпчик	Phenomenex Kinetex Core-Shell C18 (Part No. 00D-4601-AN) 2,1 × 50 мм, 5 мкм	
Темп. стовпчика	40°C	
Рухома фаза	А, Вода + 0,1% мурашина кислота	
	В, ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота	
Гradient	Час (хв.)	% органіки (В)
	0,00	5
	1,20	100
	1,30	100
	1,31	5
Швидкість потоку	1,2 мл/хв.	
Об'єм уведення	3 мкл	

5

Препаративна ВЕРХ – метод при нейтральному рН

Стовпчик	Waters Sunfire C18 (Part no,186003971) 30 × 100 мм, 10 мкм	
Темп. стовпчика	Кімнатна температура	
Рухома фаза	А, Вода	
	В, ацетонітрил	
Гradient	Час (хв.)	% органіки
	0	10
	2	10
	2,5	15
	14,5	100
	15,5	100
	16	10
	17	10
Швидкість потоку	40 мл/хв.	
Об'єм уведення	1500 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	

Препаративна ВЕРХ – метод при низькому рН (кислота)

Стовпчик	Waters Sunfire C18 (Part no,186003971) 30 × 100 мм, 10 мкм	
Темп. стовпчика	Кімнатна температура	
Рухома фаза	А, Вода + 0,1% мурашина кислота	
	В, ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота	
Градiєнт	Час (хв.)	% органіки
	0	5
	2	5
	2,5	10
	14,5	100
	15,5	100
	16	5
	17	5
Швидкість потоку	40 мл/хв.	
Об'єм уведення	1500 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	

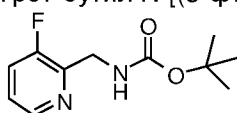
Препаративна ВЕРХ – метод при високому рН (основа)

Стовпчик	Waters Xbridge C18 (Part no,186003930) 30 × 100 мм, 10 мкм	
Темп. стовпчика	Кімнатна температура	
Рухома фаза	А, Вода + 0,2% гідроксид амонію	
	В, ацетонітрил + 0,2% гідроксид амонію	
Градiєнт	Час (хв.)	% органіки
	0	5
	2,5	5
	16,05	95
	18,2	95
	19,1	5
	20	5
Швидкість потоку	40 мл/хв.	
Об'єм уведення	1500 мкл	
Детектування		
Сигнал	УФ 215	

5	Скорочення	
	AcOH	Оцтова кислота
	AIBN	2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил)
	BH ₃	боран
	BOC ₂ O	ди-трет-бутил дикарбонат
10	CaCO ₃	карбонат кальцію
	CBz	бензилоксикарбамат
	CDI	1,1'-карбонілдіімідазол
	CHCl ₃	хлороформ
	дн.	дні
15	DAST	N-етил-N-(трифтор-лямбда-4-сульфаніл)етанамін
	DBU	1,8-дизабіциклоундец-7-ен
	DCC	N,N'-дициклогексилкарбодіімід
	ДХЕ	1,2-дихлоретан
	ДХМ	дихлорметан
20	DIAD	диізопропіл азодикарбоксилат
	DIPEA	N,N-диізопропілетиламін
	DMAP	N,N-диметилпіридин-4-амін
	ДМФА	N,N-диметилформаїд
	Et ₂ O	диетиловий ефір
25	EtOAc	етилацетат
	EtOH	етанол

год. годин(и)
 HATU 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію-3-оксид
 гексафторфосфат

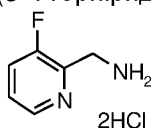
- 5 HCl хлористоводнева кислота
 BEЖХ високоефективна рідинна хроматографія
 ІПС ізопропіловий спирт
 K₂CO₃ карбонат калію
 KO^tBu *трет*-бутоксид калію
 10 KHMDS калію 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан-2-ід
 KHSO₄ бісульфат калію
 LiAlH₄ літійалюміній гідрид
 LiCl хлорид литію
 LiOH гідроксид литію
 MeCN ацетонітрил
 15 MeI метилйодид
 MeOH метанол
 хв. хвилина(и)
 MW молекулярна вага
 NaBH₄ боргідрид натрію
 20 NaHCO₃ гідрокарбонат натрію
 NaH гідрид натрію (60% в минеральній олії)
 NaOH гідроксид натрію
 NBS *N*-бромсукцинімід
 NCS *N*-хлорсукцинімід
 25 NH₄Cl хлорид амонію
 Pd/C паладій на вуглеці
 PdCl₂(dppf) дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] паладій(II)
 Pd₂dba₃ трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)
 PPh₃ трифенілфосфін
 30 PTSA п-толуолсульфо кислота
 MTBE *трет*-бутил-метиловий ефір
 TBSCl трет-бутилдиметилсилілхлорид
 TEA триетиламін
 ТФОК трифтороцтова кислота
 35 TMOF триметил ортоформіат
 Xantphos 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен
 Проміжні продукти
 Наведена вище Схема А:
 Трет-бутил N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамат (A1)



- 40 Суспензію 3-фторпіридин-2-карбонітрилу (8,0 г, 6,55 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонату (15,7 г, 72,07 ммоль), TEA (10,05 мл, 72,07 ммоль) в EtOH (300 мл) продували азотом. Додавали Pd/C (10 ваг.%, 0,7 г, 6,55 ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері водню 16 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь целіт, промивали MeOH (100 мл) і
 45 фільтрати випаровували у вакуумі, одержуючи сирий продукт. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-70% EtOAc/гептан) дало зазначену в заголовку сполуку (11,3 г, 72%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,41 - 8,31 (м, 1H), 7,65 (ддд, J = 10,1, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,38 (дт, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,30 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

- 50 ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 226,9 [M+H]⁺
 (3-Фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил] карбамат (A1) (11,3 г, 47,45 ммоль) і 12M HCl (59,3 мл, 711,72 ммоль) в MeOH (150 мл) при 40°C

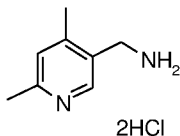
протягом 2 годин дали зазначену в заголовку сполуку (9,7 г, 100%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (дт, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J = 9,7, 8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (дт, J = 8,8, 4,5 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H).

5 ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 126,9 [M+H]⁺

Наведена вище Схема В:

(4,6-диметилпіридин-3-іл)метанамін гідрохлорид (В1)



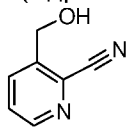
10 4,6-диметилпіридин-3-карбонітрил (0,15 г, 1,135 ммоль) в MeOH (150 мл) поміщали в апарат H-Cube з 10% паладію на вуглеці із швидкістю потоку 1 мл/хв., застосовуючи H₂ під тиском 50 бар за кімнатної температури в 1М розчині HCl (1 мл). Розчинник випаровували у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (190 мг, 64%) у вигляді білої твердої речовини. Використовували далі без очищення.

15 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,74 - 8,66 (м, 1H), 8,62 - 8,42 (м, 3H), 7,76 - 7,64 (м, 1H), 4,23 - 4,13 (м, 2H), 2,66 - 2,63 (м, 3H), 2,58 - 2,54 (м, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод Е): [m/z]: 136,9 [M+H]⁺

Наведена вище Схема С:

2-(Гідроксиметил)бензонітрил (С1)



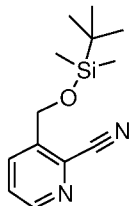
20 1М ВН₃ у ТГФ (1,51 мл) додавали в крижаний (0°C) розчин 3-формілпіридин-2-карбонітрил (200 мг, 1,51 ммоль) у ТГФ (5 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш виливали в суміш лід/вода (25 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували й випаровували розчинник, одержуючи коричневу олію. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан) дало

25 зазначену в заголовку сполуку (45,5 мг, 22,4%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,55 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,01 - 7,95 (м, 1H), 7,49 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 134,85 [M+H]⁺

30 2-[[Трет-бутилдиметилсиліл)окси]метил]бензонітрил (С2)

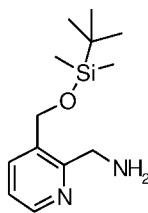


35 1М Tbscl у ДХМ (0,369 мл, 0,369 ммоль) додавали краплями у розчин 3-(гідроксиметил)піридин-2-карбонітрилу (С1) (45 мг, 0,335 ммоль) та імідазолу (46 мг, 0,671 ммоль) у ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 годин. Розчинник випаровували й очищали сирий продукт методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-50% EtOAc-гептан), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (44 мг, 52,8%) у вигляді жовтої олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,60 - 8,58 (м, 1H), 8,10 - 7,96 (м, 1H), 7,53 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,15 (с, 6H).

40 ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 249,00 [M+H]⁺

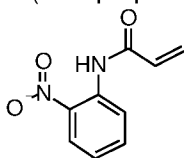
(3-[[Трет-бутилдиметилсиліл)окси]метил]піридин-2-іл)метанамін (С3)



2M LiAlH₄ у ТГФ (0,09 мл) додавали краплями у крижаний розчин (0°C) 3-[[трет-бутилдиметилсиліл)окси]метил}піридин-2-карбонітрилу (C2) (44 мг, 0,18 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 2 годин. Додавали діетиловий ефір (5 мл), потім H₂O (1 мл), потім 20% ваг./ваг. розчин NaOH (1 мл) і воду (3 мл). Розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували й випаровували розчинник. Сирий продукт очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 22,4%) у вигляді жовтої олії.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 252,95 $[M+H]^+$

N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D)

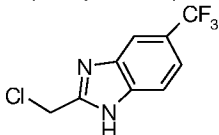


При перемішуванні у суспензію 2-нітроаніліну (5,0 г, 36,2 ммоль) і K₂CO₃ (15,01 г, 108,6 ммоль) в ацетоні (100 мл) за кімнатної температури додавали акрилоїл хлорид (11,8 мл, 145 ммоль), і отриману суміш перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували й випаровували у вакуумі, одержуючи сирий продукт. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 10-15% EtOAc/гептан) дало зазначену в заголовку сполуку (6,95 г, 78%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,59 (с, 1H), 8,90 (дд, J = 8,6, 1,3 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J = 8,5, 7,3, 1,4 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 8,6, 7,3, 1,4 Гц, 1H), 6,54 – 6,28 (м, 2H), 5,89 (дд, J = 9,9, 1,3 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 192,9 $[M+H]^+$

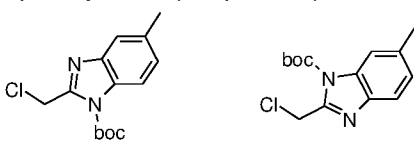
2-(Хлорметил)-5-(трифторметил)-1H-1,3-бензодіазол (Е)



12 M HCl (1 мл, 12 ммоль) додавали в суміш 4-(трифторметил)бензол-1,2-діаміну (1 г, 5,68 ммоль) і хлороцтової кислоти (0,590 г, 6,25 ммоль) у воді (20 мл), і отриману суміш нагрівали при 100°C протягом 2 годин. Додавали ще 12M HCl (4 мл, 48 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 3 годин. Отриману суміш потім охолоджували до кімнатної температури й гасили додаванням 7M розчину аміаку в MeOH до лужної реакції середовища, екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл), і об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (20 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували й випаровували у вакуумі. Колонкова флеш-хроматографія (елюювання в градієнті 5-50% EtOAc/гептан) дала сиру зазначену в заголовку сполуку у вигляді пурпурної твердої речовини (0,571 г, 24%, 56% чистота), яку використовували без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод Е): $[m/z]$: 234,85 $[M+H]^+$

Трет-бутил 2-(хлорметил) метил-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (F)

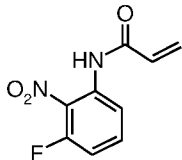


У розчин 2-(хлорметил)-6-метил-1H-1,3-бензодіазолу (1 г, 6 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали DIPEA (1,4 г, 11 ммоль), потім Boc ангідрид (1,8 г, 8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. У реакційну суміш додавали воду й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили за допомогою Na₂SO₄, випаровували у вакуумі, одержуючи сирий продукт, який очищали методом колонкової флеш-хроматографії з

елююванням у системі від н-гексана до суміші етилацетат/н-гексан (5:95), одержуючи цільовий продукт у вигляді жовтої олії (0,7 г, 22 %). Цільовий продукт одержували у вигляді нероздільної суміші й використовували в наступній стадії.

1H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ [м.д.] = 7,84 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 13,0, 4,6 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,74 (с, 9H), 1,73 (с, 9H).

N-(3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (G)

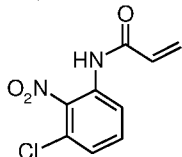


У продукту азотом суспензію 3-фтор-2-нітроаніліну (500 мг, 3,20 ммоль) і K₂CO₃ (1,33 г, 9,61 ммоль) в ацетоні (10 мл) краплями додавали проп-2-еноїл хлорид (1,0 мл, 12,8 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, випаровували у вакуумі й очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-70% EtOAc/гептан), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (604 мг, 87%) у вигляді жовтої твердої речовини.

1H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,58 (с, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,46 – 7,33 (м, 2H), 6,43 (дд, J = 17,0, 9,8 Гц, 1H), 6,27 (дд, J = 17,0, 2,1 Гц, 1H), 5,85 (дд, J = 9,8, 2,1 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 210,95 [M+H]⁺

N-(3-хлор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (H)

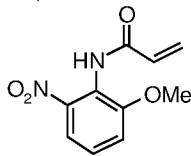


Акрилоїл хлорид (1,03 мл, 12,67 ммоль) повільно додавали в суспензію 3-хлор-2-нітроаніліну (0,729 г, 4,22 ммоль) і K₂CO₃ (2,34 г, 16,9 ммоль) в ацетоні (20 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин, фільтрували, і отриманий залишок промивали ацетоном. Об'єднані фільтрати випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-60% EtOAc/гептан) дало зазначену в заголовку сполуку (0,52 г, 47%) у вигляді жовтої твердої речовини.

1H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (дд, J = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,49 (дд, J = 8,3, 8,3 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,47 (дд, J = 16,9, 0,8 Гц, 1H), 6,25 (дд, J = 16,9, 10,3 Гц, 1H), 5,90 (дд, J = 10,3, 0,8 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 227,00 [M+H]⁺

N-(2-метокси-6-нітрофеніл)проп-2-енамід (I)

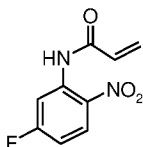


При перемішуванні у продукту азотом суспензію 2-метокси-6-нітроаніліну (0,52 г, 3,09 ммоль) і K₂CO₃ (1,71 г, 12,4 ммоль) в ацетоні (30 мл) краплями додавали акрилоїл хлорид (0,754 мл, 9,28 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися за кімнатної температури протягом 16 годин. Отриману суміш фільтрували, випаровували, розбавляли додаванням EtOAc, промивали водою, сушили (MgSO₄), фільтрували й випаровували, одержуючи сирий продукт. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан, потім 0-2% MeOH/EtOAc) дало зазначену в заголовку сполуку (0,674 г, 96%) у вигляді жовтого гарячої твердої речовини.

1H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,82 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 6,47 (дд, J = 17,0, 1,7 Гц, 1H), 6,33 (дд, J = 17,0, 9,8 Гц, 1H), 5,85 (дд, J = 9,8, 1,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 223,05 [M+H]⁺

N-(5-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (J)



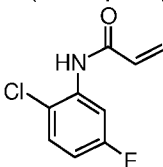
Акрилоїл хлорид (3,8 мл, 46,5 ммоль) повільно додавали в суспензію 5-фтор-2-нітроаніліну (2,4 г, 15,5 ммоль) і K_2CO_3 (8,57 г, 62 ммоль) в ацетоні (100 мл), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 днів, і кип'ятили 6 годин. Додавали ще акрилоїл хлорид (3,8 мл, 46,5 ммоль) і DMAP (0,95 г, 7,75 ммоль), і отриману суміш нагрівали при кип'ятінні ще 2 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й фільтрували. Отриманий залишок промивали ацетоном і об'єднані фільтрати випаровували у вакуумі. Отриманий залишок знову розчиняли в Et_2O (350 мл) і насиченому водному розчині $NaHCO_3$ (200 мл). Отриману суміш інтенсивно перемішували 15 хв. Фази розділяли, і органічну фазу промивали додатково насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (100 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили (сульфат натрію) і випаровували у вакуумі. Очищення методом флеш-хроматографії через шар силікагелю (елюювання в градієнті 0-4% Et_2O /гептан) дало зазначену в заголовку сполуку (1,04 г, 32%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,83 (с, 1H), 8,79 (дд, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 8,34 (дд, J = 9,2, 5,7 Гц, 1H), 6,99 - 6,82 (м, 1H), 6,53 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 6,35 (дд, J = 17,1, 9,9 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 10,1 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 211,15 $[M+H]^+$

Наведена вище Схема К-І:

N-(2-хлор-5-фторфеніл)проп-2-енамід (K1)

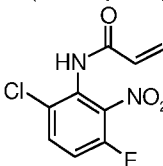


У продукту азотом суспензію 2-хлор-5-фтораніліну (3,0 г, 20,6 ммоль) і K_2CO_3 (11,4 г, 82,4 ммоль) в ацетоні (80 мл) за кімнатної температури додавали краплями проп-2-еноїл хлорид (5,0 мл, 61,8 ммоль) і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, випаровували у вакуумі й очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-35% $EtOAc$ /гептан), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (3,99 г, 84%) у вигляді білої твердої речовини.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,40 (дд, J = 10,9, 3,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 6,81 (ддд, J = 8,9, 7,6, 3,0 Гц, 1H), 6,50 (дд, J = 16,9, 1,2 Гц, 1H), 6,32 (дд, J = 16,9, 10,0 Гц, 1H), 5,88 (дд, J = 10,0, 1,2 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 200,10 $[M+H]^+$

N-(6-хлор-3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (K2)

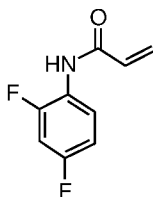


У продуктів азотом розчин N-(2-хлор-5-фторфеніл)проп-2-енаміду (K1) (3,99 г, 17,4 ммоль), конц. H_2SO_4 (15 мл) і $AcOH$ (6 мл) при 0°C краплями додавали червону димлячу HNO_3 (1,8 мл, 38,3 ммоль), і реакційну суміш залишали перемішуватися на 2 години. Реакційну суміш виливали в суміш льоду й води й екстрагували дихлорметаном (4 × 40 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ($MgSO_4$), фільтрували, випаровували у вакуумі й очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-70% $EtOAc$ /гептан), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,08 г, 20%) у вигляді білої твердої речовини.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,64 (дд, J = 9,1, 5,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,52 (дд, J = 16,9, 1,1 Гц, 1H), 6,32 (дд, J = 16,9, 10,2 Гц, 1H), 5,94 (дд, J = 10,1, 1,1 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 244,95 $[M+H]^+$

N-(2,4-дифторфеніл)проп-2-енамід (K3)

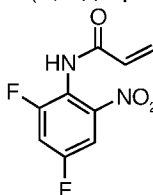


У продукту азотом суспензію 2,4-дифтораніліну (2 г, 1,49 ммоль) і K_2CO_3 (8,56 г, 61,7 ммоль) в ацетоні (60 мл) за кімнатної температури краплями додавали проп-2-еноїл хлорид (3,7 мл, 46,5 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися на 16 годин. Реакційну суміш

5 фільтрували, випаровували, очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-30% EtOAc/гептан) і розтирали в гептані, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2,9 г, 100%) у вигляді білої твердої речовини.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49 - 8,29 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,99 - 6,84 (м, 2H), 6,48 (дд, J = 16,9, 1,4 Гц, 1H), 6,29 (дд, J = 16,8, 10,1 Гц, 1H), 5,85 (дд, J = 10,1, 1,4 Гц, 1H).

10 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 183,95 $[M+H]^+$
N-(2,4-дифтор-6-нітрофеніл)проп-2-енамід (K4)

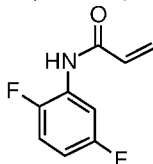


У продуктів азотом розчин N-(2,4-дифторфеніл)проп-2-енамід (K3) (2,9 г, 15,4 ммоль), AcOH (5 мл) і конц. H_2SO_4 (13 мл) при 0°C краплями додавали червону димлячу азотну кислоту (1,6

15 мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися на 2 години. Реакційну суміш виливали в суміш льоду й води й екстрагували дихлорметаном (4 × 40 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$), фільтрували, випаровували у вакуумі й розтирали в гептані, одержуючи сирий продукт у вигляді бежевої твердої речовини (3,23 г). Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-40% EtOAc/ гептан) дало зазначену в заголовку сполуку (1,25 г, 35,5%) у вигляді білої твердої речовини.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,17 (с, 1H), 7,67 (дт, J = 7,9, 2,4 Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (м, 1H), 6,51 (дд, J = 17,0, 1,4 Гц, 1H), 6,35 (дд, J = 17,0, 9,9 Гц, 1H), 5,92 (дд, J = 9,9, 1,3 Гц, 1H).

20 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 229,05 $[M+H]^+$
N-(2,5-дифторфеніл)проп-2-енамід (K5)

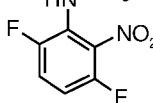


У продуктів азотом розчин, що й перемішується, 2,5-дифтораніліну (1,5 мл, 15,5 ммоль) і K_2CO_3 (6,42 г, 46,5 ммоль) в ацетоні (60 мл) за кімнатної температури краплями додавали проп-2-еноїл хлорид (5,0 мл, 61,96 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися за кімнатної

30 температури протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували й фільтрат випаровували, одержуючи білу тверду речовину, яку розтирали в гептані, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2,91 г, колич.вихід) у вигляді білої твердої речовини.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,85 - 6,70 (м, 1H), 6,50 (дд, J = 16,8, 1,2 Гц, 1H), 6,30 (дд, J = 16,9, 10,1 Гц, 1H), 5,87 (дд, J = 10,1, 1,2 Гц, 1H).

35 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 183,95 $[M+H]^+$
N-(3,6-дифтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (K6)



При перемішуванні у продуктів азотом розчин N-(2,5-дифторфеніл)проп-2-енаміду (K5) (2,91 г, 15,9 ммоль), AcOH (5 мл) і конц. H_2SO_4 (13 мл) при 0°C краплями додавали червону димлячу

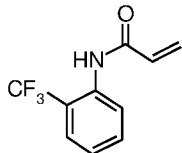
40 HNO_3 (1,6 мл, 34,0 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися на 2 години. Реакційну

суміш виливали в суміш льоду й води й екстрагували дихлорметаном (4 × 40 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (MgSO₄), фільтрували й випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-60% EtOAc/гептан), з наступною колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 20% EtOAc/гептан) дало зазначену в заголовку сполуку (0,316 г, 8%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,64 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,51 (дд, J = 17,0, 0,7 Гц, 1H), 6,32 (дд, J = 17,0, 10,4 Гц, 1H), 5,93 (дд, J = 10,4, 0,7 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 228,95 [M+H]⁺

N-[2-(трифторметил)феніл]проп-2-енамід (K7)

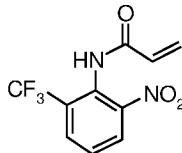


У продукту азотом суспензію 2-(трифторметил)аніліну (3,1 мл, 24,83 ммоль) і K₂CO₃ (10,3 г, 74,48 ммоль) в ацетоні (90 мл) краплями додавали проп-2-еноїл хлорид (8,0 мл, 99,30 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували, випаровували у вакуумі й розтирали в гептані, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (4,74 г, 86%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,34 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 - 7,45 (м, 3H), 7,28 - 7,22 (м, 1H), 6,46 (дд, J = 16,9, 1,3 Гц, 1H), 6,29 (дд, J = 16,9, 10,0 Гц, 1H), 5,86 (дд, J = 10,0, 1,3 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 215,90 [M+H]⁺

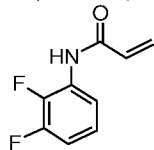
N-[2-нітро-6-(трифторметил)феніл]проп-2-енамід (K8)



У продуктий азотом розчин N-[2-(трифторметил)феніл] проп-2-енаміду (K7) (4,64 г, 20,91 ммоль), АсОН (5 мл) і конц. H₂SO₄ (13 мл) при 0°C краплями додавали червону димлячу HNO₃ (1,6 мл, 34,05 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали в суміш льоду й води й екстрагували дихлорметаном (4 × 40 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували й випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% EtOAc/гептан) дало зазначену в заголовку сполуку (0,829 г, 12%) у вигляді бежевої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 260,95 [M+H]⁺

N-(2,3-дифторфеніл)проп-2-енамід (K9)

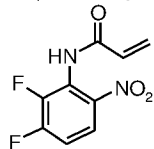


У продуктий азотом розчин 2,3-дифтораніліну (3 мл, 31 ммоль) і K₂CO₃ (12,9 г, 92,9 ммоль) в ацетоні (120 мл) за кімнатної температури додавали краплями проп-2-еноїл хлорид (10 мл, 124 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися на 16 годин. Реакційну суміш фільтрували й фільтрат випаровували, одержуючи білу тверду речовину, яку розтирали в гептані, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (4,97 г, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,29 - 8,12 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,18 - 7,04 (м, 1H), 7,02 - 6,85 (м, 1H), 6,50 (дд, J = 16,8, 1,3 Гц, 1H), 6,31 (дд, J = 16,9, 10,1 Гц, 1H), 5,87 (дд, J = 10,1, 1,3 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 184,2 [M+H]⁺

N-(2,3-дифтор-6-нітрофеніл)проп-2-енамід (K10)

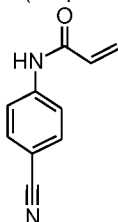


У продуктив азотом розчин N-(2,3-дифторфеніл)проп-2-енаміду (K9) (4,9 г, 26,8 ммоль), AcOH (5 мл) і конц. H₂SO₄ (13 мл) при 0°C додавали азотну кислоту (1,6 мл) краплями. Реакційну суміш залишали перемішуватися на 2 години. Реакційну суміш виливали в суміш льоду й води й екстрагували дихлорметаном (5 × 30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували й випаровували, одержуючи сирий продукт. Його розтирали в гептані (100 мл). Отриману суспензію фільтрували, і отриманий залишок відокремлювали, одержуючи суміш пара/орто нітрованих регіоізомерів у вигляді бежевої твердої речовини (6 г). Очищення методом кислотної преп-ВЕРХ дало зазначену в заголовку сполуку (4,2 г) у вигляді білої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 228,95 [M+H]⁺

Наведена вище Загальна схема К-II:

N-(4-ціанофеніл)проп-2-енамід (K11)

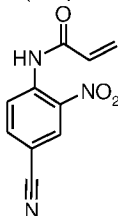


Акрилоїл хлорид (0,69 мл, 8,46 ммоль) додавали в крижану суспензію 4-амінобензонітрилу (250 мг, 2,12 ммоль) і K₂CO₃ (880 мг, 6,35 ммоль) в ацетоні (5 мл). Отриману суміш перемішували протягом 18 годин, нагріваючи до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували, і отриманий залишок промивали ацетоном (5 мл). Об'єднані фільтрати випаровували у вакуумі, і отриманий залишок очищали методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-80% EtOAc/гептан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (353 мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,73 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,58 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 6,49 (дд, J = 16,8, 1,0 Гц, 1H), 6,25 (дд, J = 16,8, 10,2 Гц, 1H), 5,86 (дд, J = 10,2, 1,0 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 173,45 [M+H]⁺

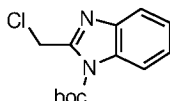
N-(4-ціано-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (K12)



Азотну кислоту (0,6 мл) додавали краплями у крижаний розчин N-(4-ціанофеніл)проп-2-енаміду (K11) (1,03 г, 5,75 ммоль) в оцтовій кислоті (2 мл) та сірчаної кислоти (4,75 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, потім виливали в суміш льоду й води й екстрагували дихлорметаном (4 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-90% EtOAc/гептан дало зазначену в заголовку сполуку (1,2 г, 93%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,77 (с, 1H), 9,14 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 6,54 (дд, J = 17,0, 0,9 Гц, 1H), 6,35 (дд, J = 17,0, 10,1 Гц, 1H), 5,98 (дд, J = 10,1, 0,9 Гц, 1H).

Трет-бутил 2-(хлорметил)-1H-1,3-бензодіазол-1- карбоксилат (L)



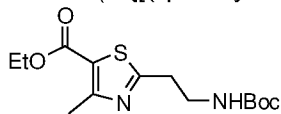
Суміш 2-(хлорметил)-1H-1,3-бензодіазолу (10 г, 0,06 моль), BOC₂O (18 мл, 0,06 моль) і TEA (6,07 г, 0,06 моль) у ДХМ (304 мл) охолоджували до 0°C. Додавали каталітичну кількість DMAP (0,73 г, 0,006 моль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Отриману суміш розбавляли додаванням EtOAc (150 мл), промивали насиченим розчином NaHCO₃ (150 мл), насиченим розчином хлориду натрію (150 мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували й випаровували, одержуючи сирий продукт. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 5-10% EtOAc/гептан) дало зазначену в заголовку сполуку

(7 г, 44%) у вигляді не зовсім білої олії.

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 167,2 $[M-\text{Boc}+H]^+$

Наведена вище Схема І-1:

Етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат (208)



5

Аналогічно до загальної методики 1, суспензію трет-бутил (3-аміно-3-тіоксопропіл) карбамату (1,0 г, 5,34 ммоль), CaCO_3 (0,29 г, 2,93 ммоль) і етил 2-хлор-3-оксобутаноату (0,81 мл, 5,86 ммоль) в EtOH (15 мл) нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й випаровували у вакуумі. Отриманий залишок розділяли між EtOAc і водою, і фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2 × 80 мл), і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (80 мл). Органічну фазу сушили (Na_2SO_4), фільтрували й випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 5-50% EtOAc/гептан) дало зазначену в заголовку сполуку (1,57 г, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

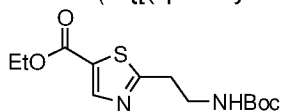
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 5,01 (розшир.с, 1H), 4,34 (кВ, J = 7,1 Гц, 2H), 3,57 (дт, J = 5,5, 5,5 Гц, 2H), 3,15 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,38 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

15

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 315,10 $[M+H]^+$

Етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (209)



20

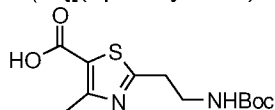
Аналогічно до загальної методики 1, трет-бутил N-(2-карбамотіоилетил)карбамат (1 г, 4,89 ммоль), карбонат кальцію (0,27 г, 3 ммоль) і етил 2-хлор-3-оксопропаноат (0,81 г, 5 ммоль) поєднували в EtOH (15 мл), і отриману суміш нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Додавали ще 2-хлор-3-оксопропаноат (0,81 г, 5 ммоль), і отриману суміш нагрівали при 80°C протягом ще 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й випаровували у вакуумі. Отриманий залишок розділяли між водою й EtOAc, і отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 80 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (80 мл), сушили (Na_2SO_4), фільтрували й випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-60% EtOAc/гептан) дало сиру зазначену в заголовку сполуку (743 мг) у вигляді коричневої олії, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

25

30

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 301,05 $[M+H]^+$

2-(2-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота (210)



35

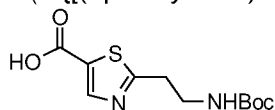
Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат (208) (1,57 г, 4,99 ммоль) і LiOH (0,72 г, 30 ммоль) у ТГФ (30 мл) і воді (15 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (1,23 г, 86%) у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц): δ [м.д.] = 6,99 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,28 (м, 2H), 3,04 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

40

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 287,05 $[M+H]^+$

2-(2-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота (211)

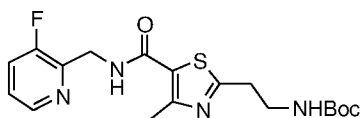


45

Аналогічно до загальної методики 5, сирий етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (209) (743 мг, 2,47 ммоль) і LiOH (300 мг, 12 ммоль) у ТГФ (20 мл) і воді (10 мл) давали сиру зазначену в заголовку сполуку (500 мг) у вигляді коричневої олії, яку використовували на наступній стадії без додаткової очищення.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 273,05 $[M+H]^+$

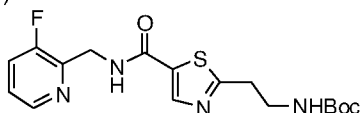
Трет-бутил N-[2-(5-(((3-фторпіридин-іл)метил)карбамоїл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (212)



- Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота (210) (0,457 г, 1,6 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл) метанамін дигідрохлорид (A2) (0,349 г, 1,76 ммоль), DIPEA (0,92 мл, 5 ммоль) і HATU (0,73 г, 2 ммоль) у ДХМ (20 мл) давали сиру зазначену в заголовку сполуку (1,26 г) у вигляді безбарвної олії.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 395,1 $[M+H]^+$

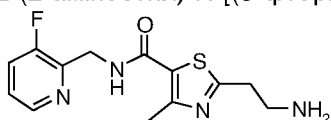
Трет-бутил N-[2-(5-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил] карбамат (213)



- Аналогічно до загальної методики 6, сира 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота (211) (500 мг), (2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (402 мг, 2,02 ммоль), DIPEA (1,06 мл, 6 ммоль) і HATU (840 мг, 2 ммоль) у ДХМ (30 мл) дали сиру зазначену в заголовку сполуку (953 мг, 87% чистота) у вигляді жовтого залишку після часткового очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан, потім 0-10% MeOH/EtOAc).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 381,05 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-N-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід (214)

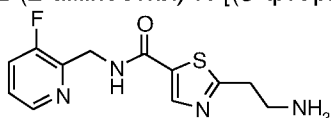


- Аналогічно до загальної методики 2, сирий трет-бутил N-[2-(5-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (212) (1,26 г) і 12М HCl (2 мл) в MeOH (20 мл) дали зазначену в заголовку сполуку у формі вільної основи (471 мг) у вигляді білої твердої речовини після очищення на SCX-2 картриджі, при промиванні ДХМ і MeOH, з наступним елююванням 7н. розчином аміаку в MeOH.

- ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,39 (дт, J = 4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,43 - 7,38 (м, 1H), 4,61 - 4,56 (м, 2H), 3,03 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 295,05 $[M+H]^+$

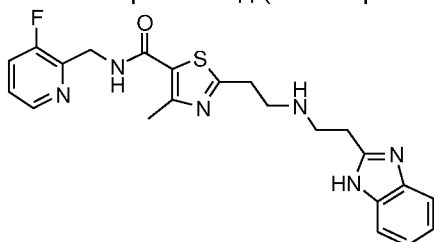
2-(2-аміноетил)-N-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід (215)



- Аналогічно до загальної методики 2, сирий трет-бутил N-[2-(5-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (213) (87%, 923 мг, 2,11 ммоль) і 12М HCl (2 мл) в MeOH (20 мл) дали зазначену в заголовку сполуку у формі вільної основи (389 мг) у вигляді жовтого залишку після очищення на SCX-2 картриджі, при промиванні ДХМ і MeOH, з наступним елююванням 7н. розчином аміаку в MeOH.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 280,95 $[M+H]^+$

2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід (иллюстративний пример № 7)



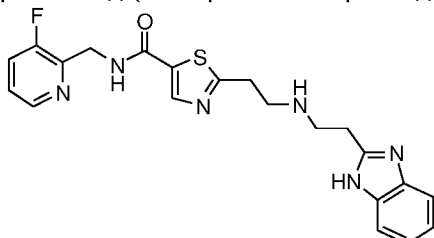
- Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід (214) (471 мг, 1,6 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (295 мг, 1,54 ммоль) і DBU (0,26 мл, 2 ммоль) дали сирий проміжний продукт, який реагував з

порошком заліза (280 мг, 5 ммоль) в АсОН (5 мл), даючи зазначену в заголовку сполуку (115 мг, 20%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з наступною колонковою флеш-хроматографією (елювання в градієнті 0-30% MeOH/ДХМ).

1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,61 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (м, 2H), 7,43 - 7,38 (м, 1H), 7,22 - 7,15 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,22 - 3,14 (м, 4H), 3,14 - 3,05 (м, 4H), 2,51 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 439,1 [M+H]⁺

2-(2-([2-(1H-1,3-Бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (ілюстративний приклад № 8)



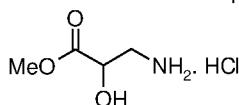
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксамід (215) (389 мг, 1,39 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (267 мг, 1,39 ммоль) і DBU (0,25 мл, 2 ммоль) в MeCN (15 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (230 мг, 4 ммоль) в АсОН (5 мл), даючи зазначену в заголовку сполуку (49 мг, 11%) у вигляді білої твердої речовини після трьох очищень методом основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (дт, J = 4,9, 1,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,65 - 7,59 (м, 1H), 7,52 - 7,47 (м, 2H), 7,44 - 7,39 (м, 1H), 7,21 - 7,17 (м, 2H), 4,75 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,23 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,15 - 3,07 (м, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 425,1 [M+H]⁺

Наведена вище Загальна схема 24:

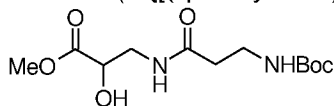
Метил 3-аміно-2-гідроксипропаноат гідрохлорид (332)



Тіонилхлорид (1,8 мл, 20 ммоль) додавали краплями у крижаний MeOH (60 мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Додавали 3-аміно-2-гідроксипропанову кислоту (1,04 г, 9,9 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,54 г, колич.) у вигляді жовтої олії.

1H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,12 (с, 3H), 6,36 (с, 1H), 4,39 (дт, J = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,24 - 3,05 (м, 1H), 3,00 - 2,84 (м, 1H).

Метил 3-(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанамідо)-2-гідроксипропаноат (333)

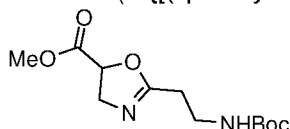


Аналогічно до загальної методики 13, метил 3-аміно-2-гідроксипропаноат гідрохлорид (332) (4,35 г, 27,96 ммоль), 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанова кислота (5,82 г, 30,76 ммоль), TEA (4,68 мл, 34 ммоль) і DCC (5,77 г, 28 ммоль) у ДХМ (80 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (5,12 г, 63%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

1H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 6,06 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,32 (кВ, J = 4,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,72 - 3,60 (м, 2H), 3,46 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 3,45 - 3,38 (м, 2H), 2,47 - 2,36 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 313,00 [M+Na]⁺

Метил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-5-карбоксилат (334)



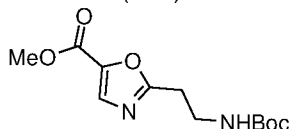
Аналогічно до загальної методики 14, метил 3-(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанамідо)-2-гідроксипропаноат (333) (3,63 г, 12,5 ммоль), DAST (1,98 мл, 15 ммоль) і K₂CO₃ (3,46 г, 25 ммоль) у ДХМ (100 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (3,4 г, 99%) у вигляді

безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 40-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,96 (дд, J = 10,8, 6,5 Гц, 1H), 4,24 - 4,09 (м, 1H), 4,04 - 3,88 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,58 - 3,38 (м, 2H), 2,57 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

5 ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 272,95 [M+H]⁺

Загальна методика 16: Метил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (335)

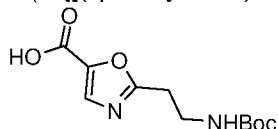


10 Розчин метил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-5-карбоксилату (334) (3,2 г, 11,75 ммоль), NBS (2,3 г, 12,93 ммоль) і AIBN (0,19 г, 1,18 ммоль) у ДХЕ (30 мл) нагрівали при 80°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ і екстрагували ДХМ (3 × 80 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували й випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-80% EtOAc/гептан) давало сиру зазначену в заголовку сполуку (1,25 г, 29%, 75% чистота) у вигляді жовтогогарячого залишку. Сполуки використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,69 (с, 1H), 5,17 - 4,98 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,62 (кВ, J = 6,2 Гц, 2H), 3,05 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

20 ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 271,00 [M+H]⁺

2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-оксазол-5-карбонова кислота (336)

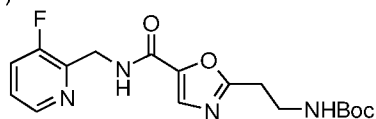


25 Аналогічно до загальної методики 5, сирий метил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (335) (1,24 г, 3,44 ммоль, 75% чистота) і LiOH (0,329 мг, 13,76 ммоль) у ТГФ (20 мл) і воді (20 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (0,51 г, 44%) у вигляді світло-жовтогогарячого залишку. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,76 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,71 - 3,56 (м, 2H), 3,09 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

30 ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 256,95 [M+H]⁺

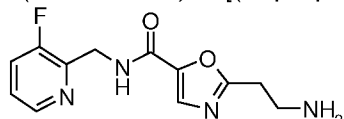
Трет-бутил N-[2-(5-[[3-фторпіридин-2-іл]метил]карбамоїл)-1,3-оксазол-2-іл]етил] карбамат (337)



35 Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-оксазол-5-карбонова (336) (513 мг, 2 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (479 мг, 2,4 ммоль), DIPEA (1,15 мл, 6,61 ммоль) і НАТУ (837 мг, 2,2 ммоль) у ДХМ (20 мл) давали сиру зазначену в заголовку сполуку (1,08 г, 74%, 50% чистота) у вигляді жовтого залишку. Сполуку використовували в наступній стадії без очищення.

40 ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 365,05 [M+H]⁺

2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (338)

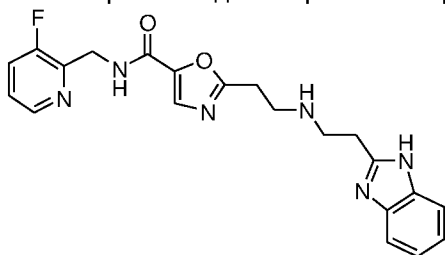


45 Аналогічно до загальної методики 2, сирий трет-бутил N-[2-(5-[[3-фторпіридин-2-іл]метил]карбамоїл)-1,3-оксазол-2-іл]етил]карбамат (337) (1,08 г, 1,48 ммоль) і 12М HCl (1 мл) в MeOH (10 мл) дали зазначену в заголовку сполуку у формі вільної основи (444 мг, 57%) у вигляді біло-жовтої твердої речовини після переведення у форму вільної основи із застосуванням SCX-2 картриджа (10 г), при промиванні ДХМ і MeOH, з наступним елююванням 7н. розчином аміаку в MeOH.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,99 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,39 (дт, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 7,78 - 7,64 (м, 2H), 7,48 - 7,36 (м, 1H), 4,61 (дд, J = 5,8, 1,6 Гц, 2H), 3,07 - 2,86 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 264,95 [M+H]⁺

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід ілюстративний приклад № 1)

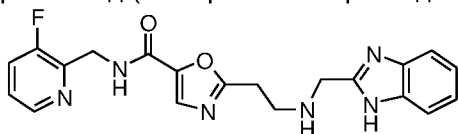


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (338) (444 мг, 1,68 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (323 мг, 1,68 ммоль) і DBU (301 мкл, 2,02 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (343 мг, 6,13 ммоль) і АсОН (10 мл), даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (166 мг, 25%) після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ), з наступною основною преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,12 (с, 1H), 8,96 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 2H), 7,53 - 7,37 (м, 3H), 7,11 (дт, J = 6,0, 3,5 Гц, 2H), 4,61 (дд, J = 5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,04 - 2,89 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 409,1 [M+H]⁺

2-{2-[[1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил]аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід ілюстративний приклад № 4)



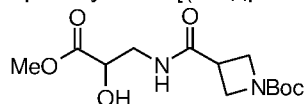
Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (338) (250 мг, 0,83 ммоль, 88% чистота), 1H-бензімідазол-2-карбальдегіда (170 мг, 1,17 ммоль), DIPEA (0,44 мл, 2,5 ммоль) і MgSO₄ (150 мг, 1,25 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали проміжний продукт, який далі вводили в реакцію з NaBH₄ (47 мг, 1,25 ммоль), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (156 мг, 48%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії [елюювання в градієнті 0-5% (7N NH₃ в MeOH)/ДХМ], з наступною основною преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (розшир.с, 1H), 8,95 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,39 - 8,34 (м, 1H), 7,72 - 7,65 (м, 2H), 7,54 - 7,46 (м, 1H), 7,46 - 7,36 (м, 2H), 7,17 - 7,06 (м, 2H), 4,63 - 4,56 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,02 - 2,94 (м, 4H), 2,57 (ушир.с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 395,2 [M+H]⁺

Наведена вище Загальна схема 27:

Трет-бутил 3-[(2-гідрокси-3-метокси-3-оксопропіл)карбамоіл]азетидин-1-карбоксилат (354)

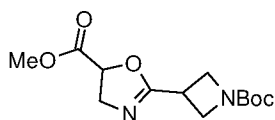


Аналогічно до загальної методики 13, метил 3-аміно-2-гідроксипропаноат гідрохлорид (2,9 г, 18,64 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонова кислота (4,13 г, 20,5 ммоль), TEA (5,45 мл, 39,14 ммоль) і DCC (4,04 г, 19,57 ммоль) у ДХМ (80 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (4,47 г, 79%) у вигляді в'язкої ясно-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан, потім 0-3% MeOH/EtOAc).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 5,92 (с, 1H), 4,32 (дд, J = 5,3, 4,3 Гц, 1H), 4,14 - 4,03 (м, 5H), 3,84 (с, 3H), 3,74 - 3,63 (м, 2H), 3,24 - 3,14 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 325,00 [M+Na]⁺

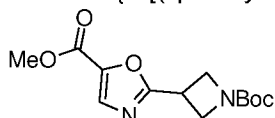
Метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-4,5-дигідро-1,3-оксазол-5-карбоксилат (355)



Аналогічно до загальної методики 14, трет-бутил 3-[(2-гідрокси-3-метокси-3-оксипропіл)карбамоїл]азетидин-1-карбоксилат (354) (4,47 г, 14,79 ммоль) і DAST (2,15 мл, 16,26 ммоль) у ДХМ (100 мл) з наступним гасінням за допомогою додавання K_2CO_3 (4,09 г, 29,57 ммоль) дали зазначену в заголовку сполуку (1,61 г, 38%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан, потім 1% MeOH/EtOAc).

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,00 (дд, J = 10,8, 6,7 Гц, 1H), 4,27 - 4,08 (м, 5H), 4,00 (дд, J = 14,7, 6,7, 1,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,55 - 3,39 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-5-карбоксилат (356)

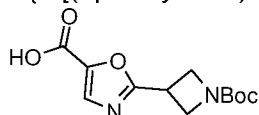


Аналогічно до загальної методики 16, метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-4,5-дигідро-1,3-оксазол-5-карбоксилат (355) (1,61 г, 5,66 ммоль), NBS (1,11 г, 6,23 ммоль) і AIBN (0,11 г, 0,57 ммоль) у ДХЕ (60 мл) при 80°C протягом 1,5 годин дали зазначену у заголовку сполуку (756 мг, 45%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-80% EtOAc/гептан).

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,74 (с, 1H), 4,38 - 4,23 (м, 4H), 4,03 - 3,83 (м, 5H), 1,48 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 304,95 $[M+Na]^+$

2-{1-[(Трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-5-карбонова кислота (357)

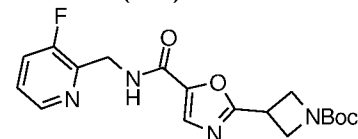


Аналогічно до загальної методики 5, метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-5-карбоксилат (356) (750 мг, 2,66 ммоль) і LiOH (382 мг, 15,94 ммоль) у суміші ТГФ/вода (20 мл/20 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (710 мг, 99%) у вигляді блідо-жовтої олії. Отриману зазначену в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без очищення.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,83 (с, 1H), 4,40 - 4,25 (м, 4H), 4,04 - 3,94 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 290,90 $[M+Na]^+$

Трет-бутил 3-(5-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-оксазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (358)

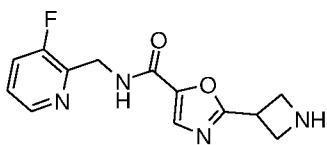


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-5-карбонова кислота (357) (0,74 г, 2,77 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,61 г, 3,04 ммоль), DIPEA (1,59 мл, 9,13 ммоль) і НАТУ (1,16 г, 3,04 ммоль) у ДХМ (30 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (2,26 г, 45% чистоти) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан, потім 2-10% MeOH/EtOAc). Отриману речовину використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (дт, J = 4,8, 1,3 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 1H), 4,84 (дд, J = 4,8, 1,5 Гц, 2H), 4,42 - 4,24 (м, 4H), 4,06 - 3,91 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 377,05 $[M+H]^+$

2-(Азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (359)

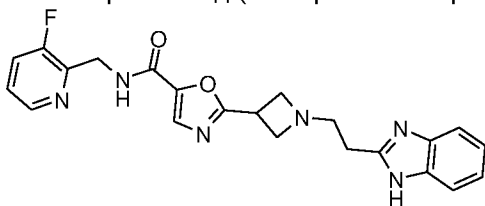


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил 3-(5-[[3-(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (358) (45%, 2,26 г, 2,7 ммоль) і 12М НСІ (2 мл) в MeOH (20 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (644 мг, 86%) у вигляді білої твердої речовини після переведення у форму вільної основи за допомогою SCX-2 картриджа (10 г), при промиванні ДХМ і MeOH, з наступним елююванням 7н. розчином аміаку в MeOH.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,03 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,39 (дт, J = 4,5, 1,3 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,70 (ддд, J = 10,0, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,63 - 4,60 (м, 2H), 4,11 - 4,02 (м, 1H), 3,85 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 8,2 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 276,95 [M+H]⁺

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (ілюстративний приклад № 2)

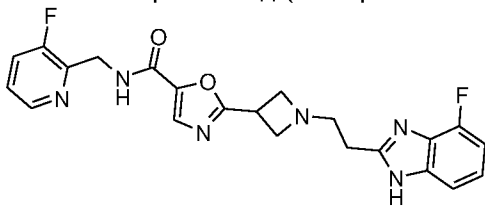


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (359) (255 мг, 0,92 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (186 мг, 0,97 ммоль) і DBU (145 мкл, 0,97 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (167 мг, 3 ммоль) в AcOH (4 мл), даючи зазначену в заголовку сполуку (140 мг, 44%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з наступною колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (Meod, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (дт, J = 4,7, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62 (ддд, J = 9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,41 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,24 - 7,17 (м, 2H), 4,77 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,96 - 3,87 (м, 1H), 3,76 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 3,58 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 3,08 - 3,02 (м, 2H), 3,01 - 2,95 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 421,1 [M+H]⁺

2-{1-[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (ілюстративний приклад № 3)

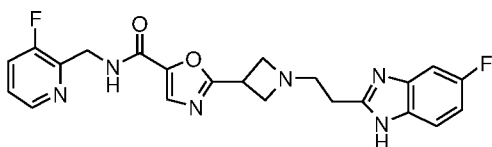


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (359) (400 мг, 1,45 ммоль), N-(3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (G) (335 мг, 1,59 ммоль) і DBU (238 мкл, 1,59 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який частково очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ). Отриманий інтермедіат далі реагував з порошком заліза (76 мг) в AcOH (3 мл), даючи зазначену в заголовку сполуку (52 мг, 34%) у вигляді бежевої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-35% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (Meod, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 - 8,34 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,65 - 7,60 (м, 1H), 7,44 - 7,39 (м, 1H), 7,31 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 - 7,15 (м, 1H), 6,98 - 6,92 (м, 1H), 4,77 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,92 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 3,77 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,58 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,08 - 3,02 (м, 2H), 3,02 - 2,96 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод г): [m/z]: 439,2 [M+H]⁺

2-{1-[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (ілюстративний приклад № 5)



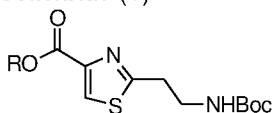
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл) метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамід (359) (581 мг, 2,1 ммоль), N-(5-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (J) (371 мг, 1,77 ммоль) і DBU (346 мкл, 2,31 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (186 мг, 3,34 ммоль) в AcOH (20 мл), даючи зазначену в заголовку сполуку (205 мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Meod, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (дт, J = 4,6, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62 (ддд, J = 9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,41 (дт, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,03 - 6,96 (м, 1H), 4,77 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,95 - 3,86 (м, 1H), 3,76 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,57 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,06 - 3,01 (м, 2H), 3,00 - 2,94 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 439,2 [M+H]⁺

Наведена вище Загальна схема 1:

Загальна методика 1: етил 2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (1)

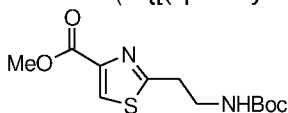


У суспензію етил 3-бром-2-оксопропаноату (12,35 мл, 107,69 ммоль) і трет-бутил (3-аміно-3-тіоксопропіл)карбамату (20 г, 97,9 ммоль) в EtOH (200 мл) порціями додавали CaCO₃ (5,3 г, 52,87 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 годин. Отриману суміш випаровували у вакуумі, і отриманий залишок розділяли між EtOAc (200 мл) і насиченим розчином NaHCO₃ (100 мл). Органічний шар відокремлювали й промивали водою (100 мл), насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували й випаровували у вакуумі, одержуючи цільовий продукт. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (ізократичне елюювання сумішшю 20% EtOAc/гептан) дало зазначену в заголовку сполуку (22 г, 69,6%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,29 (с, 1H), 4,39 (кВ, J = 7,1 Гц, 2H), 3,47 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 6,2 Гц, 14H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 301,0 [M+H]⁺

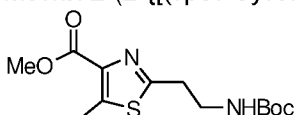
Метил 2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (2)



Аналогічно до загальної методики 1, трет-бутил(3-аміно-3-тіоксопропіл)карбамат (10 г, 48,95 ммоль), метил 3-бром-2-оксопропаноат (5,73 мл, 53,85 ммоль) і CaCO₃ (0,9 мл, 26,43 ммоль) в EtOH (120 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (10,2 г, 60%, 83% чистоти) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-80% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 286,9 [M+H]⁺

Метил 2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилат (3)

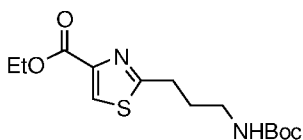


Аналогічно до загальної методики 1, трет-бутил N-(2-карбамотіоїлетил)карбамат (0,89 г, 4,35 ммоль), метил 3-бром-2-оксобутаноат (0,93 г, 4,78 ммоль) і CaCO₃ (0,23 г, 2 ммоль) в EtOH (15 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (0,769 г, 58%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 10-60% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,88 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,55 (кВ, J = 6,5 Гц, 2H), 3,17 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 301,05 [M+H]⁺

Етил 2-(3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (4)

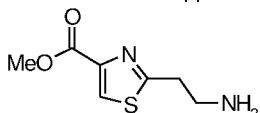


Аналогічно до загальної методики 1, трет-бутил N-(3-карбамотіоїлпропіл)карбамат (535 мг, 2,45 ммоль), етил 3-бром-2-оксипропаноат (0,31 мл, 2,7 ммоль) і CaCO_3 (132 мг, 1,32 ммоль) в EtOH (10 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (726 мг, 93%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-50% EtOAc/гептан).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,29 (кВ, J = 7,1 Гц, 2H), 3,15 - 2,90 (м, 4H), 1,83 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,30 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$

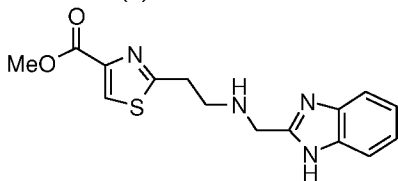
Загальна методика 2: Метил 2-(2-аміноетил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (5)



4М розчин HCl у диоксані (44 мл, 176 ммоль) додавали в розчин метил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (2) (10,2 г, 35,62 ммоль) у диоксані, і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 годин, потім при 40°C протягом 24 годин. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури й випаровували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ (20 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (3 × 10 мл). Об'єднані водні фази знову екстрагували діетиловим ефіром (3 × 100 мл), об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували й випаровували у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,96 г, 30%) у вигляді коричневої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 186,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Загальна методика 3: Метил 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбоксилат (6)



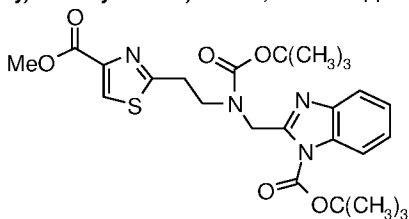
Суспензію метил 2-(2-аміноетил)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (5) (1,96 г, 10,52 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегіду (2,31 г, 15,79 ммоль) і DIPEA (1,83 мл, 10,52 ммоль) в MeOH (100 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, додавали NaBH_4 (0,597 г, 15,79 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, отриманий залишок розчиняли в EtOAc (100 мл) і промивали насиченим розчином Na_2CO_3 (2 × 50 мл). Об'єднані водні шари екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл), і об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували й випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (КР-НН, елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ) дало зазначену в заголовку сполуку (1,4 г, 38%, 90% чистота) у вигляді коричневої твердої речовини.

^1H -ЯМР (Метанол- d_4 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,27 (с, 1H), 7,60 – 7,49 (м, 2H), 7,29 – 7,17 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,26 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,10 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Загальна методика 4:

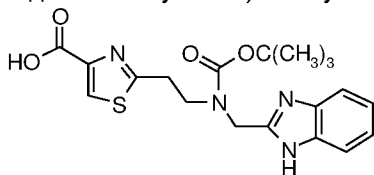
Трет-бутил 2-({(трет-бутоксикарбоніл){2-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}}аміно)метил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (7)



У розчин метил 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбоксилату (6) (74%, 2,94 г, 6,88 ммоль), Boc_2O (3,75 г, 17,19 ммоль) і TEA (2,38 мл, 17,19 ммоль) у ТГФ (60

мл) додавали DMAP (168 мг, 1,38 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували досуха, розбавляли додаванням EtOAc (100 мл) і промивали водою (3x 50 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували й випаровували досуха. Отриманий сирий залишок очищали методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні 0-100% EtOAc у гептані, одержуючи 3,8 г цільового продукту.

Загальна методика 5: 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)({1-((трет-бутоксикарбоніл)-1H-1,3-бензодіазол-2-іл}метил)аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8)

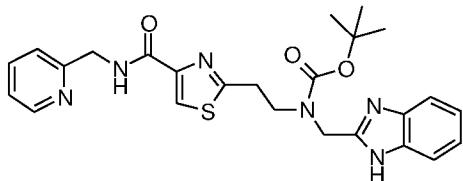


Гідрокид літію (0,48 мг, 20,08 ммоль) додавали в розчин трет-бутил 2-((трет-бутоксикарбоніл)({2-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}аміно}метил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилату (7) (3,8 г, 6,69 ммоль) у суміші ТГФ/вода (40 мл/10 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 48 годин. Отриману суміш випаровували у вакуумі й підкисляли до pH ~3-4 за допомогою AcOH. Реакційну суміш екстрагували сумішшю ТГФ/EtOAc (3:1, 3 x 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували, випаровували у вакуумі й азеотропно сушили гептаном (3 x 50 мл), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2,4 г, 84,6%) у вигляді жовтої піни.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,15 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 7,69 (с, 2H), 7,27 (дд, J = 6,1, 3,2 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,87 - 3,74 (м, 2H), 3,40 - 3,33 (м, 3H), 1,38 - 1,01 (м, 10H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 403 [M+H]⁺

Загальна методика 6: Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (9)

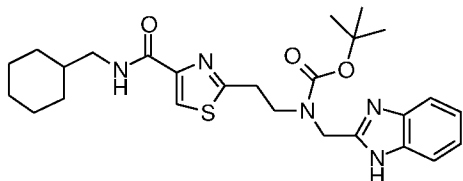


У розчин, що перемішується, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (8) (3 г, 7,08 ммоль), 1-(піридин-2-іл)метаміну (1,1 мл, 10,62 ммоль), DIPEA (3,7 мл, 21,24 ммоль) і ДМФА (50 мл) за кімнатної температури додавали HATU (5,39 г, 14,16 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш розбавляли додаванням EtOAc (100 мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (3 x 50 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (3 x 50 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували й випаровували насуху. Отриманий сирий залишок очищали методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 20-100% EtOAc у гептані) і потім азеотропно сушили з гептаном, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2,2 г, 62%) у вигляді жовтої піни.

¹H-ЯМР (Meod, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,80 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (с, 2H), 7,42 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,1, 5,2 Гц, 1H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 4,75 (д, J = 12,3 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,92 - 3,79 (м, 2H), 3,36 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 1,43 - 1,25 (м, 10H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 493,1 [M+H]⁺

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(циклогексилметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (10)

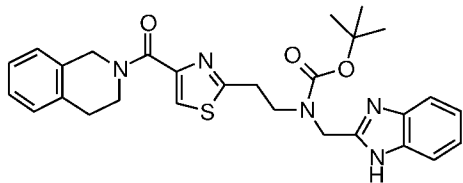


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), циклогексилметанамін (33,69 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) у ДМФА (4 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали зазначену в

заголовку сполуку (116 мг, 47% чистота) у вигляді не зовсім білої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ). Отриману зазначену в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]: 498,7 [M+H]^+$

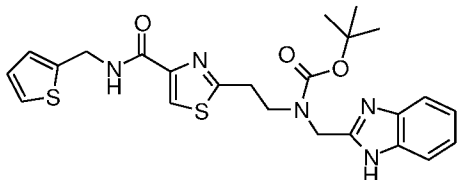
5 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (11)



Аналогічно до загальної методики 6, 22-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (39,64 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) у ДМФА (4 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали зазначену в заголовку сполуку (124 мг, 59% чистота) у вигляді не зовсім білої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ). Отриману зазначену в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]: 518,7 [M+H]^+$

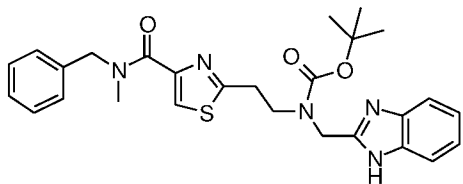
15 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-(тіофен-2-ілметил) карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (12)



У розчин 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (8) (150 мг, 0,373 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ол (50 мг, 0,373 ммоль) і EDC·HCl (71 мг, 0,373 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш залишали перемішуватися на 15 хвилин, потім додавали TEA (38 мг, 0,373 ммоль), потім тіофен-2-ілметанамін (42 мг, 0,373 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Отриману зазначену в заголовку сполуку (185 мг, 16% чистота) одержували після обробки за загальною методикою 6. Її використовували в наступній стадії без очищення.

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]: 498,6 [M+H]^+$

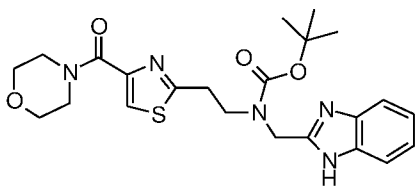
25 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-[бензил(метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (13)



30 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), бензил(метил)амін (36,06 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) у ДМФА (4 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали зазначену в заголовку сполуку (118 мг, 55% чистота) у вигляді не зовсім білої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ). Отриману зазначену в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

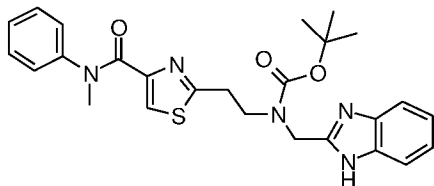
ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]: 506,7 [M+H]^+$

35 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-(морфолін-4-карбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (14)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутокси)карбоніл]аміно}етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), морфолін (25,93 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) у ДМФА (4 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали зазначену в заголовку сполуку (110 мг) у вигляді не зовсім білої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ). Отриману зазначену в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

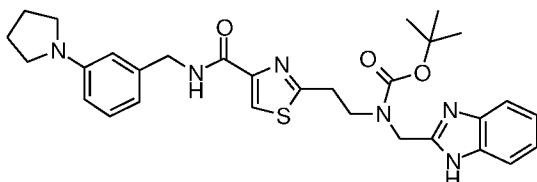
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[метил(фенил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (15)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1Н-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), N-метиланілін (31,89 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і HATU (113,16 мг, 0,298 ммоль) у ДМФА (4 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали зазначену в заголовку сполуку (118 мг, 59% чистота) у вигляді не зовсім білої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ). Отриману зазначену в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 492,7 $[M+H]^+$

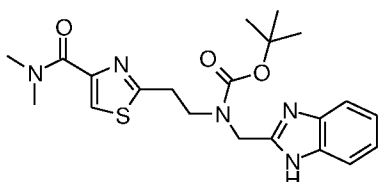
20 Трет-бутил N-(1Н-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-{{2-(піролідин-1-іл)феніл} метил}карбамоіл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (16)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (200 мг, 0,497 ммоль), [3-(піролідин-1-іл)феніл]метанамін (105 мг, 0,596 ммоль), DIPEA (193 мг, 1,491 ммоль) і HATU (227 мг, 0,596 ммоль) у ДМФА (5 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали зазначену в заголовку сполуку (100 мг, 30%, 84% чистота) у вигляді не зовсім білої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 561,7 $[M+H]^+$

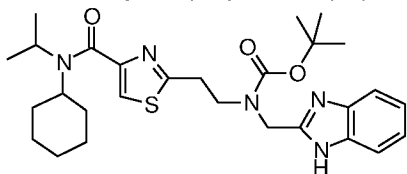
30 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-(диметилкарбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (17)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1Н-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,248 ммоль), диметиламін (2 М розчин у ТГФ) (13 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96 мг, 0,745 ммоль) і HATU (113 мг, 0,298 ммоль) у ДМФА (10 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали зазначену в заголовку сполуку (90 мг, 67%, 80% чистота) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]: 430,6 [M+H]^+$

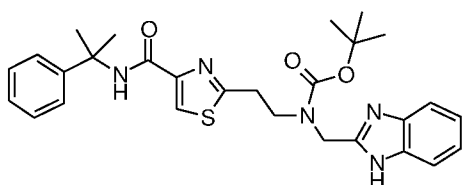
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[циклогексил(пропан-2-іл) карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (18)



5 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), N-(пропан-2-іл)циклогексанамін (42,04 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і НАТУ (113,16 мг, 0,298 ммоль) у ДМФА (4 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали зазначену в заголовку сполуку (124 мг, 17% чистота) у вигляді не зовсім білої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).
10 Отриману зазначену в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]: 526,8 [M+H]^+$

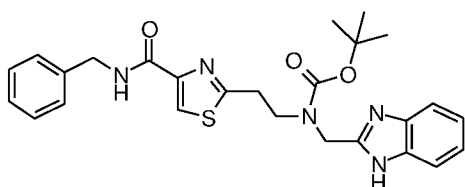
15 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(2-фенілпропан-2-іл) карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (19)



20 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), 2-фенілпропан-2-амін (40,24 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і НАТУ (113,16 мг, 0,298 ммоль) у ДМФА (4 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали зазначену в заголовку сполуку (120 мг, 51% чистота) у вигляді не зовсім білої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ). Отриману зазначену в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]: 520,7 [M+H]^+$

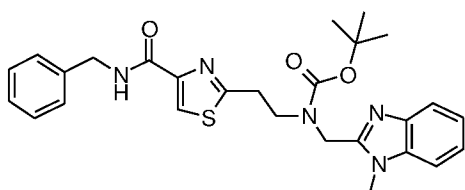
25 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-(бензилкарбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (20)



30 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (350 мг, 0,87 ммоль), фенілметанамін (103 мг, 0,957 ммоль), DIPEA (337 мг, 2,61 ммоль) і НАТУ (397 мг, 1,04 ммоль) у ДМФА (10 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (390 мг, 89% чистота) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]: 492,6 [M+H]^+$

35 Трет-бутил N-{2-[4-(бензилкарбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}-N-[(1-метил-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)метил]карбамат (21)

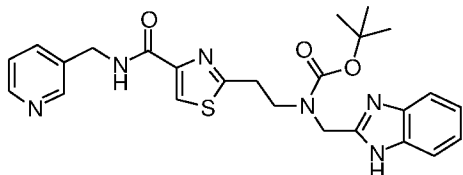


У розчин, що перемішується, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-(бензилкарбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамату (20) (380 мг, 0,773 ммоль) і TEA (78 мг, 0,773

ммоль) у ДХМ (15 мл) додавали MeI (165 мг, 1,159 ммоль) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш випаровували у вакуумі насухо, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (280 мг, 72% чистота) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Сирий продукт використовували в наступній стадії без очищення.

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 506,6 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(піридин-3-ілметил) карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (22)

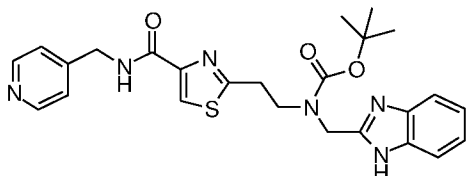


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (199,6 мг, 0,496 ммоль), піридин-3-ілметанамін (59 мг, 0,546 ммоль), DIPEA (192,3 мг, 1,488 ммоль) і НАТУ (226 мг, 0,595 ммоль) в ДМФА (8 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (184 мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,61 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 1H), 7,55 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,25 (дд, J = 6,1, 3,2 Гц, 2H), 4,63 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 3,77 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 493,4 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(піридин-4-ілметил) карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (23)

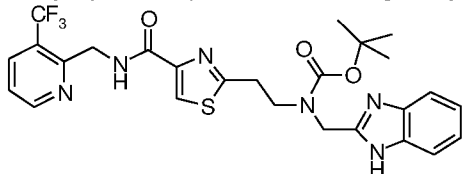


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (199,6 мг, 0,496 ммоль), піридин-4-ілметанамін (59 мг, 0,546 ммоль), DIPEA (192,3 мг, 1,488 ммоль) і НАТУ (226 мг, 0,595 ммоль) в ДМФА (8 мл) дали зазначену в заголовку сполуку (140 мг, 57%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59 – 7,48 (м, 2H), 7,24 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 4H), 4,62 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 3,78 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,25 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 13,9 Гц, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 493,4 $[M+H]^+$

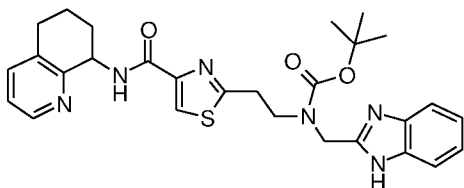
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-({[3-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (24)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (80,09 мг, 0,199 ммоль), [3-(трифторметил)піридин-2-іл]метанамін гідрохлорид (46,54 мг, 0,219 ммоль), DIPEA (102,9 мг, 0,796 ммоль) і НАТУ (90,8 мг, 0,239 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (85 мг, 76%, 98% чистоти) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 561,5 $[M+H]^+$

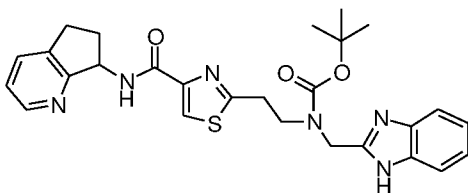
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(5,6,7,8-тетрагідрхінолін-8-іл)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (25)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (80,09 мг, 0,199 ммоль), N-метил-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-8-амін дигідрохлорид (48,4 мг, 0,219 ммоль), DIPEA (102,9 мг, 0,796 ммоль) і HATU (90,8 мг, 0,239 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (92 мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 533,5 $[M+H]^+$

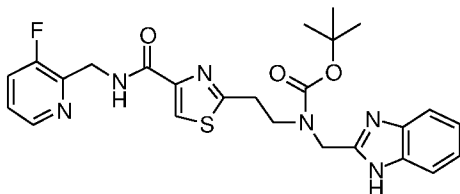
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-[4-((5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (26)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (80,9 мг, 0,199 ммоль), N-метил-5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-амін гідрохлорид (37,35 мг, 0,219 ммоль), DIPEA (102,9 мг, 0,796 ммоль) і HATU (90,8 мг, 0,239 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (90 мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 519,5 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((4-метилморфолін-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (27)

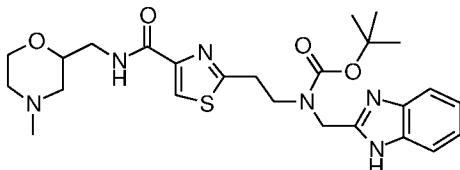


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (3 г, 7,545 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (2,26 г, 11,18 ммоль), DIPEA (12,98 мл, 74,54 ммоль) і HATU (4,251 г, 11,18 ммоль) в ДМФА (60 мл) дали вказану в заголовку сполуку (4,13 мг, 89%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кp-НН, елювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан, потім 0-20% MeOH/EtOAc).

¹H-ЯМР (ДМСO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,29 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (т, J = 9,5 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,40 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 4,66 (д, J = 8,8 Гц, 4H), 3,73 (с, 2H), 2,52 (с, 2H), 1,99 (с, 4H), 1,26 (д, J = 44,9 Гц, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 511,15 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((4-метилморфолін-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (28)

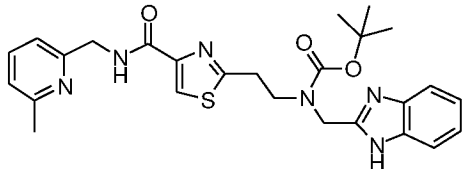


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), (4-метилморфолін-3-іл)метанамін (35,5 мг, 0,273 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і ТЗР (189,4 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали вказану в заголовку сполуку (90 мг, 70%) у вигляді

білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

1H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ [м.д.] = 7,90 (с, 1H), 7,59 (с, 3H), 7,28 (т, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,79 (тд, *J* = 12,0, 4,7 Гц, 5H), 3,70 - 3,59 (м, 2H), 3,47 (ддд, *J* = 14,7, 10,3, 6,6 Гц, 4H), 3,22 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,74 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 2,49 - 2,32 (м, 6H), 1,40 (с, 9H).

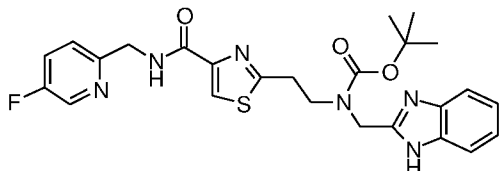
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(6-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (29)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота 6 (99,8 мг, 0,248 ммоль), (6-метилпіридин-2-іл)метанамін (33,33 мг, 0,273 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і ТЗР (189,4 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали вказану в заголовку сполуку (95 мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

1H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,14 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,55 (дд, *J* = 14,1, 6,6 Гц, 3H), 7,23 (дд, *J* = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,14 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,71 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,80 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,22 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

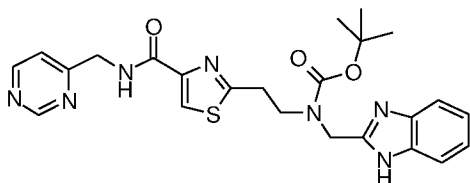
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(5-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (30)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (99,8 мг, 0,248 ммоль), (5-фторпіридин-2-іл)метанамін (34,41 мг, 0,273 ммоль), DIPEA (96,16 мг, 0,744 ммоль) і ТЗР (189,4 мг, 0,298 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали вказану в заголовку сполуку (89 мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

1H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,44 - 7,30 (м, 2H), 7,25 (дд, *J* = 6,1, 3,2 Гц, 2H), 4,73 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,79 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,23 (т, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,04 (с, 1H), 1,34 (с, 9H).

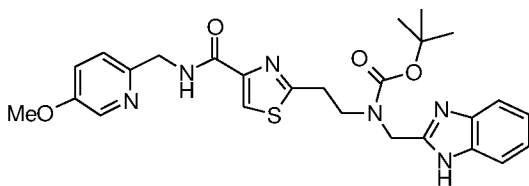
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(піримідин-4-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (31)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,373 ммоль), піримідин-4-ілметанамін (48,8 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (48,1 мг, 0,373 ммоль) і НАТУ (141,7 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали вказану в заголовку сполуку (80 мг, 60% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 10% MeOH в ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): [*m/z*]: 494,6 [*M*+H]⁺

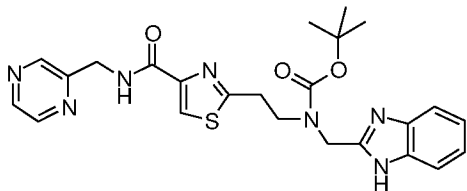
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (32)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,373 ммоль), (5-метоксипіридин-2-іл)метанамін (48,17 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (48,1 мг, 0,373 ммоль) і НАТУ (141,7 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали вказану в заголовку сполуку (80 мг, 41%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 10% MeOH в ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 523,6 $[M+H]^+$

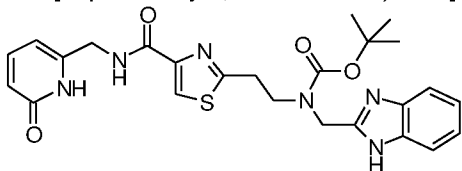
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(піразин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (33)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,373 ммоль), піразин-2-ілметанамін (48,8 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (192,68 мг, 1,491 ммоль) і НАТУ (141,7 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали вказану в заголовку сполуку (95 мг, 52%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 10% MeOH в ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 394,5 $[M+H-Boc]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (34)

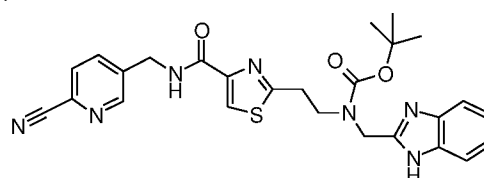
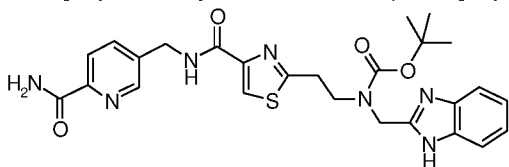


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,373 ммоль), 6-(амінометил)-1,2-дигідропіридин-2-он (55,52 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (48,17 мг, 0,373 ммоль) і НАТУ (141,7 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали вказану в заголовку сполуку (90 мг, 47%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 10% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 509,6 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(6-карбамоїлпіридин-3-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (35) і

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(6-ціанопіридин-3-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (36)

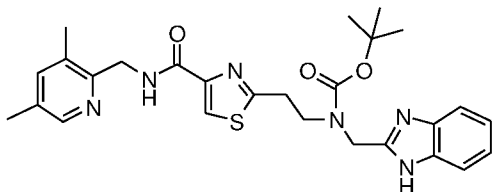


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,248 ммоль), 5-(амінометил)піридин-2-карбонітрил (33 мг, 0,248 ммоль), НАТУ (189 мг, 0,497 ммоль) і DIPEA (96 мг, 0,745 ммоль) в ДМФА (1 мл) за кімнатної температури протягом 18 год., дали у співвідношенні 2:1 вос-амід і вос-нітрил (80 мг) після очищення методом колонкової флеш-

хроматографії (ДХМ : MeOH, 9:1). Отриману суміш використовували в наступній стадії без розділення.

ВЕРХ-МС (Метод Н): $[m/z]$: 418,5 $[M+H-boc]^+$ і 436,3 $[M+H-boc]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((3,5-диметилпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (37)

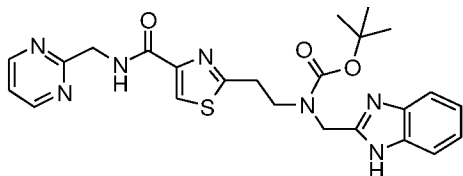


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (0,3 г, 0,708 ммоль), (3,5-диметилпіридин-2-іл)метанамін гідрохлорид (0,183 г, 1,062 ммоль), DIPEA (0,555 мл, 3,187 ммоль) і НАТУ (0,404 г, 1,062 ммоль) в ДМФА (6 мл) за кімнатної температури протягом 4 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,198 г, 51%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті EtOAc (30%)/гептан (70%), потім 100% EtOAc).

1H -ЯМР (ДМСO- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 12,29 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,56 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,40 (м, 2H), 7,14 (п, J = 7,0 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,53 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 521,15 $[M+H]^+$

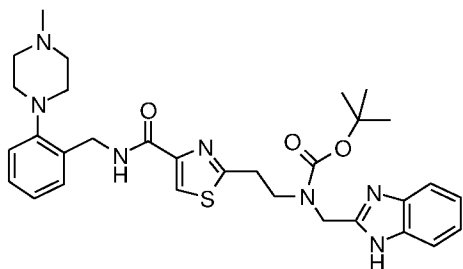
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((піримідин-2-ілметил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (38)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль), 1-(піримідин-2-іл)метанамін (22 мг, 0,20 ммоль), DIPEA (0,1 мл, 0,60 ммоль) і НАТУ (113 мг, 0,30 ммоль) в ДХМ (5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (86 мг, 73%) у вигляді коричневого залишку після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/EtOAc).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 494,1 $[M+H]^+$

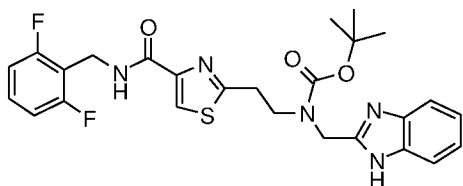
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (39)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (130 мг, 0,24 ммоль, 75% чистоти), 1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метанамін (75 мг, 0,36 ммоль), DIPEA (127 мкл, 0,73 ммоль) і НАТУ (138 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (13 мг, 9%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 590,3 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((2,6-дифторфеніл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (40)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (110 мг, 0,25 ммоль, 90% чистоти), 1-(2,6-дифторфеніл)метанамін (53 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,13 мл, 0,74 ммоль) і

5

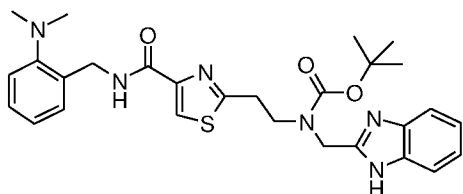
НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (90 мг, 68%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 2-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод Е): $[m/z]$: 528,3 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(2-(диметиламіно)феніл]

10

метил}карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (41)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (109 мг, 0,22 ммоль, 80% чистоти), 2-(амінометил)-N,N-диметиланілін (66 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (226 мкл, 1,30 ммоль) і

15

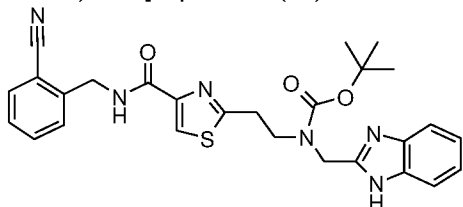
НАТУ (240 мг, 0,64 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 50°C дали вказану в заголовку сполуку (73 мг, 61%) у вигляді помаранчевої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 5-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 535,2 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(2-ціановфеніл)метил]карбамоїл}-1,3-

20

тіазол-2-іл]етил}карбамат (42)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (109 мг, 0,22 ммоль, 80% чистоти), 2-(амінометил)бензонітрил гідрохлорид (74 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (226 мкл, 1,30 ммоль) і

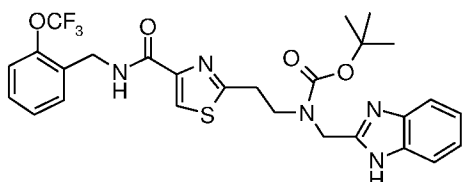
25

НАТУ (240 мг, 0,64 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 50°C дали сиру вказану в заголовку сполуку (54 мг, 30%, 63% чистоти) у вигляді помаранчевої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 5-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 517,2 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(2-(трифторметокси)феніл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (43)

30



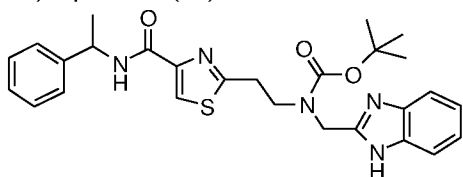
Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (109 мг, 0,22 ммоль, 80% чистоти), 1-[2-(трифторметокси)феніл]метанамін (103 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (283 мкл, 1,63 ммоль) і

35

НАТУ (248 мг, 0,65 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 50°C дали сиру вказану в заголовку сполуку (110 мг, 78%, 88% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 8-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод Е): $[m/z]$: 576,2 $[M+H]^+$

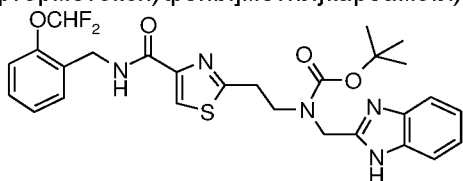
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(1-фенілетил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (44)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-
5 бутокси)карбоніл]аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (0,11 г, 0,22 ммоль, 80%
чистоти), 1-фенілетанамін (0,07 мл, 0,54 ммоль), DIPEA (0,303 мл, 1,63 ммоль) і HATU (0,25 г,
0,64 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали сирю указану в заголовку сполуку (110 мг, 77%, 77% чистоти) у
вигляді жовтої олії після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (кр-NH,
елюювання в градієнті 8-100% EtOAc/гептан).

10 ВЕРХ-МС (Метод E): $[m/z]$: 506,2 $[M+H]^+$

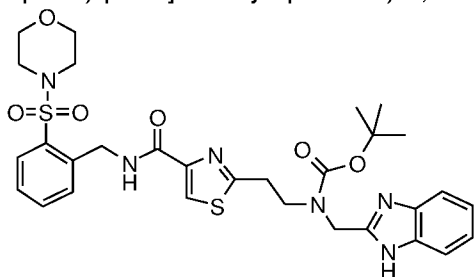
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[[2-(дифторметокси)феніл]метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил}карбамат (45)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-
15 бутокси)карбоніл]аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (109 мг, 0,22 ммоль, 80%
чистоти), 1-[2-(дифторметокси)феніл]метанамін (83 мг, 0,48 ммоль), DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль)
і HATU (250 мг, 0,65 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали сирю указану в заголовку сполуку (470 мг) у
вигляді помаранчевої олії яку використовували в наступній стадії без очищування.

20 ВЕРХ-МС (Метод A): $[m/z]$: 558,25 $[M+H]^+$

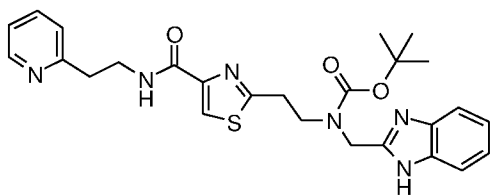
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[[2-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил}карбамат (46)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-
25 бутокси)карбоніл]аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (109 мг, 0,217 ммоль, 80%
чистоти), 1-[2-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]метанамін гідрохлорид (140 мг, 0,48 ммоль),
DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль) і HATU (247 мг, 0,65 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали сирю указану в
заголовку сполуку (440 мг) у вигляді помаранчевої олії після випаровування реакційної суміші у
вакуумі. Отриманий продукт використовували без додаткової очистки.

30 ВЕРХ-МС (Метод A): $[m/z]$: 641,35 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[[2-(піридин-2-іл)етил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил}карбамат (47)

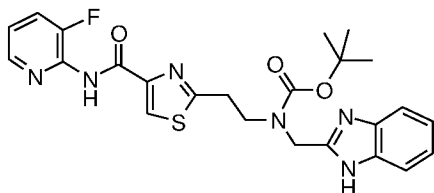


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-
35 бутокси)карбоніл]аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,2 ммоль, 80%
чистоти), 2-(піридин-2-іл)етанамін (49 мг, 0,4 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,6 ммоль) і HATU (151
мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (52 мг, 52%) у вигляді твердої

речовини кремового кольору після очищення методом колонкової флеш-хроматографії КР-НН, елювання в градієнті 5-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 507,15 $[M+H]^+$

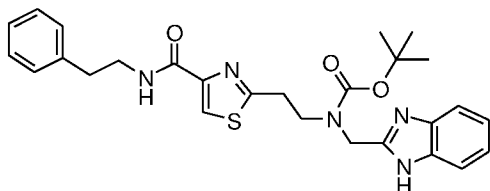
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(3-фторпіридин-2-іл)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (48)



Аналогічно до загальної методики 6, розчин 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (8) (80%, 150 мг, 0,3 ммоль), 3-фторпіридин-2-аміну (100 мг, 0,89 ммоль), DIPEA (312 мкл, 1,78 ммоль) і HATU (340 мг, 0,87 ммоль) в ДМФА (2 мл) нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, отримуючи сирю указану в заголовку сполуку (705 мг) у вигляді коричневої олії, яку використовували в наступній стадії без очищення.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 497,10 $[M+H]^+$

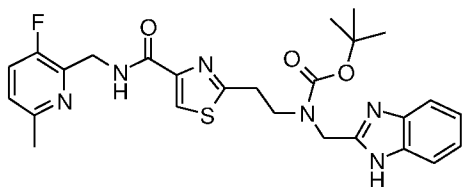
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(2-фенілетил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (49)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (0,1 г, 0,25 ммоль), 2-фенілетанамін (0,03 мл, 0,25 ммоль), DIPEA (0,13 мл, 0,75 ммоль) і HATU (0,14 г, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (71 мг, 56%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 2-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 506,2 $[M+H]^+$

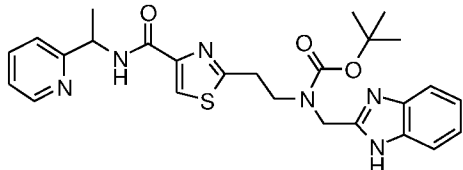
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(3-фтор-6-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл}етил]карбамат (50)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80% чистоти), (3-фтор-6-метилпіридин-2-іл)метанамін гідрохлорид (79 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (156 мкл, 0,894 ммоль) і HATU (230 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (76 мг, 48%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 525,40 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(1-піридин-2-іл)етил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл}етил]карбамат (51)

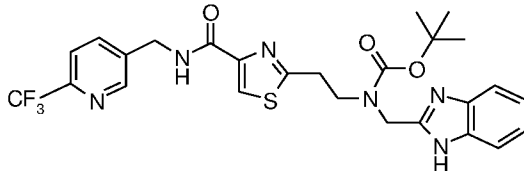


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80%

чистоти), 1-(піридин-2-іл)етанамін (55 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (156 мкл, 0,894 ммоль) і HATU (227 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (78 мг, 50%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

5 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 507,20 $[M+H]^+$

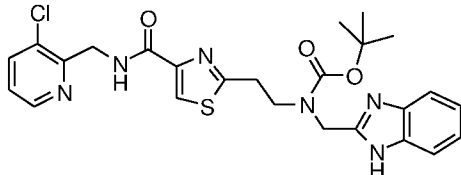
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-[4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (52)



10 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80% чистоти), 1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метанамін (79 мг, 0,447 ммоль), DIPEA (156 мкл, 0,894 ммоль) і HATU (227 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (92 мг, 46%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

15 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 561,35 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (53)

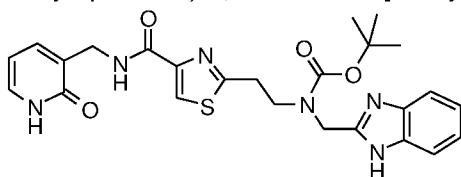


20 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,34 ммоль, 92% чистоти), 1-(3-хлорпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (111 мг, 0,51 ммоль), DIPEA (299 мкл, 1,71 ммоль) і HATU (196 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (161 мг, 73% чистоти, 63%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 10,47 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52 - 8,42 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,25 - 7,16 (м, 3H), 4,85 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,23 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 527,35 $[M+H]^+$

30 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((2-(трет-бутоксипіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (54)

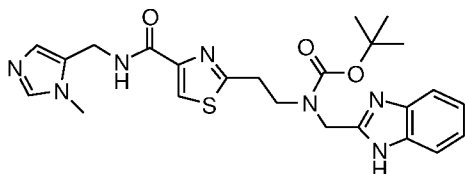


35 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,34 ммоль, 92% чистоти), 1-(2-трет-бутоксипіридин-3-іл)метанамін (93 мг, 0,514 ммоль), DIPEA (179 мкл, 1,03 ммоль) і HATU (196 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (205 мг, 61%, 58% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 10,09 (с, 1H), 7,89 (д, J = 15,7 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,54 - 7,45 (м, 2H), 7,40 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,77 (тд, J = 7,3, 5,0 Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,49 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 3,77 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,22 (с, 2H), 1,63 (с, 9H), 1,33 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 565,15 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (55)

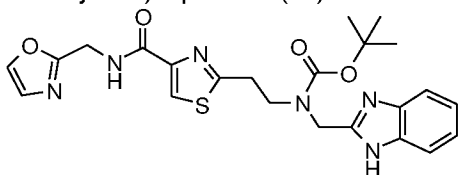


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,37 ммоль), (1-метил-1H-імідазол-5-іл)метанамін (62 мг, 0,56 ммоль), DIPEA (185 мкл, 1,12 ммоль) і HATU (213 мг, 0,56 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (175 мг, 95%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-3% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 3H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 4,69 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,95 - 3,75 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,39 - 3,24 (м, 2H), 1,44 - 1,26 (м, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 496,05 [M+H]⁺

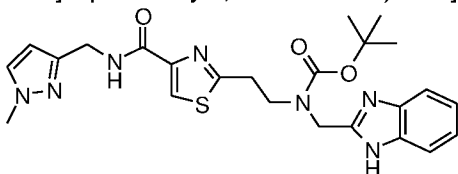
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(1,3-оксазол-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (56)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80% чистоти), 1,3-оксазол-2-ілметанамін дигідрохлорид (102 мг, 0,596 ммоль), DIPEA (312 мкл, 1,79 ммоль) і HATU (227 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (94 мг, 63%) у вигляді коричнюватої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-NH, елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 483,05 [M+H]⁺

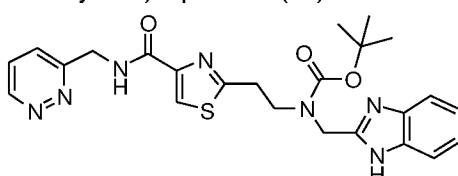
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (57)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (150 мг, 0,298 ммоль, 80% чистоти), 1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)метанамін (50 мг, 0,45 ммоль), DIPEA (156 мкл, 0,894 ммоль) і HATU (227 мг, 0,596 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (53 мг, 34%) у вигляді коричнюватої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-NH, елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

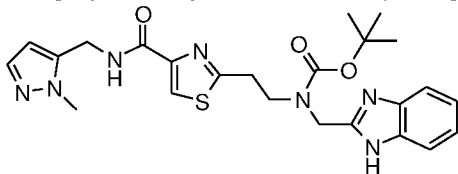
ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 496,45 [M+H]⁺

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(піридазин-3-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (58)



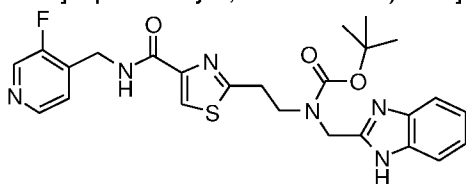
Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,23 ммоль, 92% чистоти), 1-(піридазин-3-іл)метанамін (37 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (119 мкл, 0,69 ммоль) і HATU (130 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (101 мг, 88%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-NH, елюювання в градієнті 50-100% EtOAc/гептан, потім 0-15% MeOH/EtOAc).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 494,1 [M+H]^+$
 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (59)



5 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,23 ммоль, 92% чистоти), 1-(1-метил-1H-піразол-5-іл)метанамін (38 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (119 мкл, 0,69 ммоль) і HATU (130 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (51 мг, 45%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 50-100% EtOAc/гептан, потім 0-20% MeOH/EtOAc).

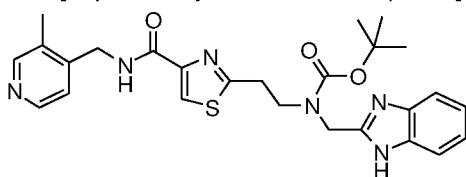
10 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 496,3 [M+H]^+$
 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((3-фторпіридин-4-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (60)



15 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,23 ммоль, 92% чистоти), 1-(3-фторпіридин-4-іл)метанамін (43 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (119 мкл, 0,69 ммоль) і HATU (130 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (137 мг, 83%, 71% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 50-100% EtOAc/гептан).

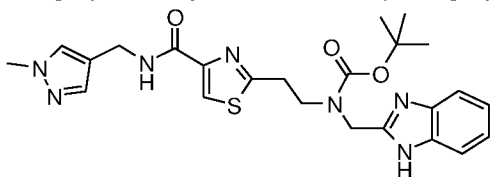
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 10,10 (с, 1H), 8,43 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,37 (дд, J = 9,8, 4,9 Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,81 - 7,68 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,35 - 7,27 (м, 1H), 7,25 - 7,22 (м, 1H), 4,68 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,78 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,27 - 3,23 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

25 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 511,15 [M+H]^+$
 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((3-метилпіридин-4-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (61)



30 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (700 мг, 1,65 ммоль, 95% чистоти), (3-метилпіридин-4-іл)метанамін дигідрохлорид (387 мг, 1,98 ммоль), DIPEA (863 мкл, 4,9 ммоль) і HATU (1260 мг, 3,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (363 мг, 43%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, при елююванні в градієнті 20-100% EtOAc/гептан).

35 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 507,1 [M+H]^+$
 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((1-метил-1H-піразол-4-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (62)

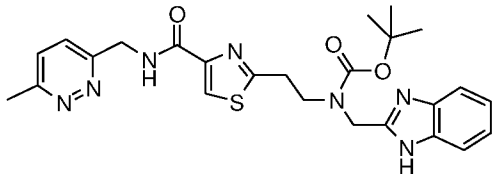


40 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміноетил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,25 ммоль), (1-метил-

1H-піразол-4-іл)метанамін (41 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (130 мкл, 0,75 ммоль) і HATU (142 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (125 мг, кільк.) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-20% MeOH/EtOAc).

5 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 496,1 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((6-метилпіридазин-3-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (63)

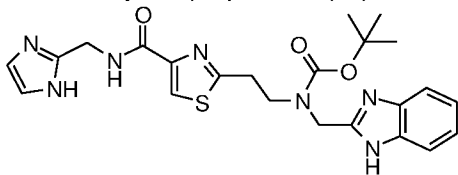


10 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,23 ммоль, 92% чистоти), (6-метилпіридазин-3-іл)метанамін (42 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (119 мкл, 0,69 ммоль) і HATU (130 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали сиру указану в заголовку сполуку (99 мг, 67%, 79% чистоти) після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-NH, елювання в градієнті 70-100% EtOAc/гептан).

15 1H-ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,50 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,40 - 7,29 (м, 3H), 7,23 (дд, J = 6,4, 2,8 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 508,10 $[M+H]^+$

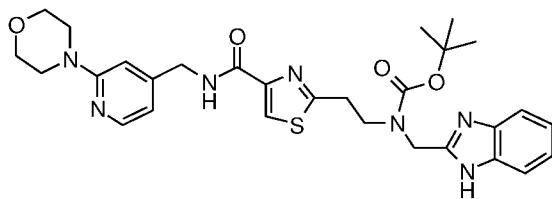
20 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(1H-імідазол-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (64)



25 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,25 ммоль), 1-(1H-імідазол-2-іл)метанамін (42 мг, 0,25 ммоль), DIPEA (164 мкл, 0,99 ммоль) і HATU (188 мг, 0,50 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (65 мг, 54%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-NH, елювання в градієнті 0-5% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 482,25 $[M+H]^+$

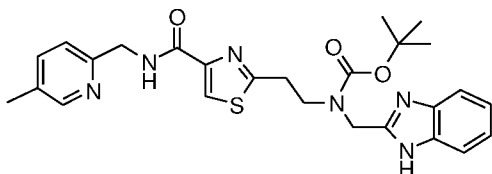
30 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-([2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (65)



35 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,25 ммоль), [3-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл]метанамін (48 мг, 0,25 ммоль), DIPEA (164 мкл, 0,99 ммоль) і HATU (189 мг, 0,50 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (112 мг, 78%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-NH, елювання в градієнті 50-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 578,10 $[M+H]^+$

40 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-([5-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (66)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутокси)карбоніл]аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль, 80% чистоти), 1-(5-метилпіридин-2-іл)метанамін (29 мг, 0,24 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) і

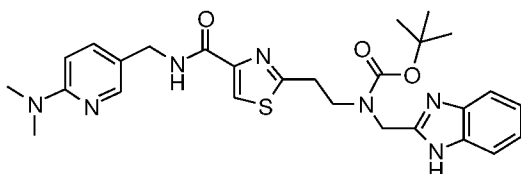
5

HATU (151 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (48 мг, 47%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 507,1 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-[4-({[6-(диметиламіно)піридин-3-іл]метил}карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (67)

10



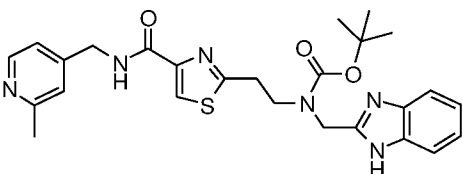
Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутокси)карбоніл]аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль, 80% чистоти), 5-(амінометил)-N,N-диметилпіридин-2-амін (30 мг, 0,20 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) і HATU (151 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (36 мг, 34%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

15

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 536,35 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-[4-({[2-метилпіридин-4-іл]метил}карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (68)

20



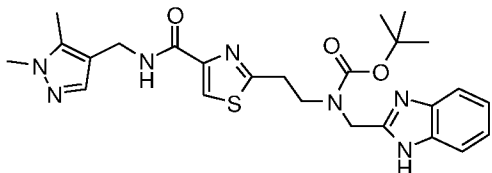
Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутокси)карбоніл]аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль, 80% чистоти), 1-(2-метилпіридин-4-іл)метанамін (36 мг, 0,30 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) і HATU (151 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (36 мг, 36%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

25

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 507,3 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-[4-({[1,5-диметил-1H-піразол-4-іл]метил}карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (69)

30



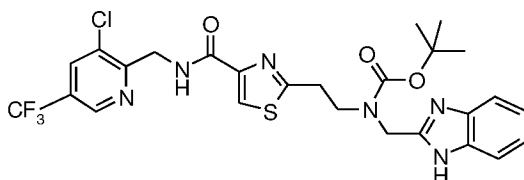
Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутокси)карбоніл]аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,20 ммоль, 80% чистоти), 1-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метанамін (37 мг, 0,30 ммоль), DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) і HATU (151 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (74 мг, 73%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

35

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 510,15 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-[4-({[3-хлор-5-(трифторметил) піридин-2-іл]метил}карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (70)

40

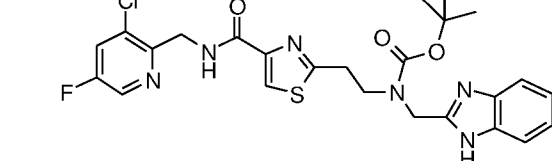


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль), 1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метанамін гідрохлорид (87 мг, 0,354 ммоль), DIPEA (0,21

мг, 1,18 ммоль) і НАТУ (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку

(216 мг, 69%, 45% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан). Отриману вказану в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

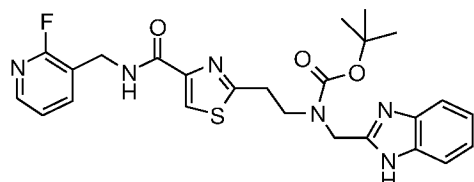
ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 595,1 [M+H]^+$



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль), (3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метанамін гідрохлорид (70 мг, 0,354 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,18 ммоль) і НАТУ (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (157 мг, 76%, 62% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан). Отриману вказану в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 545,15 [M+H]^+$

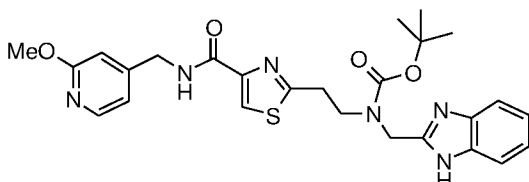
Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((2-фторпіридин-3-іл)метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (72)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистоти), 1-(2-фторпіридин-3-іл)метанамін (47,01 мг, 0,373 ммоль), DIPEA (0,13 мл, 0,745 ммоль) і НАТУ (141,7 мг, 0,373 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,359 г, кільк.) у вигляді коричневої твердої речовини після випаровування розчинника. Отриману вказану в заголовку сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 511,10 [M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((2-метоксипіридин-4-іл)метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (73)

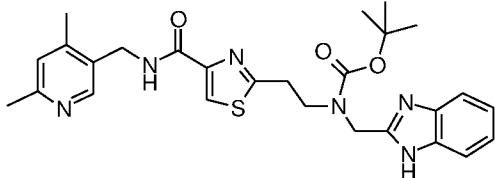


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистоти), 1-(2-метоксипіридин-4-іл)метанамін (49 мг, 0,354 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,708 ммоль) і НАТУ (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (104 мг, 81%, 96% чистоти) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 30-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,07 (с, 1H), 8,10 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 2H), 7,41 - 7,37 (м, 1H), 7,25 - 7,22 (м, 2H), 6,85 - 6,82 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,78 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,24 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 523,3 [M+H]⁺

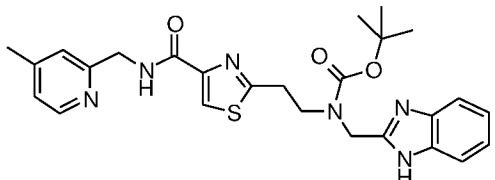
- 5 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(4,6-диметилпіридин-3-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (74)



- 10 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистоти), (4,6-диметилпіридин-3-іл)метанамін дигідрохлорид (B1) (93 мг, 0,354 ммоль, 80% чистоти), DIPEA (0,206 мл, 1,18 ммоль) і HATU (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (77 мг, 63 %) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-15% MeOH/EtOAc).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 521,05 [M+H]⁺

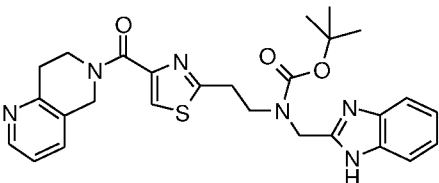
- 15 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(4-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (75)



- 20 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистоти), (4,6-диметилпіридин-3-іл)метанамін дигідрохлорид (93 мг, 0,354 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,708 ммоль) і HATU (135 мг, 0,354 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (90 мг, 72%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан, потім 0-20% MeOH/EtOAc).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 507,10 [M+H]⁺

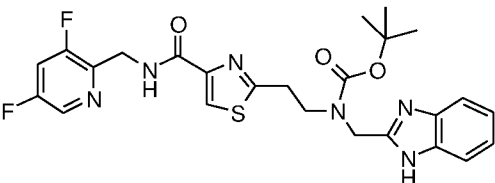
- 25 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин-6-карбоніл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (76)



- 30 Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистоти), 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин дигідрохлорид (62 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (0,173 мл, 0,994 ммоль) і HATU (151 мг, 0,398 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (90 мг, 72%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 519,15 [M+H]⁺

- 35 Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (77)



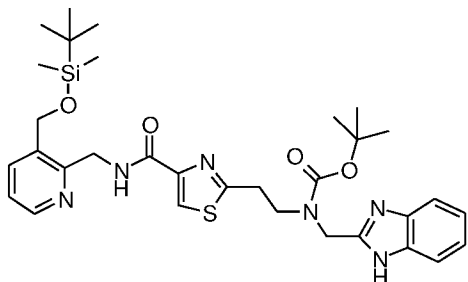
Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-

бутоксикарбоніл]аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (100 мг, 0,236 ммоль, 95% чистоти), (3,5-дифторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (65 мг, 0,298 ммоль), DIPEA (0,173 мл, 0,994 ммоль) і HATU (151 мг, 0,398 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (112 мг, кільк.) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

5

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 529,10 [M+H]^+$

Трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-((3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)піридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (78)



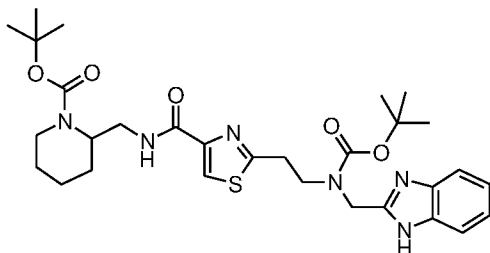
10

Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (15,94 мг, 0,04 ммоль), (3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)піридин-2-іл)метанамін (С3) (10 мг, 0,04 ммоль), DIPEA (0,03 мл, 0,16 ммоль) і HATU (30,13 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (17,5 мг, 34%, 30% чистоти) у вигляді помаранчевої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

15

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 637,15 [M+H]^+$

Трет-бутил 2-[(2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл]аміно] етил}-1,3-тіазол-4-іл)формамідо]метил]піперидин-1-карбоксилат (79)



20

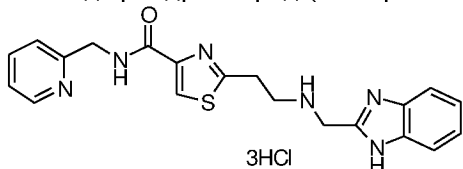
Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (200 мг, 0,5 ммоль), трет-бутил 2-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат (149 мг, 0,7 ммоль), TEA (66,16 мкл, 0,5 ммоль) і HATU (280 мг, 0,75 ммоль) в ДМФА (5 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (50 мг, 17%) у вигляді помаранчевої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан) з подальшою основною преп-ВЕРХ.

25

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 599,4 [M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 12)

30

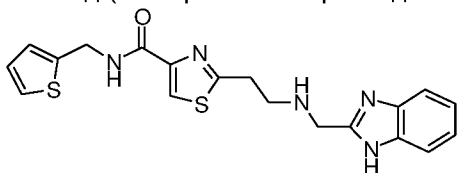


Аналогічно до загальної методики 2, 4M розчин HCl в діоксані (11 мл) і трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (9) (2,2 г, 4,47 ммоль) в діоксані (30 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (HCl сіль) (1,7 г, 76%) у вигляді жовтої твердої речовини після розтирання в Et₂O (2 × 30 мл), і потім в ДХМ (2 × 20 мл) і Et₂O (2 × 30 мл).

35

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,39 (с, 1H), 9,68 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,86 - 8,75 (м, 1H), 8,44 (тд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 - 7,84 (м, 2H), 7,76 (дт, J = 6,5, 3,3 Гц, 2H), 7,44 (д.кв., J = 6,5, 3,4 Гц, 2H), 4,86 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,66 (дт, J = 38,8, 7,1 Гц, 4H).

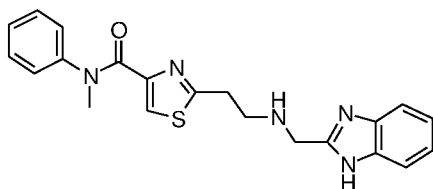
ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]: 493,4 [M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(тіофен-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 16)



5 Аналогічно до загальної методики 7, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(тіофен-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (12) (180 мг, 0,362 ммоль) і 50%-ний розчин ТФОК в ДХМ (10 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали вказану в заголовку сполуку (51 мг, 34%, 98% чистоти) у вигляді безбарвної олії після очищення методом препаративної ВЕРХ.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ [м.д.] = 8,05 (с, 1H), 7,59 (м, 3H), 7,24 (м, 2H), 7,21 - 7,19 (дд, $J = 5,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 4,78 (д, $J = 6,0$, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,27 - 3,07 (м, 4H).

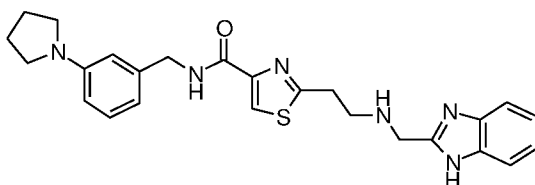
ВЕРХ-МС (Метод J): $[m/z]: 398,5 [M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-метил-N-феніл-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 19)



15 Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[метил(феніл)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (15) (110,12 мг, 0,224 ммоль) і 50%-ний розчин ТФОК в ДХМ (10 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали вказану в заголовку сполуку (40 мг, 45%, 85% чистоти) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH в ДХМ).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ [м.д.] = 7,69 (розшир.с, 2H), 7,29 - 7,21 (м, 5H), 7,10 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,60 - 3,43 (м, 3H), 3,18 (розшир.с, 2H), 3,05 (розшир.с, 2H).

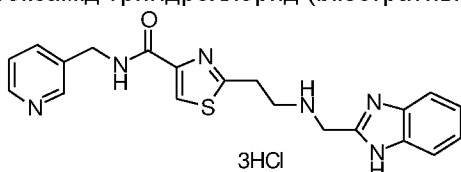
ВЕРХ-МС (Метод J): $[m/z]: 392,5 [M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[[2-(піролідін-1-іл)феніл]метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 21)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-((2-(піролідін-1-іл)феніл)метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил}карбамат (16) (100 мг, 0,178 ммоль) і 50%-ний розчин ТФОК в ДХМ (8 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали вказану в заголовку сполуку (70 мг, 69%, 82% чистоти) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 5-7% MeOH в ДХМ).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ [м.д.] = 7,94 (с, 1H), 7,85 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 2H), 7,24 - 7,16 (м, 2H), 7,12 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,43 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,21 (м, 4H), 3,12 - 3,05 (м, 4H), 2,00 - 1,90 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод J): $[m/z]: 461,6 [M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(піридин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 35)



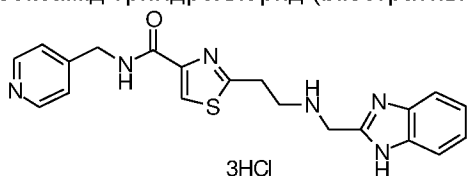
40 Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-

[(піридин-3-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил)карбамат (22) (184 мг, 0,374 ммоль) і 4М розчин HCl в диоксані (15 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин дали вказану в заголовку сполуку (80 мг, 53%) у вигляді тригідрохлоридної солі у вигляді білої твердої речовини після осадження диетиловим ефіром.

5 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ [м.д.] = 10,28 (розшир.с, 3H), 9,64 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,81 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 8,1Hz, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00 (дд, J = 8,0, 5,7 Гц, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,48 – 7,34 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,65 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,66 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,57 (т, J = 6,3 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод J): [m/z]: 493,3 [M+H]⁺

10 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(піридин-4-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 36)

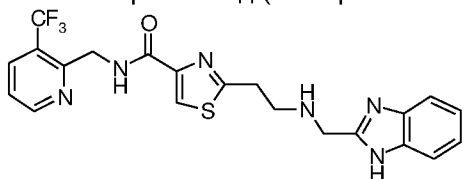


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(піридин-4-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил)карбамат (23) (145,8 мг, 0,296 ммоль) і 4М розчин HCl в диоксані (15 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин дали вказану в заголовку сполуку (70 мг, 47%) у вигляді тригідрохлоридної солі у вигляді білої твердої речовини після осадження диетиловим ефіром.

15 ¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ [м.д.] = 10,40 (розшир.с, 3H), 9,69 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,83 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 8,28 (с, 1H), 7,98 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 7,81 – 7,69 (м, 2H), 7,49 – 7,37 (м, 2H), 4,73 (д, J = 5,1 Гц, 4H), 3,68 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,60 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод J): [m/z]: 493,3 [M+H]⁺

20 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[[3-(трифторметил)піридин-2-іл]метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 37)

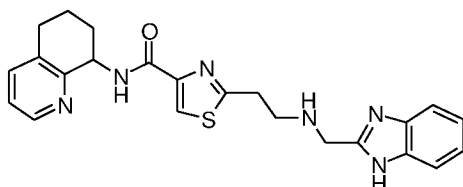


25 Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[[3-(трифторметил)піридин-2-іл]метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил)карбамат (24) (86,33 мг, 0,154 ммоль) і 4М розчин HCl в диоксані (10 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин дали вказану в заголовку сполуку (25 мг, 35%) у вигляді жовтої олії після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 10-15% MeOH в ДХМ).

30 ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,62 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,13 – 8,09 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,52 – 7,47 (м, 2H), 7,47 – 7,41 (м, 1H), 7,22 – 7,14 (м, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод J): [m/z]: 461,6 [M+H]⁺

35 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(5,6,7,8-тетрагідрхінолін-8-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 38)

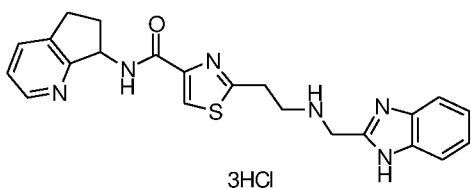


40 Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(5,6,7,8-тетрагідрхінолін-8-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил)карбамат (25) (82,03 мг, 0,154 ммоль) і 4М розчин HCl в диоксані (10 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин дали вказану в заголовку сполуку (35 мг, 52%) у вигляді жовтої олії після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 10-15% MeOH в ДХМ).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,27 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,27 – 7,15 (м, 3H), 5,22 – 5,12 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,21 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,05 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,96 – 2,77 (м, 2H), 2,34 – 2,20 (м, 1H), 2,05 – 1,79 (м, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод J): [m/z]: 433,6 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 39)

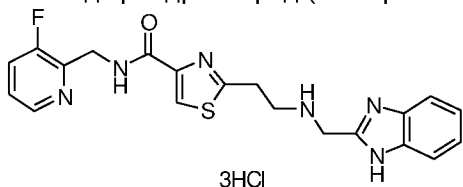


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в діоксані (6,36 мл) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-[4-[(5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамату (26) (1,32 г, 2,55 ммоль) в діоксані (30 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 48 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (1,03 г, 76%) після кристалізації із суміші ДХМ/MeOH.

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,52 - 8,48 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 7,7, 6,0 Гц, 1H), 7,86 (дт, J = 6,7, 3,3 Гц, 2H), 7,66 (дт, J = 6,3, 3,3 Гц, 2H), 5,95 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,87 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,71 - 3,63 (м, 2H), 3,42 - 3,35 (м, 1H), 3,21 (дт, J = 17,1, 8,7 Гц, 1H), 2,86 - 2,77 (м, 1H), 2,51 (д.кв., J = 12,9, 9,2 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 419,05 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 40)

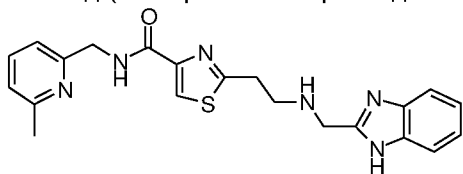


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в діоксані (16,57 мл, 66,26 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамату (27) (4,13 г, 6,63 ммоль) в діоксані (40 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (3,04 г, 88%) у вигляді білої твердої речовини після осадження із диетилового ефіра (100 мл).

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,47 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 6,1, 3,1 Гц, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,62 (дд, J = 6,1, 3,0 Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,84 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,65 (т, J = 6,2 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 411,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(6-метилпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 42)

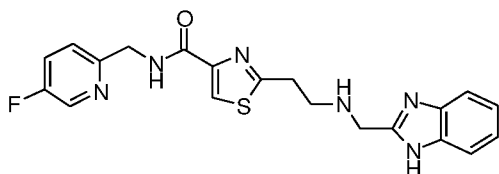


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(6-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (29) (79,5 мг, 0,157 ммоль) і 4М розчин HCl в діоксані (15 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали указану в заголовку сполуку (25,5 мг, 36%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 10-15% MeOH в ДХМ).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,09 (с, 1H), 7,63 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,23 - 7,17 (м, 3H), 7,15 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,26 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод J): [m/z]: 405,5 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(5-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 43)

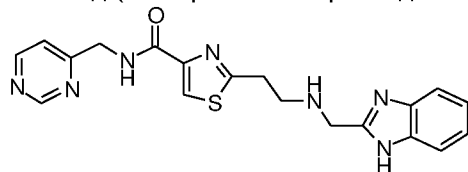


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-4-
 5 {[(5-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (30) (80,2 мг, 0,157
 ммоль) і 4М розчин HCl в діоксані (15 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали вказану
 в заголовку сполуку (12,5 мг, 17%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом
 колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 10-15% MeOH в ДХМ).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,59 – 7,46 (м, 3H),
 7,42 (м, 1H), 7,20 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,26 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,5 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод J): [m/z]: 411,5 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(піримідин-4-ілметил)-1,3-тіазол-4-
 карбоксамід (ілюстративний приклад № 44)

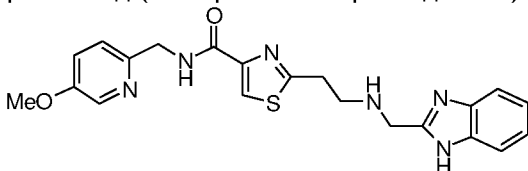


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-4-
 15 [(піримідин-4-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (31) (75 мг, 0,152 ммоль) і 4М
 розчин HCl в діоксані (2 мл) за кімнатної температури протягом 4 годин дали вказану в
 заголовку сполуку (22 мг, 37%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом
 колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 8% MeOH в ДХМ).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 9,05 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,12 (с,
 1H), 7,51 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,26 – 7,18 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,10 (с,
 20 2H), 3,28 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,14 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод J): [m/z]: 394,4 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-
 4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 45)

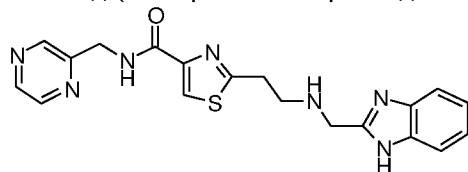


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-4-
 25 {[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (32) (80 мг, 0,153
 ммоль) і 4М розчин HCl в діоксані (2 мл) за кімнатної температури протягом 4 годин дали
 вказану в заголовку сполуку (53 мг, 82%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення
 методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 8% MeOH в ДХМ).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,17 – 8,13 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,54 – 7,47 (м, 2H), 7,35
 – 7,31 (м, 2H), 7,25 – 7,18 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,07 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,26 (т, J = 6,6
 30 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод J): [m/z]: 423,4 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(піразин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-
 35 карбоксамід (ілюстративний приклад № 46)

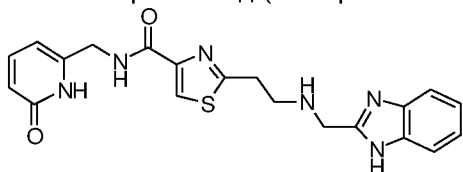


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-4-
 40 [(піразин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (33) (70 мг, 0,142 ммоль) і 4М
 розчин HCl в діоксані (2 мл) за кімнатної температури протягом 4 годин дали вказану в
 заголовку сполуку (30 мг, 53,7%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення
 методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 8% MeOH в ДХМ).

1H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,63 (с, 1H), 8,56 – 8,51 (м, 1H), 8,48 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,52 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,22 (дд, J = 6,1, 3,1 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,28 (т, J = 6,5Hz, 2H), 3,17 (т, J = 6,5 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод І): [m/z]: 394,4 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 47)

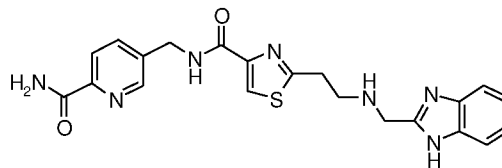
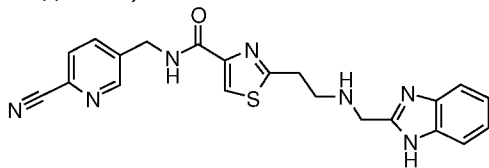


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (34) (70 мг, 0,138 ммоль) і 4М розчин HCl в діоксані HCl (2 мл) за кімнатної температури протягом 4 годин дали вказану в заголовку сполуку (30 мг, 53%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 8% MeOH в ДХМ).

1H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,12 (с, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,22 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 6,42 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод J): [m/z]: 409,4 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(6-ціанопіридин-3-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 56) і 5-[[2-2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил]-1,3-тіазол-4-іл]формамідо]метил]піридин-2-карбоксамід (ілюстративний приклад № 54)



Аналогічно до загальної методики 2, суміш трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[6-карбамоїлпіридин-3-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамату (35) і трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[6-ціанопіридин-3-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамату (36) (80 мг, 0,155 ммоль) і 4М розчина HCl в діоксані (3 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин дали два продукта. Формамід (ілюстративний приклад № 54) (16 мг, 23%) виділяли після колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті ДХМ/MeOH, 9:1). Сирий нітрil (ілюстративний приклад № 56) також виділяли і потім очищували методом основної преп-ВЕРХ, отримуючи цільовий продукт у вигляді коричневої твердої речовини (24 мг, 37%).

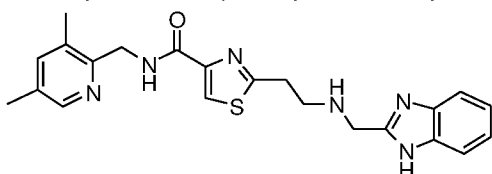
Формамід: 1H-ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 7,78 (дт, J = 8,1, 4,0 Гц, 1H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 7,11 (дд, J = 6,0, 3,1 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 4,02 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,19 (м, 4H), 3,06 (т, J = 6,5 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод І): [m/z]: 436,5 [M+H]⁺

Нітрil: 1H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 9,08 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 29,4 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 4,54 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,18 – 3,15 (м, 2H), 2,98 (д, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод І): [m/z]: 418,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 57)



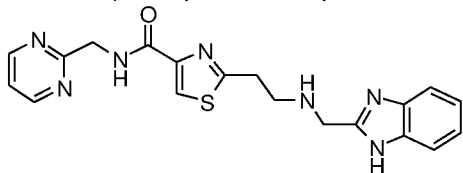
Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (37) (198 мг, 0,36 ммоль) і 12М розчин HCl (0,307 мл, 8,42 ммоль) в MeOH (10 мл) при 40°C протягом 21 години

дали вказану в заголовку сполуку (90 мг, 59%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,71 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,12 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,17 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 421,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 61)

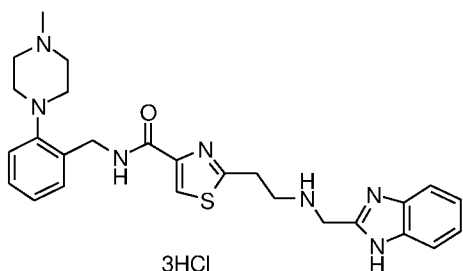


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил 2-{{{трет-бутоксикарбоніл}(2-{4-[(піримідин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)аміно}метил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (38) (86 мг, 0,145 ммоль) і 12M HCl (0,282 мл, 3,378 ммоль) в MeOH (2 мл) при 40°C протягом 24 годин дали вказану в заголовку сполуку (24 мг, 42%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 100% ДХМ, 90% ДХМ: 10% MeOH і 90% ДХМ: 10%-ний розчин аміаку в метанолі) з подальшою основною преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,75 (дд, J = 10,2, 5,4 Гц, 3H), 8,13 (с, 1H), 7,48 (д, J = 36,0 Гц, 2H), 7,39 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 7,19 - 7,03 (м, 2H), 4,66 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,20 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,99 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,66 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 394,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-{[2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил}-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 68)

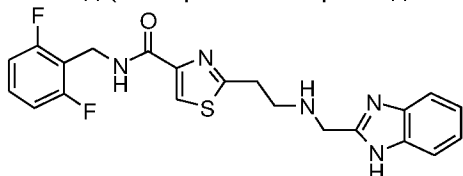


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-{{{2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил}карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл}етил} карбамат (39) (13,4 мг, 0,02 ммоль) в діоксані (0,5 мл) і 4M розчин HCl в діоксані (55,1 мкл) при 50°C протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (11,5 мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини після розтирання в дихлорметані.

1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,28 (с, 1H), 7,88 (дт, J = 6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,69 (дт, J = 6,3, 3,3 Гц, 2H), 7,45 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 7,20 - 7,14 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,87 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,72 - 3,59 (м, 4H), 3,49 (т, J = 10,5 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,27 (д, J = 11,0 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 490,3 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(2,6-дифторфеніл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 69)



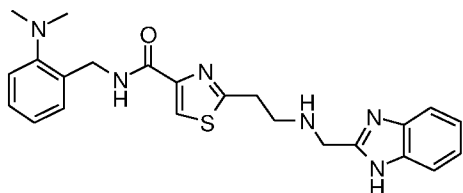
Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-{{{2-(2,6-дифторфеніл)метил}карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл}етил}карбамат (40) (90 мг, 0,17 ммоль) в діоксані (2 мл) і 4M розчин HCl в діоксані (427 мкл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (15 мг, 20,6%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищування методом препаративної ВЕРХ.

1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,06 (с, 1H), 7,53 (дд, J = 5,8, 3,2 Гц, 2H), 7,34 (тт,

J = 8,4, 6,5 Гц, 1H), 7,29 - 7,16 (м, 2H), 7,03 - 6,88 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,23 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 428,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[[2-(диметиламіно)феніл]метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 70)

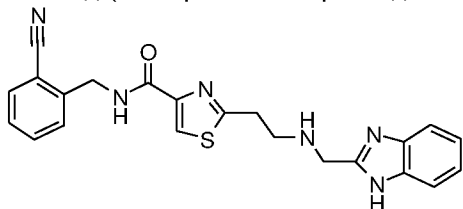


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-((2-(диметиламіно)феніл)метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (41) (73 мг, 0,14 ммоль) в диоксані (2 мл) і 4М розчин НСІ в диоксані (341 мкл) при 50°C протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (8,7 мг, 14%) після очищування методом препаративної ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1H), 7,53 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,29 - 7,14 (м, 5H), 7,02 (тд, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,25 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,67 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 435,3 [M+H]⁺

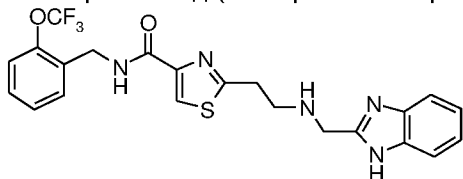
2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[[2-ціанофеніл]метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 71)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-[[2-ціанофеніл]метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (42) (54 мг, 0,1 ммоль) в диоксані (2 мл) і 4М розчин НСІ в диоксані (261 мкл) при 50°C протягом 12 годин дали вказану в заголовку сполуку (8 мг, 18%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищування методом препаративної ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,11 (с, 1H), 7,74 - 7,69 (м, 1H), 7,60 (тд, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 3H), 7,43 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[[2-(трифторметокси)феніл]метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 72)

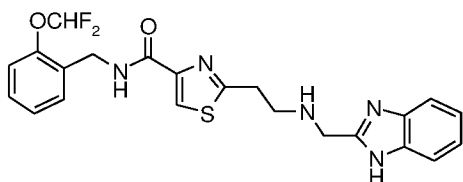


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-[[2-(трифторметокси)феніл]метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (43) (110 мг, 0,191 ммоль) і 12М розчин НСІ (0,317 мл, 4,458 ммоль) в MeOH (2 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (41 мг, 45%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 8,88 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,48 (д, J = 31,2 Гц, 2H), 7,42 - 7,30 (м, 4H), 7,13 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 4,53 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,99 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 476,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[[2-(дифторметокси)феніл]метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 74)

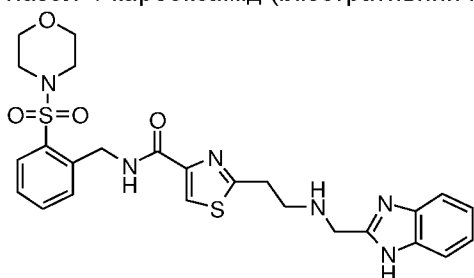


Аналогічно до загальної методики 2, сирий трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-((2-(дифторметокси)феніл)метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (45) (470 мг) і 12М НСІ (5 мл) в МеОН (5 мл) при 50°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (56 мг, 35%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (КР-НН, елюювання в градієнті 0-15% МеОН/ДХМ), з подальшою преп-ВЕРХ.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1Н), 8,79 (т, J = 6,2 Гц, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,47 (с, 2Н), 7,35 - 7,28 (м, 2Н), 7,25 - 7,06 (м, 5Н), 4,48 (д, J = 6,2 Гц, 2Н), 3,96 (с, 2Н), 3,22 - 3,17 (м, 2Н), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2Н).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 458,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-{[2-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]метил}-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 75)

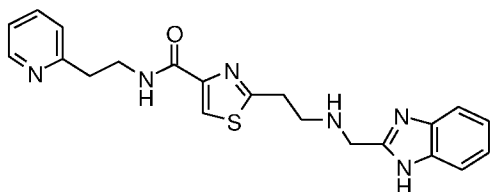


Аналогічно до загальної методики 2, сирий трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-{2-[4-((2-(морфолін-4-сульфоніл)феніл)метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (46) (440 мг) і 12М НСІ (5 мл) в МеОН (5 мл) при 50°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (67 мг, 42%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (КР-НН, елюювання в градієнті 0-15% МеОН/ДХМ), з подальшою преп-ВЕРХ.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1Н), 8,88 (т, J = 6,3 Гц, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,84 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,66 (т, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,50 (дд, J = 11,8, 7,7 Гц, 4Н), 7,17 - 7,06 (м, 2Н), 4,81 (д, J = 6,2 Гц, 2Н), 3,97 (с, 2Н), 3,70 - 3,61 (м, 4Н), 3,20 (т, J = 6,8 Гц, 2Н), 3,10 - 3,04 (м, 4Н), 2,99 (т, J = 6,7 Гц, 2Н).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 541,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[2-(піридин-2-іл)етил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 76)

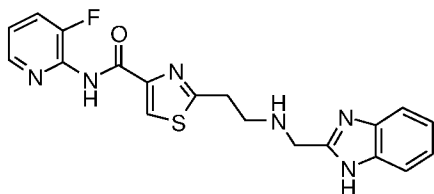


Аналогічно до загальної методики 2, диоксан (2 мл) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-{[2-(піридин-2-іл)етил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамату (47) (52 мг, 0,103 ммоль) і 4М розчину НСІ в диоксані (257 мкл, 1,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (11 мг, 26%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹Н-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (ддд, J = 5,0, 1,7, 0,8 Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,72 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,55 (дд, J = 5,8, 3,2 Гц, 2Н), 7,33 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,29 - 7,19 (м, 3Н), 4,09 (с, 2Н), 3,74 (т, J = 7,1 Гц, 2Н), 3,25 (т, J = 6,7 Гц, 2Н), 3,13 - 3,05 (м, 4Н).

ВЕРХ-МС (Метод B): [m/z]: 407,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(3-фторпіридин-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 77)

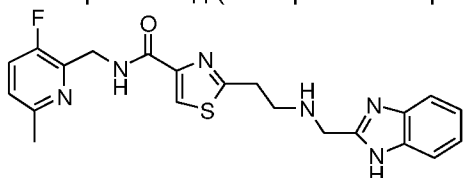


Аналогічно до загальної методики 2, диоксан (4 мл) добавляли в розчин сирого трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(3-фторпіридин-2-іл)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамату (48) (705 мг) і 4М розчин HCl в диоксані (1,56 мл, 6,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (10 мг, 3,9%) у вигляді коричнюватої твердої речовини після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (с, 1H), 8,29 (дд, J = 4,7, 1,0 Гц, 1H), 7,75 (ддд, J = 9,8, 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 6,1, 3,2 Гц, 2H), 7,41 (ддд, J = 8,4, 4,7, 3,8 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 6,1, 3,2 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,56 - 3,46 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 397,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фтор-6-метилпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 79)

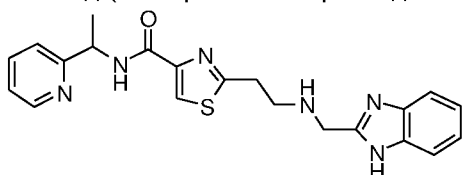


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в диоксані (0,36 мл) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(3-фтор-6-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамату (50) (76 мг, 0,14 ммоль) в диоксані (2 мл), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (24 мг, 39%) у вигляді безбарвної олії після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,09 (с, 1H), 7,55 - 7,42 (м, 3H), 7,29 - 7,14 (м, 3H), 4,71 (д, J = 1,7 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,14 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 425,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[1-(піридин-2-іл)етил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 80)

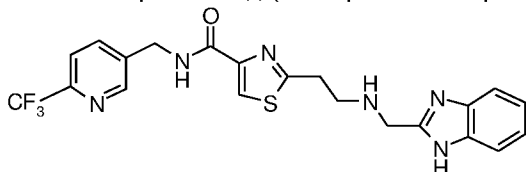


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в диоксані (0,39 мл, 1,56 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[1-(піридин-2-іл)етил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамату (51) (78 мг, 0,15 ммоль) в диоксані (2 мл), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (15 мг, 23%) у вигляді безбарвної олії після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (ддд, J = 4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,79 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 5,7, 3,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J = 7,5, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 2H), 5,25 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,29 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,16 - 3,12 (м, 2H), 1,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 407,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 81)

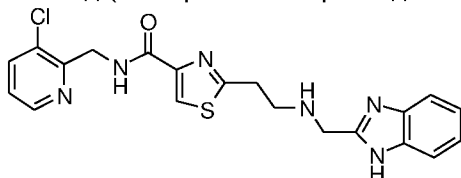


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в диоксані (0,41 мл, 1,64ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-[4-((6-
(трифторметил)піридин-3-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамату (52) (92 мг, 0,16
16 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (21 мг, 27%) у вигляді безбарвної олії після
очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,00 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 5,8, 3,2 Гц, 2H), 7,28 - 7,14 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,27 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 461,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 82)

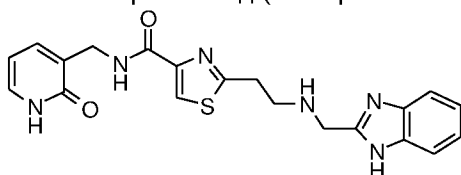


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-
15 {[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (53) (161 мг, 0,363 ммоль)
і 12М HCl (1,6 мл, 19,2 ммоль) в MeOH (1,6 мл) при 50°C протягом 4 годин дали вказану в
заголовку сполуку (72 мг, 54%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом
основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,22 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,47 (дд, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (дд, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,67 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,20 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 427,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-
1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 83)

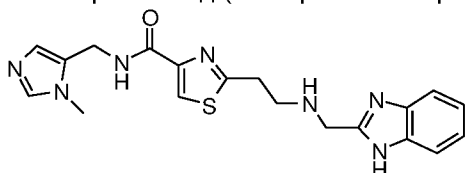


Аналогічно до загальної методики 2, сирий трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-
2-[4-((2-(трет-бутоксипіридин-3-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (54) (205
30 мг, 0,36 ммоль) і 12М HCl (2 мл) в MeOH (2 мл) при 50°C протягом 4 годин дали вказану в
заголовку сполуку (66 мг, 44%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищування
методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (розшир.с, 1H), 11,65 (розшир.с, 1H), 8,59 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,32 - 7,26 (м, 1H), 7,24 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 6,0, 3,1 Гц, 2H), 6,15 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,21 - 3,14 (м, 2H), 2,97 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 409,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 84)



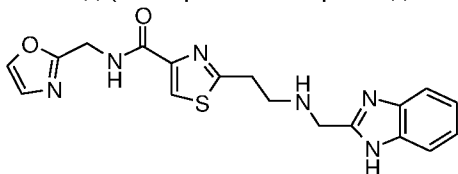
Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-
40 {[(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (55) (148 мг, 0,3
ммоль) і 4М розчин HCl в диоксані (7 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин дали
вказану в заголовку сполуку (58 мг, 49%) у вигляді безбарвної скловидної маси після
очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,66 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,60 - 7,31 (м,

3H), 7,28 - 6,97 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 4,41 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,16 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,97 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 396,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(1,3-оксазол-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 85)

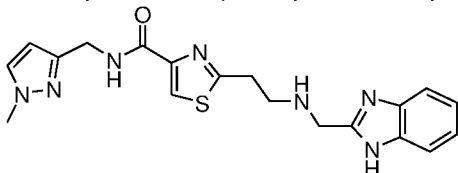


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин НСІ в діоксані (0,49 мл, 1,96 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(1,3-оксазол-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамату (56) (95 мг, 0,196 ммоль) в діоксані (2 мл), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (13 мг, 17%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,11 (с, 1H), 7,87 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,13 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,27 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 383,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 86)

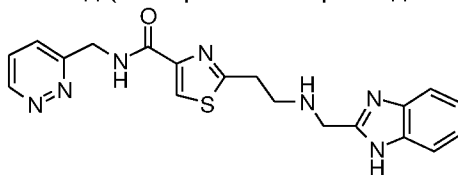


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин НСІ в діоксані (0,27 мл, 1,08 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-{[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамату (57) (53 мг, 0,11 ммоль) в діоксані (2 мл) за кімнатної температури протягом 3 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (16 мг, 38%) у вигляді прозорої олії після очищення методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1H), 7,57 - 7,46 (м, 3H), 7,28 - 7,15 (м, 2H), 6,22 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,25 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,10 (т, J = 6,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 396,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 87)

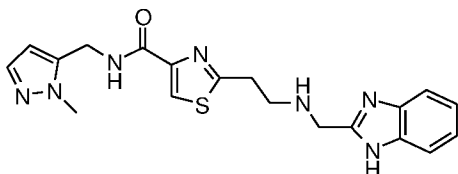


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин НСІ в діоксані (0,51 мл, 2,04 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(піридазин-3-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамату (58) (101 мг, 0,2 ммоль) в діоксані (2 мл) при 50°C на 1 годину, отримуючи указану в заголовку сполуку (15 мг, 19%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,10 (дд, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,76 - 7,64 (м, 2H), 7,53 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,22 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,28 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 394,1 [M+H]⁺

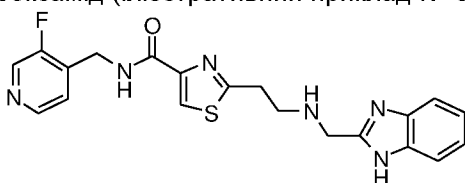
2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 88)



Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в диоксані (0,26 мл, 1,04 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[1-метил-1H-піразол-5-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (59) (51 мг, 0,103 ммоль) в диоксані (2 мл) при 50°C на 1 годину, отримуючи указану в заголовку сполуку (12 мг, 30%) у вигляді помаранчевої олії після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,10 (с, 1H), 7,53 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 6,25 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,26 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,7 Гц, 2H).

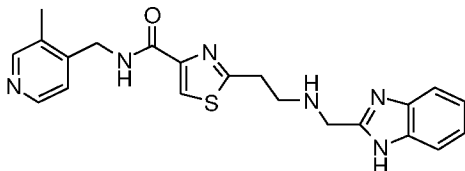
ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 396,2 [M+H]⁺
2-[2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил]-N-[(3-фторпіридин-4-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 89)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[3-фторпіридин-4-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (60) (137 мг, 0,191 ммоль, 71% чистоти) і 12М HCl (1,4 мл, 16,8 ммоль) в MeOH (1,4 мл) при 50°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (46 мг, 59%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,99 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,48 (розшир.с, 2H), 7,35 - 7,26 (м, 1H), 7,12 (д, J = 3,5 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

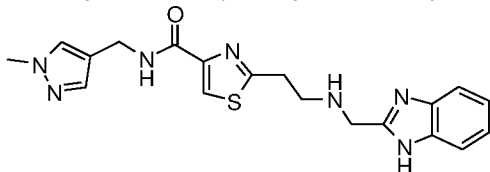
ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 411,1 [M+H]⁺
2-[2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил]-N-[(3-метилпіридин-4-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 90)



Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в диоксані (1,8 мл) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[3-метилпіридин-4-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамату (61) (363 мг, 0,72 ммоль) в диоксані (5 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (203 мг, 55%) у вигляді білої твердої речовини. Цю тверду речовину отримували осадженням із суміші ДХМ/MeOH при додаванні гептану, з подальшим промиванням диетиловим ефіром.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,69 (с, 1H), 8,60 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,00 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,83 (дт, J = 6,5, 3,3 Гц, 2H), 7,61 (дт, J = 6,5, 3,3 Гц, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,89 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,69 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H) (CH₂ сигнал, який перекривається з сигналом розчинника).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 407,2 [M+H]⁺
2-[2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил]-N-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 91)



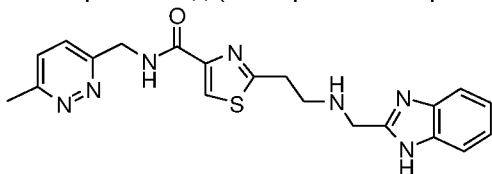
Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-

{{(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил}карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил}карбамат (62) (125 мг, 0,25 ммоль) і 12M HCl (0,49 мл, 5,88 ммоль) в MeOH (5 мл) при 50°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (42 мг, 42%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

5 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,55 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,48 (д, J = 38,4 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,20 - 7,03 (м, 2H), 4,25 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,15 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 396,2 [M+H]⁺

10 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(6-метилпіридазин-3-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 93)

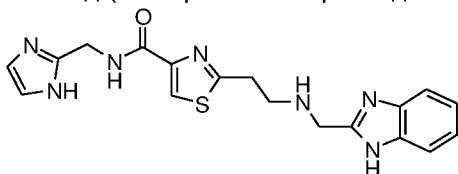


Аналогічно до загальної методики 2, сирий трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[6-метилпіридазин-3-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил] карбамат (63) (99 мг, 0,154 ммоль, 79% чистоти) і 12M HCl (1 мл) в MeOH (1 мл) при 50°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (32 мг, 51%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.

15 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 9,01 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,57 - 7,39 (м, 4H), 7,13 (с, 2H), 4,70 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).

20 ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 408,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(1H-імідазол-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 95)

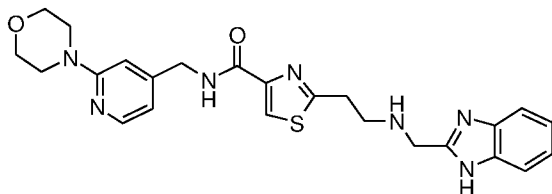


25 Аналогічно до загальної методики 2, 4M розчин HCl в діоксані (1 мл, 4 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(2-{4-[(1H-імідазол-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил}карбамату (64) (61 мг, 0,13 ммоль) в діоксані (4 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (23 мг, 48%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

30 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 11,77 (с, 1H), 8,61 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,49 (розшир.с, 2H), 7,13 (дд, J = 5,9, 2,8 Гц, 2H), 7,00 (розшир.с, 1H), 6,81 (розшир.с, 1H), 4,48 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,17 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 382,1 [M+H]⁺

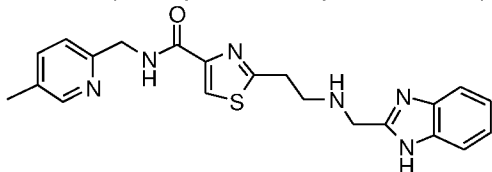
35 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-{[2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл]метил}-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 96)



40 Аналогічно до загальної методики 2, 4M розчин HCl в діоксані (1 мл) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[[2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл]метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамату (65) (108 мг, 0,19 ммоль) в діоксані (4 мл) за кімнатної температури протягом 15 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (46 мг, 51%) у вигляді помаранчевої твердої речовини після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.

45 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,90 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,03 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 5,7, 3,3 Гц, 2H), 7,14 (д.кв., J = 7,1, 3,9 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,61 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 4,15 (д, J = 29,7 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,72 - 3,62 (м, 4H), 3,23 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,18 (с, 2H) 3,07 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): $[m/z]: 478,2 [M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(5-метилпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 97)

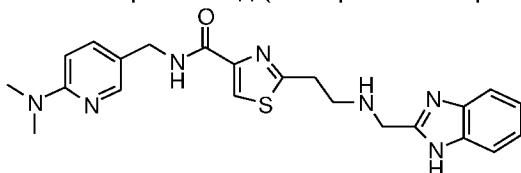


5 Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в діоксані (0,24 мл, 0,96 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(5-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамату (66) (48 мг, 0,095 ммоль) в діоксані (2 мл) за кімнатної температури протягом 12 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (10 мг, 26%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом нейтральної преп-ВЕРХ.

10 ¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,60 (дд, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 6,0, 3,1 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 6,0, 3,1 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,28 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]: 407,1 [M+H]^+$

15 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[[6-(диметиламіно)піридин-3-іл]метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 98)

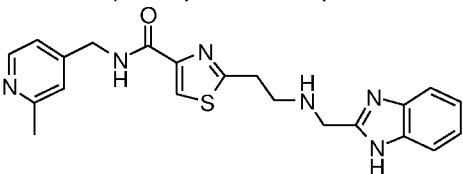


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в діоксані (0,17 мл, 0,68 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[6-(диметиламіно)піридин-3-іл]метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамату (67) (36 мг, 0,07 ммоль) в діоксані (2 мл) за кімнатної температури протягом 12 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (8 мг, 27%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом нейтральної преп-ВЕРХ.

20 ¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,07 (с, 1H), 8,05 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,57 – 7,50 (м, 3H), 7,26 – 7,20 (м, 2H), 6,61 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,24 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,10 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,06 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод В): $[m/z]: 436,3 [M+H]^+$

25 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(2-метилпіридин-4-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 99)

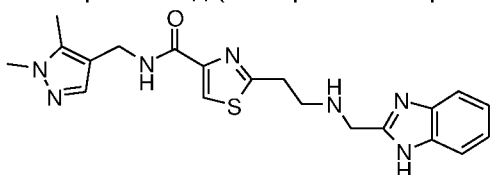


30 Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в діоксані (0,18 мл, 0,72 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(2-метилпіридин-4-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамату (68) (36 мг, 0,07 ммоль) в діоксані (2 мл) за кімнатної температури протягом 12 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (20 мг, 69%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом нейтральної преп-ВЕРХ.

35 ¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,52 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,30 – 7,13 (м, 4H), 4,58 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,28 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод В): $[m/z]: 407,2 [M+H]^+$

40 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 100)

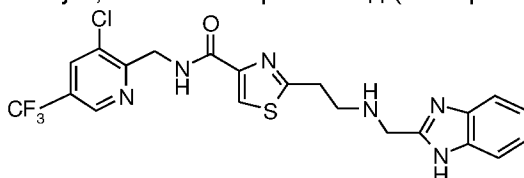


Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в диоксані (0,36 мл, 1,44 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[1,5-диметил-1H-піразол-4-іл]метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамату (69) (74 мг, 0,15 ммоль) в диоксані (2 мл) за кімнатної температури протягом 12 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (19 мг, 33%) у вигляді безбарвної олії після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,05 (с, 1H), 7,53 (дд, J = 5,8, 3,2 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,30 - 7,17 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,23 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 410,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 101)

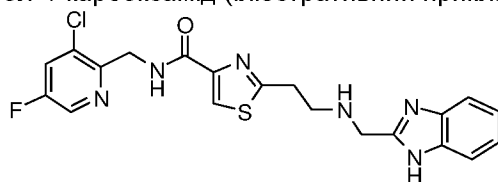


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил] карбамат (70) (216 мг, 0,163 ммоль, 45% чистоти) і 12М HCl (2,1 мл) в MeOH (2,1 мл) при 50°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (67 мг, 80%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,91 - 8,86 (м, 1H), 8,77 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,59 - 7,35 (м, 2H), 7,19 - 7,05 (м, 2H), 4,75 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,20 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,99 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 495,0 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 102)

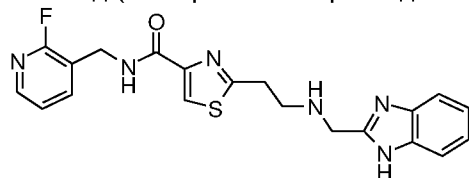


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[3-хлор-5-фторпіридин-2-іл]метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (71) (157 мг, 76%, 62% чистоти) і 12 М HCl (1,6 мл) в MeOH (1,6 мл) при 50°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (50 мг, 62%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,67 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,11 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,60 - 7,36 (м, 2H), 7,12 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 4,64 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 445,1 [M+H]⁺

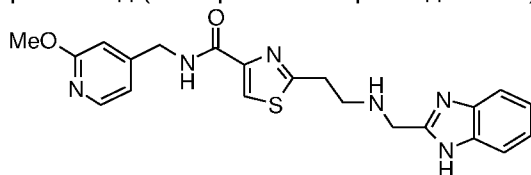
2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(2-фторпіридин-3-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 103)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[[2-фторпіридин-3-іл]метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (72) (127 мг, 0,249 ммоль) і 4М розчин HCl в диоксані (0,622 мл, 2,487 ммоль) в диоксані (4,4 мл) за кімнатної температури протягом 5 годин дали вказану в заголовку сполуку (26 мг, 25%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,94 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13 - 8,09 (м, 1H), 7,85 - 7,79 (м, 1H), 7,55 - 7,46 (м, 2H), 7,32 - 7,28 (м, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 2H), 4,47 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,11 - 4,08 (м, 2H), 3,27 - 3,23 (м, 2H), 3,15 - 3,08 (розшир.м, 2H).

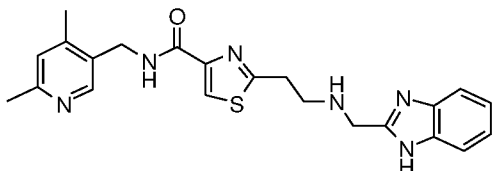
ВЕРХ-МС (Метод F): $[m/z]$: 411,2 $[M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(2-метоксипіридин-4-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 104)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(2-метоксипіридин-4-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (73) (104 мг, 0,199 ммоль, 96% чистоти) і 12М НСІ (1 мл) в MeOH (1 мл) при 50°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (35 мг, 42%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,95 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,06 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,58 - 7,38 (м, 2H), 7,17 - 7,07 (м, 2H), 6,89 (дд, J = 5,3, 1,1 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,40 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

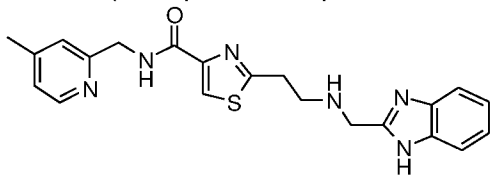
ВЕРХ-МС (Метод B): $[m/z]$: 423,1 $[M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(4,6-диметилпіридин-3-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 105)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(4,6-диметилпіридин-3-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (74) (0,077 г, 0,148 ммоль) і 12М НСІ (0,287 мл, 3,449 ммоль) в MeOH (5 мл) при 45°C протягом 20 годин дали вказану в заголовку сполуку (25 мг, 40%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,73 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,56 - 7,37 (розшир.м, 2H), 7,16 - 7,09 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 4,42 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,16 (т, J = 6,5 Гц, 5H), 2,96 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

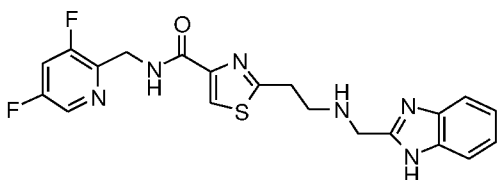
ВЕРХ-МС (Метод г): $[m/z]$: 421,2 $[M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(4-метилпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 106)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(4-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (75) (90 мг, 0,178 ммоль) і 12М НСІ (0,345 мл, 4,143 ммоль) в MeOH (5 мл) при 45°C протягом 20 годин дали вказану в заголовку сполуку (21 мг, 29%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,82 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,57 - 7,39 (м, 2H), 7,14 - 7,10 (м, 3H), 7,09 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 3,01 - 2,96 (м, 2H), 2,27 (с, 3H).

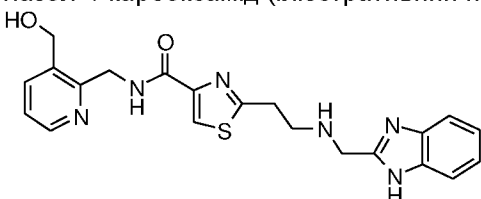
ВЕРХ-МС (Метод г): $[m/z]$: 407,2 $[M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 108)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-
 5 {[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (77) (112 мг, 0,21
 ммоль) і 4М розчин HCl в діоксані (0,53 мл, 2,119 ммоль) в діоксані (2 мл) за кімнатної
 температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (36,7 мг, 40%) у вигляді

безбарвної олії після очищування методом нейтральної преп-ВЕРХ.
 1H-ЯМР (Метанол- d_4 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,27 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,61 - 7,55 (м,
 1H), 7,54 - 7,49 (м, 2H), 7,25 - 7,16 (м, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,28 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,14
 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 429,2 [M+H]⁺
 2-[2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил]-N-{[3-(гідроксиметил)піридин-2-іл]метил}-
 1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 110)



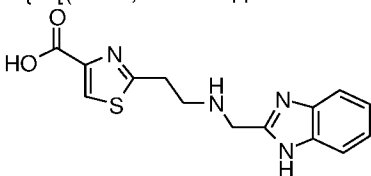
Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в діоксані (3,28 мл, 13,13 ммоль)
 15 добавляли в розчин трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-{[(трет-
 бутилдиметилсиліл)окси]метил}піридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил] карбамату
 (78) (191,5 мг, 0,09 ммоль, 30% чистоти) в діоксані (2 мл) за кімнатної температури протягом
 15 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (8,9 мг, 23,5%) у вигляді жовтої олії після
 очищування методом основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (DMCO- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 12,21 (с, 1H), 8,75 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 8,40 (дд, J =
 4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81 - 7,77 (м, 1H), 7,57 - 7,40 (розшир.м, 2H), 7,31 (дд, J = 7,6, 4,8
 Гц, 1H), 7,14 - 7,10 (м, 2H), 5,41 (розшир.с, 1H), 4,63 - 4,59 (м, 4H), 3,97 (с, 2H), 3,20 (т, J = 6,8
 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 422,2 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 2:

2-[2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (80)

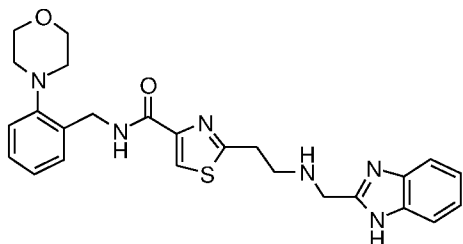


Аналогічно до загальної методики 5, LiOH (0,142 г, 5,92 ммоль) і трет-бутил 2-({[(трет-
 30 бутокси)карбоніл]({2-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]етил})аміно}метил)-1H-1,3-
 бензодіазол-1-карбоксилат (7) (1,12 г) в суміші ТГФ/вода (50 мл/10 мл) перемішували за
 кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш підкисляли до значення рН ~1-2 за
 допомогою насиченого розчину KHSO₄ і потім випаровували у вакуумі. Отриманий сирий
 залишок розтирали в суміші ДХМ/ІПС, потім в суміші MeOH/EtOAc, отримуючи вказану в
 заголовку сполуку (1,2 г, 50% чистоти) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

1H-ЯМР (Метанол- d_4 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,39 (с, 1H), 7,96 - 7,91 (м, 2H), 7,71 - 7,76 (м, 2H),
 5,07 (с, 2H), 3,84 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,64 (т, J = 6,3 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 303,2 [M+H]⁺

2-[2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил]-N-{[2-(морфолін-4-іл)феніл]метил}-1,3-
 тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 63)

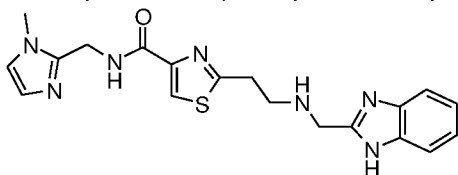


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (80) (200 мг, 0,66 ммоль, 50% чистоти), 1-[2-(морфолін-4-іл)феніл]метанамін (127 мг, 0,66 ммоль), DIPEA (0,35 мл, 1,98 ммоль) і HATU (377 мг, 0,99 ммоль) в ДМФА (5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (37 мг, 12%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,06 (с, 1H), 7,50 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,27 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 7,24 - 7,18 (м, 2H), 7,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,88 - 3,80 (м, 4H), 3,23 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,07 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,90 - 2,84 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 477,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 64)

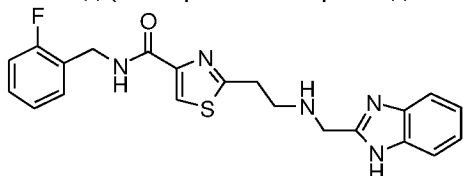


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (80) (200 мг, 0,33 ммоль, 50% чистоти), 1-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метанамін (36 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (230 мкл, 1,32 ммоль) і HATU (189 мг, 0,496 ммоль) в ДХМ (5 мл) і ДМФА (1 мл) дали вказану в заголовку сполуку (15 мг, 12%) після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,09 (с, 1H), 7,53 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 7,03 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,25 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 396,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(2-фторфеніл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 65)



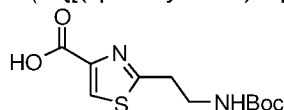
Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (80) (200 мг, 0,53 ммоль, 50% чистоти), 1-(2-фторфеніл) метанамін (66 мг, 0,53 ммоль), DIPEA (369 мкл, 2,12 ммоль) і HATU (302 мг, 0,79 ммоль) в ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (13 мг, 6%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,09 (с, 1H), 7,53 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,40 - 7,35 (м, 1H), 7,32 - 7,26 (м, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 2H), 7,15 - 7,05 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,26 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 410,2 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 4:

2-(2-{[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87)



Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(2-{[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбоксилат (1) (8 г, 26,63 ммоль) і LiOH (1,91 г, 79,90 ммоль) в суміші ТГФ/вода (200 мл/70 мл) за кімнатної температури протягом 20 годин дали вказану в заголовку сполуку (10,16

г, 99,7%) у вигляді жовтої олії.

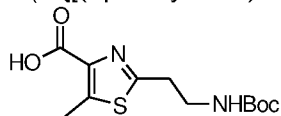
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,28 (т, J = 6,9 Гц, 2H) перекривання з сигналом розчинника, 3,10 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500МГц): δ [м.д.] = 8,24 (с, 1H), 3,46 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

5

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 294,9 [M+H]⁺

2-(2-[[Трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-5-метил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (88)



Аналогічно до загальної методики 5, метил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилат (3) (769 мг, 2,56 ммоль) і LiOH (310 мг, 13 ммоль) в суміші ТГФ/вода (20 мл/20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (681 мг, 88%) у вигляді жовтої олії.

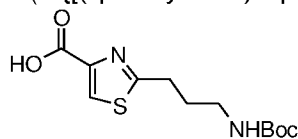
10

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 12,76 (с, 1H), 6,99 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,30 - 3,19 (м, 2H), 3,01 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 301,05 [M+H]⁺

15

2-(3-[[Трет-бутоксикарбоніл]аміно]пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (89)



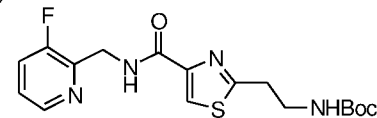
Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(3-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (4) (726 мг, 2,31 ммоль) і LiOH (166 мг, 6,93 ммоль) в ТГФ (12 мл) і вода (4 мл) дали сиру вказану в заголовку сполуку (791 мг) у вигляді жовтої олії.

20

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,13 (с, 1H), 6,91 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 3,05 - 2,93 (м, 4H), 1,83 (п, J = 7,2 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 285 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл]метил]карбамоіл)-1,3-тіазол-2-іл]етил карбамат (90)



25

Аналогічно до загальної методики 6, (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (8,03 г, 40,35 ммоль), 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (10,2 г, 26,9 ммоль), DIPEA (28,1 мл, 161,4 ммоль) і HATU (12,3 г, 32,3 ммоль) в ТГФ (300 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (13,27 г) у вигляді помаранчевої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан).

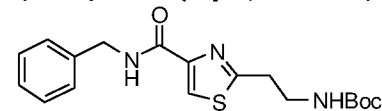
30

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,70 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,40 (дт, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,65 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,31 (т, J = 6,8 Гц, 2H), перекривання з сигналом розчинника, 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

35

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 381 [M+H]⁺

Трет-бутил N-{2-[4-(бензилкарбамоіл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (91)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (4,09 г, 15,0 ммоль), бензиламін (1,8 мл, 16,5 ммоль), DIPEA (7,9 мл, 45,1 ммоль) і HATU (8,570 г, 22,5 ммоль) в ДХМ (205 мл) дали вказану в заголовку сполуку (3,38 г, 56%, 90% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан).

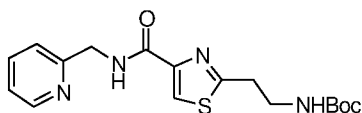
40

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,03 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 4H), 7,31 - 7,27 (м, 1H), 4,64 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,54 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,17 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

45

ВЕРХ-МС (Метод Е): [m/z]: 384 [M+Na]⁺

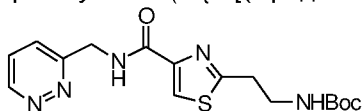
Трет-бутил N-(2-[4-[[піридин-2-ілметил]карбамоіл]-1,3-тіазол-2-іл]етил)карбамат (92)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (0,500 г, 1,836 ммоль), 1-(піридин-2-іл)метанамін (0,199 г, 1,836 ммоль), HATU (1,047 г, 2,754 ммоль) і DIPEA (0,959 мл, 5,508 ммоль) в ДХМ (25 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,905 г, кільк.) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (із застосуванням градієнта від 20% гептану :80% етилацетату до 100% етилацетату).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 363,05 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-[2-(4-{{(піридазин-3-ілметил)карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (93)

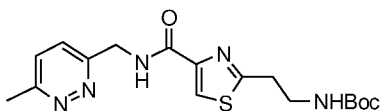


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (0,7 г, 2,57 ммоль), піридазин-3-ілметанамін (0,42 г, 3,86 ммоль), DIPEA (2,24 мл, 12,85 ммоль) і HATU (1,47 г, 3,86 ммоль) в ДМФА (15 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,919 г, 98%) у вигляді коричневої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-5% MeOH-ДХМ).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 9,21 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,41 - 8,32 (розшир.м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91 - 7,85 (розшир.м, 1H), 7,77 - 7,69 (розшир.м, 1H), 5,01 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,96 (розшир.с, 1H), 3,65 - 3,46 (м, 2H), 3,20 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 364,05 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-[2-(4-{{(6-метилпіридазин-3-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил] карбамат (94)

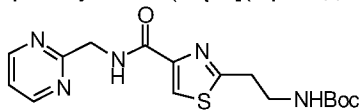


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (1,3 г, 4,15 ммоль), (6-метилпіридазин-3-іл)метанамін гідрохлорид (0,8 г, 5,01 ммоль), DIPEA (2,89 мл, 16,61 ммоль) і HATU (1,90 г, 5,01 ммоль) в ТГФ (35 мл) і ДМФА (5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,878 г, 45%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 0-15 % MeOH/EtOAc) з подальшим другим очищенням методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 70-100 % EtOAc/гептан).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,04 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,50 (кв, J = 8,6 Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 4,71 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 378,05 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-[2-(4-{{(піримідин-2-ілметил)карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил] карбамат (95)

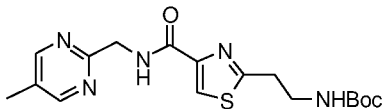


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (0,7 г, 2,57 ммоль), піримідин-2-ілметанамін (0,42 г, 3,86 ммоль), DIPEA (2,24 мл, 12,85 ммоль) і HATU (1,47 г, 3,86 ммоль) в ДМФА (15 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,545 г, 58%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-5% MeOH/ДХМ).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,83 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,46 (розшир.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,32 (псевдо т, J = 4,8 Гц, 1H), 5,01 (розшир.с, 1H), 4,97 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 3,67 - 3,56 (м, 2H), 3,26 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 364,05 $[M+H]^+$

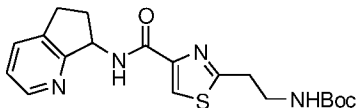
Трет-бутил N-[2-(4-{{(5-метилпіримідин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл) етил]карбамат (96)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (500 мг, 1,6 ммоль, 87% чистоти), (5-метилпіримідин-2-іл)метанамін (295 мг, 2,4 ммоль), DIPEA (1,39 мл, 7,99 ммоль) і HATU (911 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (15 мл) і ДМФА (3 мл) дали сиру указану в заголовку сполуку (600 мг, 85%, 85% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-80% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 378,10 [M+H]^+$

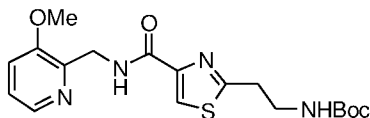
Трет-бутил N-{2-[4-((5Н,6Н,7Н-циклопента[б]піридин-7-іл)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил}карбамат (97)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (1,2 г, 4,41 ммоль), 5Н,6Н,7Н-циклопента[б]піридин-7-амін гідрохлорид (1,13 г, 6,61 ммоль), DIPEA (2,3 мл, 13,22 ммоль) і HATU (2,51 г, 6,61 ммоль) в ДМФА (24 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,53 г, 85%) у вигляді блідо-рожевого порошка після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-5% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 389,15 [M+H]^+$

Трет-бутил N-[2-(4-((3-метоксипіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил карбамат (98)

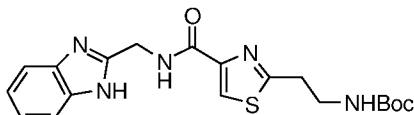


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (250 мг, 0,918 ммоль), (3-метоксипіридин-2-іл) метанамін дигідрохлорид (213 мг, 1,01 ммоль), DIPEA (0,80 мл, 4,59 ммоль) і HATU (524 мг, 1,38 ммоль) в ДХМ (15 мл) дали сиру указану в заголовку сполуку (417 мг) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 30-100% EtOAc/гептан).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,68 (с, 1Н), 8,21 (д, $J = 4,7$ Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,21 (дд, $J = 8,2, 4,7$ Гц, 1Н), 7,16 (д, $J = 8,3$ Гц, 1Н), 5,02 (с, 1Н), 4,76 (д, $J = 4,7$ Гц, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 3,63 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 3,23 (т, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 1,44 (с, 9Н).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 393,40 [M+H]^+$

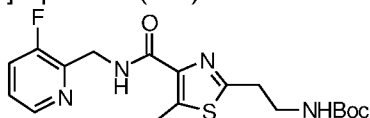
Трет-бутил N-[2-(4-((3-метоксипіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил карбамат (99)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (87) (250 мг, 0,918 ммоль), 1-(1Н-бензімідазол-2-іл)метанамін (149 мг, 1,01 ммоль), DIPEA (0,48 мл, 2,75 ммоль) і HATU (524 мг, 1,38 ммоль) в ДХМ (15 мл) дали сиру указану в заголовку сполуку (0,709 мг, кількісний вихід, 81% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 402 [M+H]^+$

Трет-бутил N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-5-метил-1,3-тіазол-2-іл]етил карбамат (100)



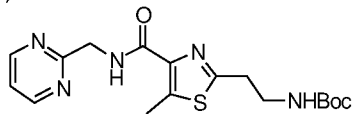
Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5-метил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (88) (680 мг, 2,37 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (615 мг, 3,09 ммоль), TEA (1,16 мл, 8,0 ммоль) і HATU (1350 мг, 3,56 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (824 мг, 85%) у вигляді жовтої олії.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,45 (м, 2Н), 7,42 (ддд, $J = 9,4, 8,3, 1,2$ Гц, 1Н), 7,30 - 7,24 (м, 1Н), 4,99 (с, 1Н), 4,83 (дд, $J = 5,2, 1,5$ Гц, 2Н), 3,59 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 3,13 (т, $J = 6,0$ Гц,

2H), 2,83 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 395,15 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-(2-{5-метил-4-[(піримідин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил) карбамат (101)

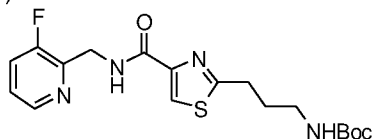


5

Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-{[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-5-метил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (88) (0,315 г, 0,912 ммоль), 1-(піримідин-2-іл)метанамін (0,119 г, 1,094 ммоль), ТГФ (7 мл), ДМФА (1 мл), DIPEA (0,318 мл, 1,824 ммоль) і НАТУ (0,416 г, 1,094 ммоль) дали вказану в заголовку сполуку (0,134 г, 27 %) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (з градієнтом 30-100 % EtOAc в гептані).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 378,10 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-[3-(4-{[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)пропіл] карбамат (102)



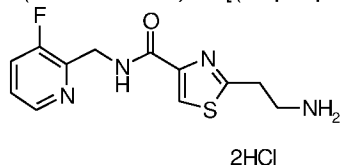
15

Аналогічно до загальної методики 6, 2-(3-{[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (89) (661 мг, 2,31 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (689 мг, 3,46 ммоль), DIPEA (2,41 мл, 13,85 ммоль) і НАТУ (1053 мг, 2,77 ммоль) в ДМФА (4 мл) і ТГФ (4 мл) дали вказану в заголовку сполуку (914 мг, 93%, 93% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан).

20

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 395,05 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103)



2HCl

25

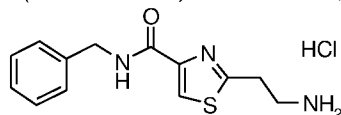
Аналогічно до загальної методики 2, 12M HCl (35,3 мл) і трет-бутил N-[2-(4-{[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (90) (13,3 г, 28,25 ммоль) в MeOH (250 мл) перемішували при 50°C протягом 3 годин. Отриману суміш випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (12,8 г) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

30

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,98 (с, 1H), 8,39 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 3H), 7,72 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,42 (дт, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,38 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,30 - 3,25 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 280,9 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-N-бензил-1,3-тіазол-4-карбоксамід гідрохлорид (104)



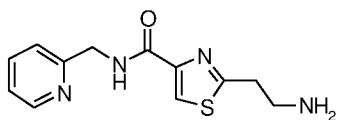
35

Аналогічно до загальної методики 2, 12M HCl (2,5 мл) і трет-бутил N-[2-(4-(бензилкарбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (91) (456 мг, 1,29 ммоль) в MeOH (4,5 мл) за кімнатної температури протягом 4 годин дали вказану в заголовку сполуку (336 мг, 100%) у вигляді бежевої твердої речовини. Отриманий продукт використовували в наступних реакціях без очищення.

40

ВЕРХ-МС (Метод Е): $[m/z]$: 261,95 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (105)

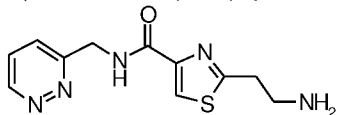


2HCl

Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(2-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (92) (0,905 г, 2,50 ммоль), 12М НСІ (4,852 мл, 58,23 ммоль) в МеОН (9 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,840 г, кільк.) у вигляді білої твердої речовини.

5 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 262,95 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (106)



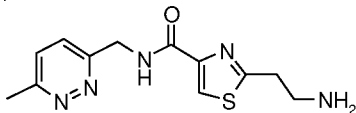
2HCl

Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(2-{4-[(піридазин-3-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (93) (0,919 г, 2,53 ммоль) і 12М НСІ (4,22 мл) в МеОН (15 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,840 г, 97%) у вигляді коричневого залишку.

¹H-ЯМР (оксид дейтерію, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,17 (дд, J = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,03 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,6, 4,9 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,45 - 3,39 (м, 2H), 3,48 - 3,43 (м, 2H).

15 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 263,95 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-N-[(6-метилпіридазин-3-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (107)



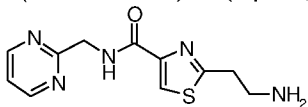
2HCl

Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(6-метилпіридазин-3-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (94) (878 мг, 1,86 ммоль) і 12М НСІ (3,10 мл) в МеОН (15 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин дали вказану в заголовку сполуку (764 мг, кільк.) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Отриманий продукт використовували в наступних реакціях без очищування.

¹H-ЯМР (МеОД, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,53 - 3,47 (м, 4H), 2,91 (с, 3H).

25 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 277,95 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (108)



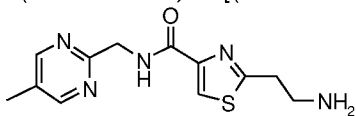
2HCl

Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(2-{4-[(піримідин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (95) (0,545 г, 1,499 ммоль) і 12М НСІ (4,22 мл) в МеОН (15 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,530 г, кільк.) у вигляді блідо-жовтої піни.

¹H-ЯМР (оксид дейтерію, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,73 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,47 (псевдо т, J = 5,1 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,51 - 3,46 (м, 2H), 3,45 - 3,41 (м, 2H).

35 ВЕРХ-МС (ESI+): $[m/z]$: 263,95 $[M+H]^+$ у вигляді вільної основи (METCR1673 Generic 2 min)

2-(2-аміноетил)-N-[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (109)



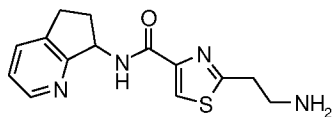
Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(4-{[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (96) (600 мг, 1,59 ммоль) і 12 М НСІ (2,65 мл) в МеОН (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку у вигляді вільної основи (283 мг, 44%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії

(елюювання в градієнті 0-10% 7 М розчин NH₃ в MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,77 – 8,70 (м, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 4,64 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,02 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 278,2 [M+H]⁺

5 2-(2-аміноетил)-N-{5H, 6H, 7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (110)

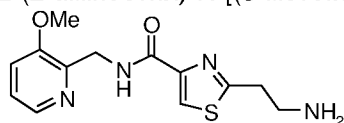


2HCl

Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в диоксані (14,45 мл, 57,8 ммоль) добавляли в крижаний розчин трет-бутил N-[2-[4-({5H, 6H, 7H-циклопента[b]піридин-7-іл}карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамату (97) (1,53 г, 3,94 ммоль) в MeOH (5 мл). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Отриману указану в заголовку сполуку (1,32 г, 93%) відділяли фільтруванням після осадження із диетилового ефіра (5 мл).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 289,05 [M+H]⁺

2-(2-аміноетил)-N-[(3-метоксипіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (111)

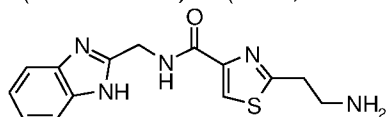


Аналогічно до загальної методики 2, 12М HCl (2,5 мл) і сирий трет-бутил N-[2-(4-[(3-метоксипіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (98) (417 мг) в MeOH (5 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (125 мг) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500МГц): δ [м.д.] = 8,59 (с, 1H), 8,15 - 8,11 (м, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,08 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,94 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,69 (с, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 292,95 [M+H]⁺

2-(2-аміноетил)-N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (112)

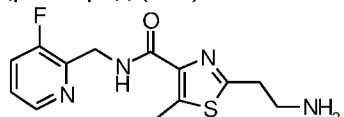


Аналогічно до загальної методики 2, 12М HCl (2,5 мл) і сирий трет-бутил N-(2-{4-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил]карбамат (99) (709 мг, 1,43 ммоль, 81% чистоти) в MeOH (5 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (111 мг, 25%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,88 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,49 (с, 2H), 7,13 (дд, J = 6,0, 3,1 Гц, 2H), 4,68 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,08 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 301,95 [M+H]⁺

35 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (113)



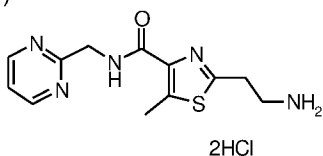
2HCl

Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-5-метил-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (100) (823 мг, 2,09 ммоль) і 12М HCl (3 мл) в MeOH (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (794 мг, кільк.) у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,87 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,40 (дт, J = 4,4, 1,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 3H), 7,73 (ддд, J = 9,9, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,43 (дт, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 4,69 - 4,60 (м, 2H), 3,32 - 3,19 (м, 4H), 2,71 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 295,05 [M+H]⁺

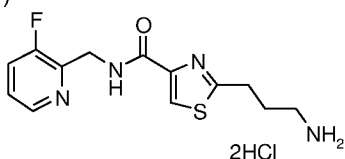
2-(2-аміноетил)-5-метил-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид
(114)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(2-{5-метил-4-[(піримідин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (101) (0,482 г, 0,795 ммоль), MeOH (6 мл) і 12М HCl (1,325 мл, 15,90 ммоль) дали вказану в заголовку сполуку (0,420 г, 99 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 277,95 $[M+H]^+$

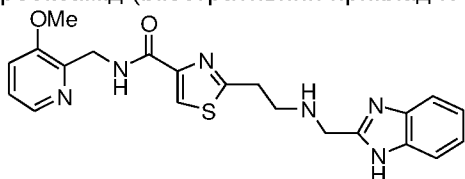
2-(3-амінопропіл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид
(115)



Аналогічно до загальної методики 2, 4М розчин HCl в диоксані (2,89 мл, 11,55 моль) і трет-бутил N-[3-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]пропіл карбамат (102) (0,91 г, 2,31 ммоль) в диоксані (6 мл) і MeOH (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,13 г, 85%, 64% чистоти) у вигляді блідо-помаранчевої олії. Отриману сполуку використовували в наступній стадії без очищування.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 295,00 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-метоксипіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 59)

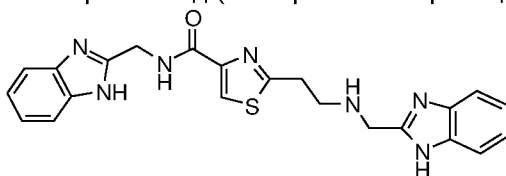


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-метоксипіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (111) (90 мг, 0,308 ммоль) і 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (49 мг, 0,339 ммоль) в ДХЕ (9 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин, з подальшим додаванням NaBH(OAc)₃ (91 мг, 0,431 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (50 мг, 38%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,58 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09 - 8,06 (м, 1H), 7,59 - 7,40 (м, 3H), 7,31 (дд, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 3,5 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,20 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): $[m/z]$: 423,2 $[M+H]^+$

N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 60)

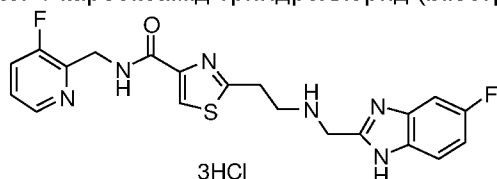


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 2-(2-аміноетил)-N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (112) (111 мг, 0,368 ммоль) і 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (59 мг, 0,405 ммоль) в ДХЕ (12 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин, з подальшим додаванням NaBH(OAc)₃ (109 мг, 0,516 ммоль) дали вказану в заголовку сполуку (15 мг, 9%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,23 (с, 2H), 8,89 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,49 (с, 4H), 7,13 (тт, J = 7,0, 3,5 Гц, 4H), 4,69 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,21 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,00 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): $[m/z]$: 430,3 $[M-H]^+$

2-(2-[(6-Фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)метил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 114)

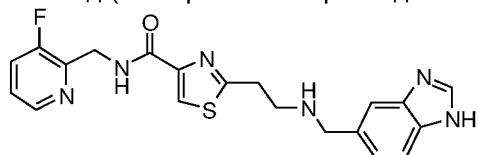


Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103) (200 мг, 0,49 ммоль), 6-фтор-1H-бензімідазол-2-карбальдегід (89 мг, 0,539 ммоль) і DIPEA (0,342 мл, 1,961 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (28 мг, 0,735 ммоль) дали вказану в заголовку сполуку (83 мг, вільну основу) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ. Отриману вільну основу і 12M HCl (1 мл) в MeOH (4 мл) перемішували за кімнатної температури, отримуючи вказану в заголовку сполуку (111 мг, 42%) після випаровування розчинника в вакуумі.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,52 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,64 (т, J = 6,1 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 429,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-5-іл)метил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 139)

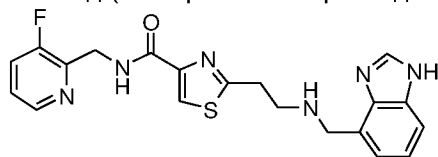


Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103) (400 мг, 0,64 ммоль, 56% чистоти), 1H-1,3-бензодіазол-5-карбальдегід (112 мг, 0,77 ммоль) і DIPEA (0,56 мл, 3,19 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (36 мг, 0,96 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (207 мг, 75,9%) у вигляді твердої речовини кремового кольору після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (КР-НН, елювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31 - 8,29 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,64 - 7,53 (м, 3H), 7,37 - 7,33 (м, 1H), 7,29 (дд, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 4,79 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,28 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 6,9 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 411,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-4-іл)метил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 140)

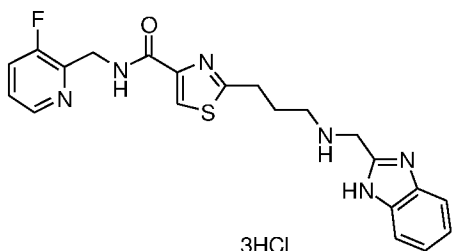


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103) (400 мг, 0,64 ммоль, 56,3% чистоти), 1H-1,3-бензодіазол-4-карбальдегід (112 мг, 0,77 ммоль) і DIPEA (0,56 мл, 3,19 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (36 мг, 0,96 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (255 мг, 96,4%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (КР-НН, елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,41 (с, 1H), 8,65 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,39 - 8,36 (м, 1H), 8,17 (розшир.с, 1H), 8,12 (розшир.с, 1H), 7,72 - 7,67 (м, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 1H), 7,22 - 7,08 (м, 2H), 4,66 (дд, J = 5,7, 1,4 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,18 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,97 - 2,87 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 411,2 [M+H]⁺

2-{3-[(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)метил]аміно}пропіл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 134)



Аналогічно до загальної методики 3, 2-(3-амінопропіл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (115) (150 мг, 0,261 ммоль, 64% чистоти), 1Н-бензімідазол-2-карбальдегід (46 мг, 0,314 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,05 ммоль) в MeOH (2 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (15 мг, 0,39 ммоль) дали вільну основу сполуки (53 мг, 48%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,66 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,70 (ддд, J = 10,0, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,61 - 7,27 (м, 2H), 7,11 (дд, J = 6,0, 3,1 Гц, 2H), 4,65 (дд, J = 5,5, 1,4 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,09 (т, 2H), 2,64 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,92 (м, 2H).

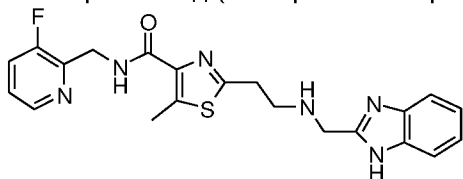
ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 425,2 [M+H]⁺

Отриману вільну основу (35 мг, 0,082 ммоль) і 12М HCl (20 мкл, 0,247 ммоль) перемішували в MeOH (2 мл) за кімнатної температури, отримуючи указану в заголовку сполуку (44 мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини після випаровування розчинника в вакуумі.

¹H-ЯМР (D₂O, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,50 (дд, J = 5,4, 1,2 Гц, 1H), 8,19 - 8,12 (м, 2H), 7,89 - 7,78 (м, 3H), 7,66 (дт, J = 6,3, 3,3 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,85 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 3,46 - 3,39 (м, 2H), 3,26 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,33 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 425,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 164)

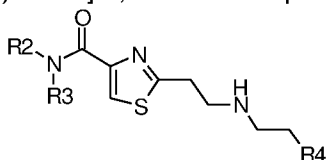


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (113) (274 мг, 0,75 ммоль), 1Н-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (109 мг, 0,75 ммоль), DIPEA (0,45 мл, 2,61 ммоль) і безводний MgSO₄ (200 мг) в MeOH (10 мл) і ДХМ (10 мл) за кімнатної температури протягом 20 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (60 мг, 1,48 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (140 мг, 44%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищення методом препаративної ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,59 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,36 (дт, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J = 9,9, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,40 (дт, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,13 (п, J = 6,6 Гц, 2H), 4,65 - 4,59 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,10 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,94 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 425,2 [M+H]⁺

Загальна методика 7: 2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 94)



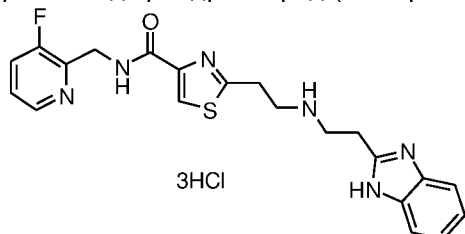
2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103) (2,0 г, 3,96 ммоль) добавляли в розчин 2-(2-хлоретил)-1H-1,3-бензодіазолу гідрохлориду (1,12 г, 5,15 ммоль) і DIPEA (10,6 мл, 59,45 ммоль) в ДМФА (60 мл). Реакційну суміш перемішували при 30°C протягом 6 днів (хід реакції відслідковували методом LCMS). Отриману суміш випаровували у вакуумі і отриманий залишок нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагували сумішю 4:1 CHCl₃/ПС (4 × 100 мл) і об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Отриманий сирий залишок

очищували методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 60-100% EtOAc/гептан, потім 0-20% MeOH/EtOAc) потім нейтральної обернено-фазової колонкової хроматографії (елюювання в градієнті 0-60% MeCN/вода), отримуючи указану в заголовку сполуку (0,173 г, 10%) у вигляді жовтої олії.

5 ¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,57 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 7,45 - 7,40 (м, 2H), 7,36 (дд, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,26 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,15 - 3,07 (м, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 425,1 [M+H]⁺

10 2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 94— HCl сіль)

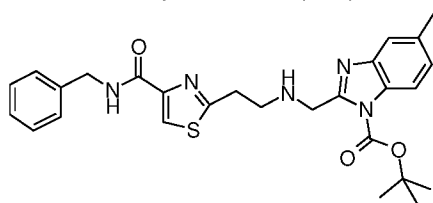


4М розчин HCl в 1,4-диоксані (2,38 мл, 9,82 ммоль) добавляли в розчин 2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксаміду (ілюстративний приклад № 94) (1,30 г, 2,98 ммоль) в MeOH (15 мл), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Отриману суміш випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (1,16 г, 70%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

15 ¹H-ЯМР (метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,79 (дт, J = 6,9, 3,4 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 6,2, 3,1 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,82 (с, 4H), 3,75 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,61 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 425,1 [M+H]⁺

Трет-бутил 2-([2-4-(бензилкарбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]аміно)метил]-5-метил-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (116)

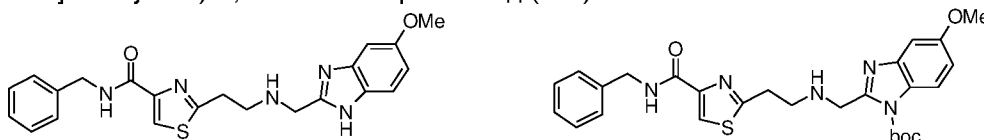


25 В розчин 2-(2-аміноетил)-N-бензил-1,3-тіазол-4-карбоксаміду (104) (186 мг, 0,71 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (0,138 мл, 1 ммоль), потім добавляли трет-бутил 2-(хлорметил)-5-метил-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (F) (200 мг, 0,71 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90°C. Після завершення (LCMS), отриману суміш випаровували у вакуумі. Залишок очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання сумішю ДХМ/MeOH, 95:5) у вигляді жовтої олії (85 мг, 24%).

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ [м.д.] = 7,95 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 24,4, 4,2 Гц, 6H), 7,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,74 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,20 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод I): [m/z]: 506,6 [M+H]⁺

35 Трет-бутил 2-([2-4-(бензилкарбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]аміно)метил]-5-метокси-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат(117) і N-бензил-2-(2-([5-метокси-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)метил]аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (118)

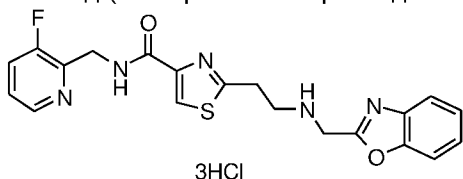


40 Аналогічно до загальної методики 7, 2-(2-аміноетил)-N-бензил-1,3-тіазол-4-карбоксамід (104) (0,4 г, 2 ммоль), трет-бутил 2-(хлорметил)-5-метокси-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (F) (0,45 г, 2 ммоль), DIPEA (0,4 г, 3 ммоль) і NaI (0,23 г, 2 ммоль) в MeCN (30 мл) в атмосфері аргону при 90°C протягом 18 годин дали суміш червоної твердої речовини (продукт із знятою бос-групою, 350 мг, 27%) і очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (133 мг, 21%)

після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті ДХМ/MeOH 5-7%).

ВЕРХ-МС (Метод І): $[m/z]$: 522,6 $[M+H]^+$ і 422,6 $[M+H]^+$

2-{2-[(1,3-бензоксазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 115)

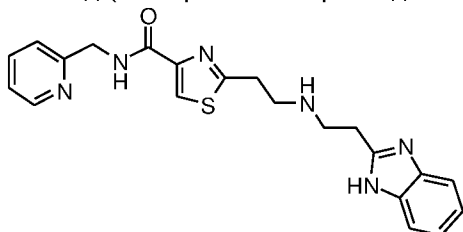


Аналогічно до загальної методики 7, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103) (300 мг, 0,735 ммоль), 2-(хлорметил)-1,3-бензоксазол (160 мг, 0,956 ммоль), DIPEA (1,922 мл, 11,03 ммоль) і ДМФА (15 мл) при 30°C протягом 24 годин дали вказану в заголовку сполуку (102 мг, 34%) у вигляді жовтої олії після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,66 - 7,62 (м, 1H), 7,60 - 7,54 (м, 2H), 7,39 - 7,32 (м, 3H), 4,77 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,27 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,18 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 412,1 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 58)

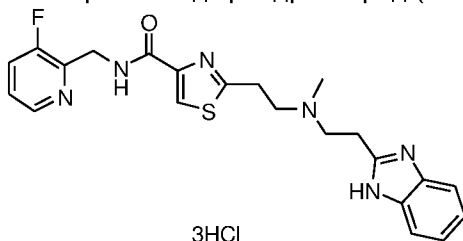


Аналогічно до загальної методики 7, 2-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (105) (240 мг, 0,72 ммоль), 2-(2-хлоретил)-1H-1,3-бензодіазол (259 мг, 1,43 ммоль) і DIPEA (2,17 мл, 12,53 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (64 мг, 22%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ, потім 0,8 M розчин аміаку в MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,87 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,74 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,33 - 7,21 (м, 2H), 7,10 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,15 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,02 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,90 - 2,96 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод г): $[m/z]$: 407,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил](метил)аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 112)



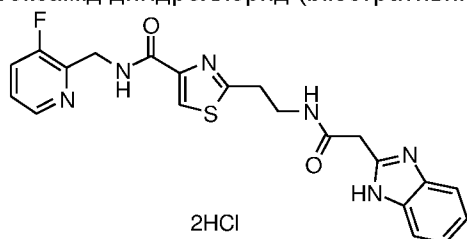
2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 94) (114 мг, 0,205 ммоль), Et₃N (0,143 мл, 1,025 ммоль) і ДМФА (1 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Добавляли MeI (0,059 мл, 0,949 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 140 годин. Добавляли воду (10 мл) і розчинник випаровували у вакуумі. Сирий продукт очищували методом основної преп-ВЕРХ, отримуючи вільну основу (18 мг). Добавляли MeOH (2 мл) і 4M розчин HCl в диоксані (0,05 мл, 0,205 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку (24 мг, 21%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 - 8,39 (розшир.м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,02 - 7,84

(розшир.м, 1H), 7,82 - 7,76 (м, 2H), 7,67 - 7,54 (м, 3H), 4,84 (с, 2H, перекривання з піком води), 3,99 - 3,84 (м, 6H), 3,71 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,16 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 439,1 [M+H]⁺

2-{2-[2-(1H-1, 3-бензодіазол-2-іл)ацетамідо]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (ілюстративний приклад № 113)

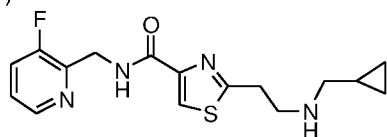


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103) (150 мг, 0,368 ммоль), 2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)оцтова кислота (114 мг, 0,552 ммоль), DIPEA (0,384 мл, 2,206 ммоль) і HATU (210 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (20 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин дали цільову сполуку у вигляді вільної основи (73 мг) після очищення методом основної преп-ВЕРХ. Отриману вільну основу і 12М розчин HCl (2 мл) в MeOH (6 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (97 мг, 51%) у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,60 (дд, J = 5,5, 1,2 Гц, 1H), 8,32 (тд, J = 8,9, 1,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 - 7,90 (м, 1H), 7,81 - 7,75 (м, 2H), 7,63 - 7,58 (м, 2H), 4,93 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,76 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,32 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 439,1 [M+H]⁺

2-{2-[(Циклопропілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4 карбоксамід (119)

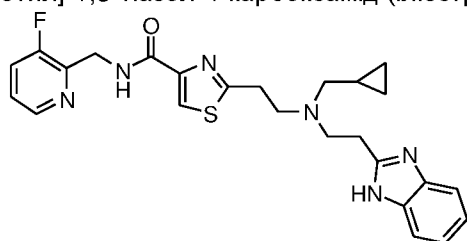


Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103) (56% чистоти, 500 мг, 0,793 ммоль), циклопропанкарбальдегід (67 мг, 0,951 ммоль) і DIPEA (0,552 мл, 3,17 ммоль) в MeOH (7 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, після додавання NaBH₄ (45 мг, 1,19 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (149 мг, 51%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,65 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,39 (дт, J = 4,5, 1,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дт, J = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,92 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,43 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 1,92 (с, 1H), 0,93 - 0,81 (м, 1H), 0,43 - 0,35 (м, 2H), 0,13 - 0,06 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод F): [m/z]: 335,8 [M+H]⁺

2-(2-{2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил}(циклопропілметил)аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 148)



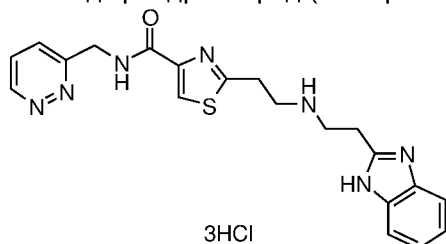
Аналогічно до загальної методики 7, 2-{2-[(циклопропілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (119) (149 мг, 0,45 ммоль), 2-(2-хлоретил)-1H-1,3-бензодіазол гідрохлорид (116 мг, 0,53 ммоль) і DIPEA (0,4 мл, 2,23 ммоль) при 30°C протягом 32 годин дали вказану в заголовку сполуку (5 мг, 2%) у вигляді жовтої олії після очищення методом основної преп-ВЕРХ і потім методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-10% MeOH в ДХМ, потім 0-10% 7 М розчин аміаку в MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H),

7,66 - 7,54 (м, 1H), 7,49 - 7,33 (м, 3H), 7,10 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 4,75 (дд, J = 5,3, 1,5 Гц, 2H), 3,33 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,30 - 3,11 (м, 6H), 2,67 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 1,10 - 0,94 (м, 1H), 0,60 - 0,43 (м, 2H), 0,26 - 0,22 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): $[m/z]$: 479,2 $[M+H]^+$

- 5 2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 122)



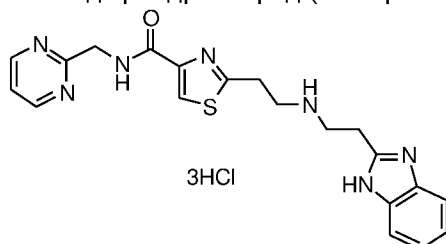
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 7, 2-(2-аміноетил)-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (106) (409 мг, 1,22 ммоль), 2-(2-хлоретил)-1H-1,3-бензодіазол гідрохлорид (316,9 мг, 1,46 ммоль) і DIPEA (3,18 мл, 0,02 моль) в ДМФА (5 мл) за кімнатної температури протягом 5 днів дали продукт у формі вільної основи після очищення методом колонкової флеш-хроматографії з елюванням в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ, з подальшим очищенням методом основної преп-ВЕРХ.

Отриманий продукт у формі вільної основи знову розчиняли в MeOH (5 мл) і добавляли 12 M HCl (1 мл) на 1 годину, отримуючи указану в заголовку сполуку (132 мг, 21%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

1H-ЯМР (Метанол-d4, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,52 (дд, J = 5,2, 1,2 Гц, 1H), 8,59 (дд, J = 8,7, 1,2 Гц, 1H), 8,46 (дд, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,83 (дд, J = 6,2, 3,1 Гц, 2H), 7,65 (тд, J = 6,2, 5,5, 2,2 Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 3,90 - 3,82 (м, J = 4,2 Гц, 4H), 3,79 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,64 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]$: 408,2 $[M+H]^+$

2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 129)



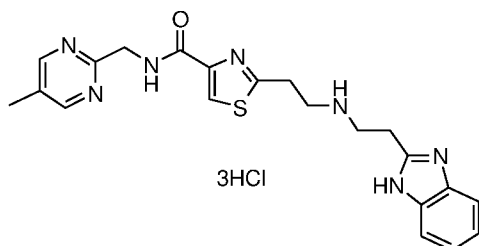
Аналогічно до загальної методики 7, 2-(2-аміноетил)-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (108) (300 мг, 0,89 ммоль), 2-(2-хлоретил)-1H-1,3-бензодіазол гідрохлорид (193,7 мг, 0,89 ммоль) і DIPEA (3,11 мл, 17,8 ммоль) в ДМФА (10 мл) за кімнатної температури протягом 9 днів дали продукт у формі вільної основи після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ), з подальшим очищенням методом основної преп-ВЕРХ.

Отриманий продукт у формі вільної основи знову розчиняли в MeOH (5 мл) і добавляли 12M HCl на 30 хвилин, отримуючи указану в заголовку сполуку (26 мг, 6%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

1H-ЯМР (D2O, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,66 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,67 (дт, J = 6,7, 3,4 Гц, 2H), 7,53 (тд, J = 6,2, 5,5, 2,1 Гц, 2H), 7,40 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,76 - 3,65 (м, 6H), 3,54 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод Е): $[m/z]$: 408,1 $[M+H]^+$

Загальна методика 8: 2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 155)

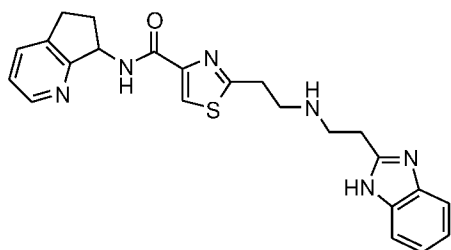


DBU (15,37 мкл, 0,1 ммоль) добавляли в суспензію 2-(2-аміноетил)-N-[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксаміду дигідрохлориду (109) (36 мг, 0,1 ммоль) в MeCN (3 мл). Добавляли N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (19 мг, 0,1 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли додаванням EtOAc (5 мл) і промивали 10%-ним розчином NaHCO₃ (5 мл), водою (5 мл), насиченим розчином хлориду натрію (5 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи сирий проміжний продукт, який потім реагував з порошком заліза (3 мг, 0,05 ммоль) в AcOH (3 мл) при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл), потім підлужували повільним додаванням 10М водного розчину NaOH. Отриману суміш потім ще розбавляли водою (10 мл) і екстрагували сумішшю 4:1 хлороформ/ІПС (4 × 30 мл). Об'єднані органічні шари розділяли, висушували (MgSO₄) і випаровували у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищували методом основної преп-ВЕРХ, отримуючи указану в заголовку сполуку (8 мг, 67%) у вигляді безбарвної плівки.

¹H-ЯМР (ацетон-d₆, 500МГц): δ [м.д.] = 8,58 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,14 - 7,05 (м, 2H), 4,72 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,24 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,13 (м, 4H), 3,07 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 422,0 [M+H]⁺

N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-2-[2-({2-[(2-нітрофеніл)карбамоїл]етил} аміно)етил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 158)

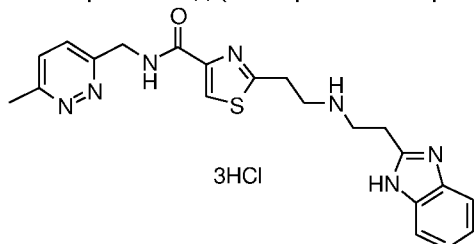


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (110) (660 мг, 1,83 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (344 мг, 1,79 ммоль) і DBU (0,8 мл, 5,37 ммоль) в MeCN (8 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (180 мг, 3,22 ммоль) в AcOH (10 мл), даючи указану в заголовку сполуку (176 мг, 25%) у вигляді блідо-жовтої піни після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 5-10% 3 М розчин аміаку в MeOH/ДХМ), з подальшою основною преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,27 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (розшир.с, 1H), 7,43 (розшир.с, 2H), 7,37 - 7,32 (м, 1H), 7,19 (дт, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,15 - 7,11 (м, 2H), 4,73 (дд, J = 5,0, 1,3 Гц, 2H), 3,18 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,17 - 3,08 (м, 4H), 3,04 (т, J = 6,2 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 433,2 [M+H]⁺

2-(2-{{2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил}аміно}етил)-N-[(6-метилпіридазин-3-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 174)



Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(6-метилпіридазин-3-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (107) (382 мг, 0,932 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (161 мг, 0,839 ммоль) і DBU (0,300 мл, 2,01 ммоль) в MeCN (15 мл) за кімнатної

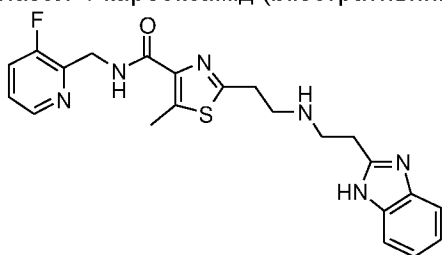
температури протягом 2 годин дали цільовий інтермедіат Міхаеля (163 мг, 31%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (0-3% MeOH/ДХМ), з подальшим другим очищенням на силікагельовій колонці Isolute з градієнтом 0-2% 7M NH₃/MeOH в ДХМ.

5 Інтермедіат Міхаеля (163 мг, 0,288 ммоль) реагував з порошком заліза (32 мг) в AcOH (3 мл) при 80°C протягом 1 години, даючи указану в заголовку сполуку (15 мг, 12%) у вигляді бежевої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою хроматографією на кр-NH силікагелі.

1H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,00 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,52 - 7,42 (м, 4H), 7,13 - 7,09 (м, 2H), 4,70 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,15 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,04 - 3,00 (м, 2H), 3,00 - 2,94 (м, 4H), 2,59 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 422,2 [M+H]⁺

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 165)

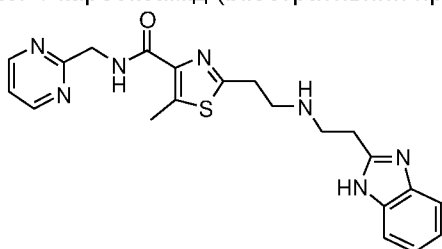


15 Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (113) (528 мг, 1,44 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (276 мг, 1,44 ммоль) і DBU (0,64 мл, 0 моль) в MeCN (20 мл) за кімнатної температури протягом 16 дали сирий інтермедіат Міхаеля (50%, 697 мг, 0,72 ммоль) який потім реагував з порошком заліза (40 мг) в AcOH (4 мл) при 80°C протягом 1,5 годин, даючи указану в заголовку сполуку (99 мг, 32%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії з елююванням 2-40% MeOH в ДХМ, з подальшою преп-ВЕРХ.

25 1H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,57 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,3, 1,3 Гц, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 1H), 7,45 (дд, J = 5,7, 3,2 Гц, 2H), 7,40 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,13 - 7,08 (м, 2H), 4,61 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,06 (кв, J = 6,3 Гц, 4H), 2,97 (кв, J = 6,7 Гц, 4H), 2,60 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 439,2 [M+H]⁺

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-5-метил-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 188)



30 Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-5-метил-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (114) (315 мг, 0,594 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (114 мг, 0,594 ммоль) і DBU (0,266 мл, 1,781 ммоль) в MeCN (12 мл) за кімнатної температури протягом 3 годин дали цільовий інтермедіат Міхаеля (142 мг, 42%) у вигляді жовтої олії після очищення із застосуванням силікагельової колонки Isolute при елююванні в градієнті 0-6% MeOH в ДХМ.

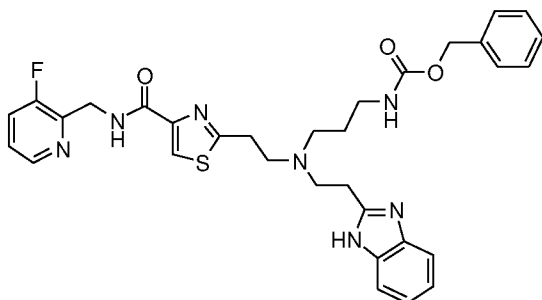
35 Інтермедіат Міхаеля (142 мг, 0,248 ммоль) реагував з порошком заліза (42 мг) в AcOH (3 мл) при 80°C протягом 1,5 годин, даючи указану в заголовку сполуку (7 мг, 7%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшим очищенням на силікагельовій колонці Isolute при елююванні в градієнті 0-8% MeOH в ДХМ.

40 1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,72 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 7,43 (дт, J = 6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,35 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 7,19 (дт, J = 6,0, 3,4 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,24 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,22 - 3,17 (м, 4H), 3,15 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 422,2 [M+H]⁺

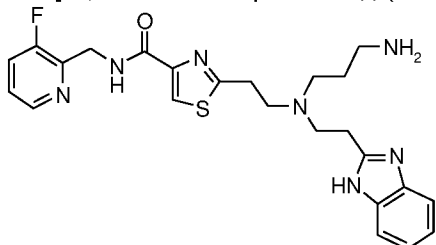
45 Бензил N-(3-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил][2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-

1,3-тіазол-2-іл)етил]аміно}пропіл)карбамат (ілюстративний приклад № 179)



Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно} етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 94— вільну основу) (166 мг, 0,391 ммоль), бензил (3-оксопропіл) карбамат (97 мг, 0,469 ммоль) і DIPEA (0,12 мл, 0,587 ммоль) в MeOH (1 мл) за кімнатної температури протягом 1 години, після додавання NaBH_4 (22 мг, 0,587 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (94 мг, 39%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-5% MeOH/ ДХМ).

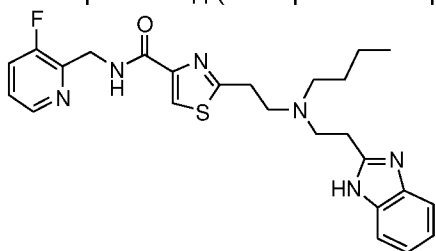
ВЕРХ-МС (Метод F): $[m/z]$: 616,2 $[M+H]^+$
2-{2-[(3-амінопропіл)[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 163)



Розчин бензил N-(3-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил][2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]аміно}пропіл)карбамату (ілюстративний приклад № 179) (45 мг, 0,073 ммоль) в AcOH/HBr (1:1, 1 мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі. Очистка методом основної преп-ВЕРХ дала вказану в заголовку сполуку (16 мг, 45%) у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (Метанол- d_4 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,63 - 7,52 (м, 1H), 7,44 (дт, J = 6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,35 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,17 (дт, J = 6,0, 3,3 Гц, 2H), 4,75 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 3,20 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,04 (с, 4H), 2,98 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,65 (м, 4H), 1,67 (м, 2H).

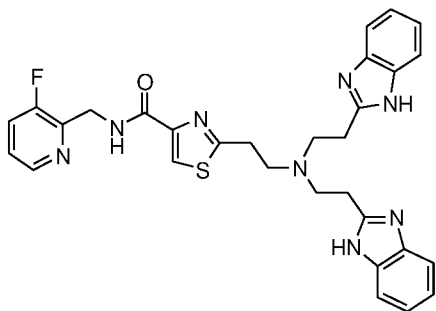
ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 482,2 $[M+H]^+$
2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил](бутил)аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 157)



Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно} етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 94— вільна основа) (60 мг, 0,141 ммоль), бутаналь (12 мг, 0,174 ммоль) і DIPEA (98 мкл, 0,56 ммоль) в MeOH (1 мл) за кімнатної температури протягом 1 години, після додавання NaBH_4 (8 мг, 0,21 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (50 мг, 73%) у вигляді жовтої олії після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 12,13 (с, 1H), 8,66 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (ддд, J = 9,9, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,32 (м, 3H), 7,17 - 7,01 (м, 2H), 4,65 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 3,17 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,96 (м, 4H), 2,88 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,58 - 2,51 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,23 (м, 2H), 0,83 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

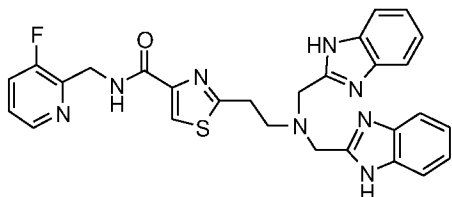
ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 481,3 $[M+H]^+$
 2-(2-{бис[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 152)



5 Аналогічно до загальної методики 7, 2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно) етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 94— вільна основа) (400 мг, 1,13 ммоль), 2-(2-хлоретил)-1H-1,3-бензодіазол гідрохлорид (492 мг, 2,27 ммоль) і DIPEA (3,03 мл, 17 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 30°C протягом 3 днів дали вказану в заголовку сполуку (10 мг, 1,5%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ, потім 0-10% 7н. розчин аміаку в MeOH/ДХМ) і другої основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,28 (с, 1H), 8,66 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (ддд, J = 10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,61 - 7,46 (м, 3H), 7,39 (д.кв., J = 8,6, 4,2 Гц, 2H), 7,23 - 7,04 (м, 4H), 4,77 - 4,52 (м, 4H), 3,27 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,15 - 3,04 (м, 2H), 3,02 - 2,90 (м, 4H), 2,87 (т, J = 6,7 Гц, 2H).

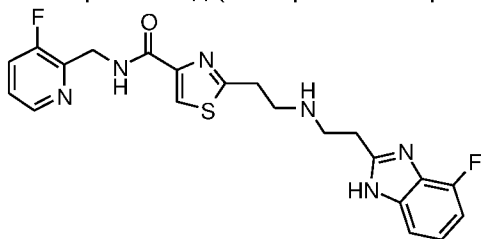
ВЕРХ-МС (Метод B): $[m/z]$: 569,3 $[M+H]^+$
 2-{2-[бис(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 166)



20 Аналогічно до загальної методики 7, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 40) (110 мг, 0,268 ммоль), 2-(хлорметил)-1H-1,3-бензодіазол (45 мг, 0,268 ммоль), DIPEA (0,467 мл, 2,68 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 45°C протягом 3 годин, і потім при 55°C протягом 1 години, дали вказану в заголовку сполуку (10 мг, 7%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ, потім 0-10% 7н. розчин аміаку в MeOH/ДХМ).

1H-ЯМР (Ацетон-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 11,99 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,33 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,71 - 7,55 (м, 3H), 7,51 (с, 2H), 7,37 (дт, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 5,7 Гц, 4H), 4,80 - 4,70 (м, 2H), 4,17 (с, 4H), 3,37 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,20 (т, J = 6,9 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод B): $[m/z]$: 541,3 $[M+H]^+$
 2-(2-{[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 243)



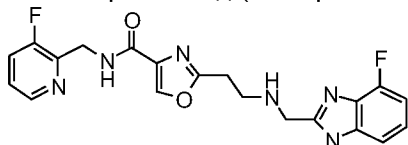
35 Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103) (662 мг, 1,87 ммоль), N-(3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (G) (394 мг, 1,87 ммоль) і DBU (924 мкл, 6,18 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (286 мг, 5,12 ммоль) в AcOH (15 мл),

даючи указану в заголовку сполуку (203 мг, 34%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,66 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,39 (дт, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,70 (ддд, J = 10,0, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,40 (дт, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (тд, J = 8,0, 4,9 Гц, 1H), 6,92 (дд, J = 11,1, 8,0 Гц, 1H), 4,68 - 4,62 (м, 2H), 3,16 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,05 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,99 (т, J = 6,6 Гц, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 443,2 [M+H]⁺

2-(2-[(4-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)метил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 253)

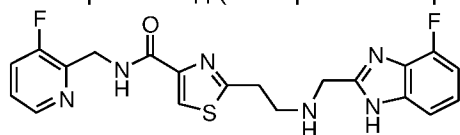


Аналогічно до загальної методики 7, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (100 мг, 0,3 ммоль), 2-(хлорметил)-7-фтор-1H-1,3-бензодіазол гідрохлорид (66 мг, 0,3 ммоль) і DIPEA (258 мкл, 1,48 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемішували при 40°C протягом 73 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (23 мг, 18%) у вигляді коричневої скловидної твердої речовини після очищування на оберненофазовій колонці Biotage (A = вода/0,1% NH₃; B = MeCN/0,1% NH₃; елюювання в градієнті 10% A/B для 2 об'ємів колонки, 10% - 30% A/B для 4 об'ємів колонки, 30% - 60% A/B для 10 об'ємів колонки, і 60% - 100% для 5 об'ємів колонки).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,49 (розшир.с, 1H), 8,54 - 8,47 (м, 2H), 8,39 - 8,34 (м, 1H), 7,73 - 7,65 (м, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 1H), 7,15 - 7,06 (м, 1H), 6,92 (т, 1H), 4,63 - 4,57 (м, 2H), 3,99 - 3,91 (м, 2H), 3,02 - 2,94 (м, 4H), 2,63 (розшир.с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 413,2 [M+H]⁺

2-(2-[(4-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)метил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 274)



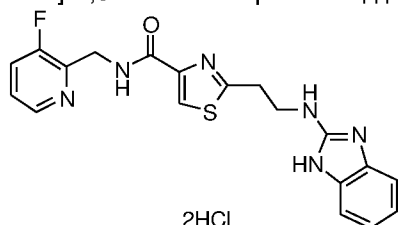
Аналогічно до загальної методики 7, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (103) (200 мг, 0,57 ммоль), 2-(хлорметил)-7-фтор-1H-1,3-бензодіазол гідрохлорид (125 мг, 0,57 ммоль) і DIPEA (493 мкл, 2,83 ммоль) в ДМФА (5,5 мл) нагрівали при 40°C протягом 18 годин, перемішували за кімнатної температури протягом 2 днів і потім нагрівали при 40°C протягом 4 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (7 мг, 3%) у вигляді коричневої скловидної твердої речовини після очищування методом оберненофазової хроматографії [елюювання в градієнті 10-100% (вода+0,1% аміак)/(MeCN+0,1% аміак)].

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,50 (с, 1H), 8,70 - 8,61 (м, 1H), 8,39 - 8,32 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 1H), 7,34 - 7,25 (м, 1H), 7,15 - 7,08 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 4,68 - 4,62 (м, 2H), 4,00 - 3,94 (м, 2H), 3,22 - 3,15 (м, 2H), 3,01 - 2,93 (м, 2H), 2,71 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 429,1 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 6:

Загальна методика 9: 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (ілюстративний приклад № 121)



Розчин

2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксаміду дигідрохлориду (103) (1,65 г, 2,62 ммоль, 56% чистоти), 2-хлор-1H-бензімідазолу (0,1 г, 0,66 ммоль) і DIPEA (0,571 мл, 3,277 ммоль) в н-бутанолі (3 мл) і MeOH (0,1 мл) нагрівали при 150°C в мікрохвильовій печі протягом 2,5 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃, розбавляли водою (20 мл) і екстрагували

сумішю 4:1 хлороформ/ІПС (4 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Отриманий залишок очищували методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 0-10% MeOH/EtOAc) з подальшою основною преп-ВЕРХ. Отриманий залишок розчиняли в MeOH (4 мл) і добавляли 12M HCl (1

мл) на 2 години. Випаровування в вакуумі дало указану в заголовку сполуку (0,131 г, 43%) у вигляді білої твердої речовини.

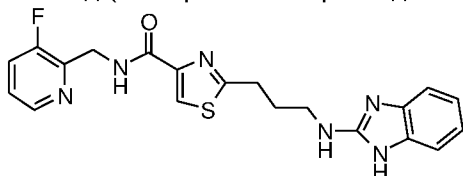
1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,60 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,31 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 8,19

(с, 1H), 7,93 (бр, J = 3,8 Гц, 1H), 7,38 (дт, J = 7,1, 3,5 Гц, 2H), 7,28 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 4,93 (с,

2H), 3,99 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,49 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 397,1 [M+H]⁺

2-{3-[(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)аміно]пропіл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 135)



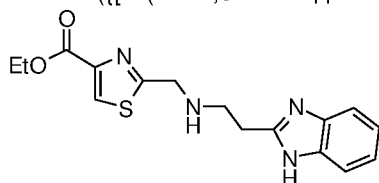
Аналогічно до загальної методики 9, 2-(3-амінопропіл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (115) (173 мг, 0,472 ммоль), 2-хлор-1H-бензімідазол (60 мг, 0,393 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,18 ммоль), n-BuOH (2 мл) і ДМФА (0,5 мл) при 150°C в мікрохвильовій печі протягом 1 години дали вказану в заголовку сполуку (26 мг, 16%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,74 (с, 1H), 8,68 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,70 (ддд, J = 10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,40 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 14,8, 7,6 Гц, 2H), 6,96 - 6,75 (м, 2H), 6,67 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,39 (кв, J = 6,7 Гц, 2H), 3,18 - 3,07 (м, 2H), 2,07 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 411,2 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 7:

Етил 2-({[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}метил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (120)



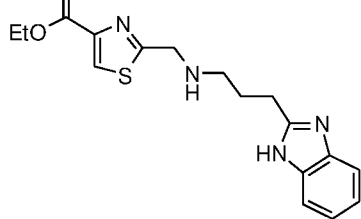
Аналогічно до загальної методики 3, 2-(1H-бензімідазол-2-іл)етанамін дигідрохлорид (379 мг, 1,62 ммоль), етил 2-форміл-1,3-тіазол-4-карбоксилат (300 мг, 1,62 ммоль), DIPEA (1,13 мл, 6,48 ммоль) і MgSO₄ (100 мг) в ДХМ (10 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (92 мг, 2,43 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (201 мг, 35%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 0-15% MeOH/EtOAc).

1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,16 - 7,07 (м, 2H), 4,28 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 4,05 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,99

(т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,52 (с, 2H), 1,29 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 331,0 [M+H]⁺

Етил 2-({[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]аміно}метил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (121)



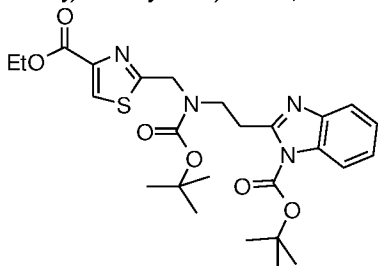
Аналогічно до загальної методики 3, 3-(1H-бензімідазол-2-іл)пропан-1-амін (568 мг, 3,24 ммоль), етил 2-форміл-1,3-тіазол-4-карбоксилат (600 мг, 3,24 ммоль), DIPEA (2,26 мл, 12,96 ммоль) і MgSO₄ (300 мг) в ДХМ (20 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (184 мг, 4,86 ммоль), дали указану в заголовку сполуку (570 мг, 31%, 62% чистоти) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом колонкової

флеш-хроматографії (кр-NH, елюювання в градієнті 0-10% MeOH/EtOAc).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,50 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,05 (м, 2H), 4,28 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,99 (м, 2H), 2,87 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,94 (кв, J = 7,3 Гц, 2H), 1,29 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

5 ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 345,00 [M+H]⁺

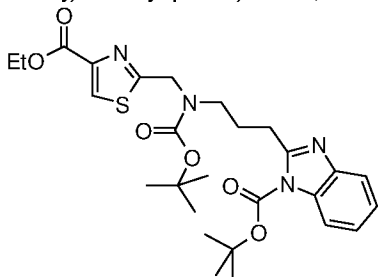
Трет-бутил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)({[4-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]метил})аміно)етил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (122)



10 Аналогічно до загальної методики 4, етил 2-((2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил)аміно)метил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (120) (201 мг, 0,608 ммоль), Вос₂O (146 мг, 0,669 ммоль) і TEA (0,08 мл, 0,608 ммоль) в ТГФ (10 мл) за кімнатної температури протягом 20 годин дали вказану в заголовку сполуку (345 мг, 94%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 40-100% EtOAc/гептан).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 531,15 [M+H]⁺

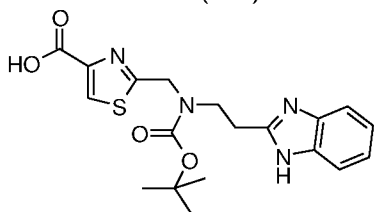
15 Трет-бутил 2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)({[4-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]метил})аміно)пропіл)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (123)



20 Аналогічно до загальної методики 4, етил 2-((3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл)аміно)метил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (121) (0,570 г, 1,018 ммоль, 62% чистоти), Вос₂O (1,56 г, 7,124 ммоль) і TEA (0,671 мл, 5,089 ммоль) в ТГФ (40 мл) за кімнатної температури реагували протягом 72 годин, потім добавляли Вос₂O (0,444 г, 2,036 ммоль) на 4 години і потім ще Вос₂O (0,444 г, 2,036 ммоль) ще на 16 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (1,162 г, 48% чистоти, кільк.) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-60% EtOAc/гептан).

25 ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 545,15 [M+H]⁺

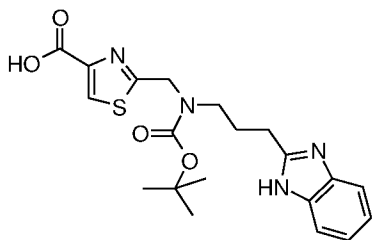
2-((2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил)аміно)метил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (124)



30 Аналогічно до загальної методики 5, трет-бутил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)({[4-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]метил})аміно)етил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (122) (385 мг, 0,73 ммоль) і LiOH (87 мг, 3,63 ммоль) в суміші ТГФ/вода (25 мл/5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (350 мг, 99%, 83% чистоти) у вигляді білої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 403,00 [M+H]⁺

35 2-((3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл)аміно)метил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (125)

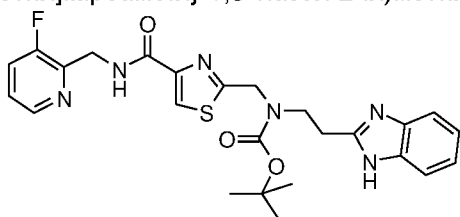


Аналогічно до загальної методики 5, трет-бутил 2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (123) (1,16 г, 1,02 ммоль, 48% чистоти) і LiOH (122 мг, 5,09 ммоль) в суміші ТГФ/вода (20 мл/5 мл) дали сиру указану в заголовку сполуку (811 мг, 52% чистоти) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,39 (с, 1H), 7,65 (розшир.с, 2H), 7,37 (розшир.с, 2H), 4,68 (розшир.с, 2H), 3,38 (розшир.с, 2H), 3,00 (розшир.с, 2H), 2,08 (розшир.с, 2H), 1,34 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 417,05 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-N-[(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)метил]карбамат (126)

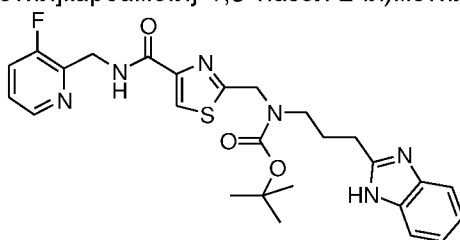


Аналогічно до загальної методики 6, 2-((2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил)[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (124) (175 мг, 0,36 ммоль, 83% чистоти), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (108 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) і НАТУ (206 мг, 0,54 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали вказану в заголовку сполуку (81 мг, 44%) у вигляді безбарвної твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,24 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46 - 7,37 (м, 2H), 7,11 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,66 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,20 - 3,05 (м, 2H), 1,30 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 511,10 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]-N-[(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)метил]карбамат (127)

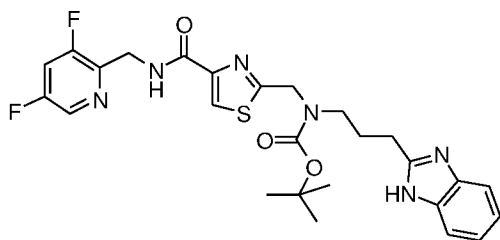


Аналогічно до загальної методики 6, 2-((3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл)[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (125) (406 мг, 0,51 ммоль, 52% чистоти), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (152 мг, 0,76 ммоль), DIPEA (0,36 мл, 2,04 ммоль) і НАТУ (291 мг, 0,76 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали вказану в заголовку сполуку (215 мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 70-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,68 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,69 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,52 - 7,45 (м, 1H), 7,42 - 7,34 (м, 2H), 7,09 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,65 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 2,81 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,34 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 525,15 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]-N-[(4-((3,5-дифторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)метил]карбамат (128)

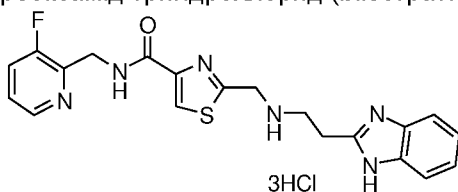


Аналогічно до загальної методики 6, 2-((3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл)аміно)метил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (125) (0,146 г, 0,351 ммоль), (3,5-дифторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (0,114 г, 0,526 ммоль), DIPEA (0,305 мл, 1,753 ммоль) і НАТУ (0,227 г, 0,526 ммоль) в ДМФА (3 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,071 г, 37 %) у вигляді скловидної твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,73 - 8,66 (м, 1H), 8,47 - 8,41 (м, 1H), 8,24 - 8,18 (м, 1H), 7,95 - 7,87 (м, 1H), 7,52 - 7,45 (м, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 1H), 7,15 - 7,05 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,61 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,45 - 3,38 (м, 2H), 2,85 - 2,77 (м, 2H), 2,07 - 1,99 (м, 2H), 1,34 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 543,15 [M+H]⁺

2-((2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил)аміно)метил-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 118)

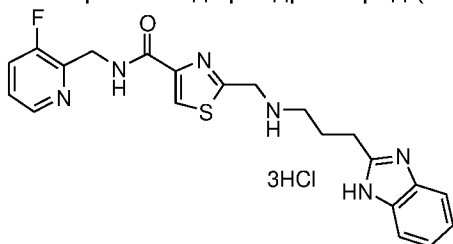


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-N-[(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)метил]карбамат (126) (81 мг, 0,159 ммоль) і 12M HCl (0,53 мл) в MeOH (5 мл) за кімнатної температури протягом 4 днів і потім при 40°C протягом 4 годин дали вказану в заголовку сполуку (49 мг, 58%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,81 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,36 (дт, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 6,1, 3,1 Гц, 2H), 7,72 (ддд, J = 10,0, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 6,0, 3,1 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 8,4, 4,3 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,69 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 3,79 (розшир.с, 2H), 3,73 (розшир.с, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 411,1 [M+H]⁺

2-((3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл)аміно)метил-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 119)

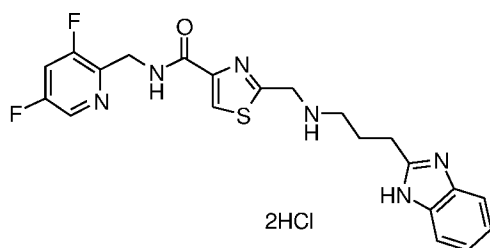


Аналогічно до загальної методики 2, 12M HCl (0,635 мл) добавляли в розчин трет-бутил N-[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]-N-[(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)метил]карбамат (127) (215 мг, 0,381 ммоль) в MeOH (5 мл) і отриману суміш перемішували протягом 16 годин. Добавляли ще 12M HCl (0,635 мл, 7,623 ммоль), і отриману суміш перемішували ще 20 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку (139 мг, 68%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,96 (розшир.с, 1H), 8,78 (розшир.с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,38 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,76 (м, 2H), 7,73 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,55 - 7,51 (м, 2H), 7,44 - 7,39 (м, 1H), 4,70 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,35 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,23 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,39 - 2,33 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 425,2 [M+H]⁺

2-((3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл)аміно)метил-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (ілюстративний приклад № 124)



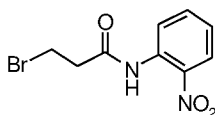
Аналогічно до загальної методики 2, 12М НСІ (0,524 мл, 6,28 ммоль) добавляли в розчин трет-бутил N-[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]-N-[(4-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]карбамоіл]-1,3-тіазол-2-іл)метил]карбамату (128) (0,071 г, 0,131 ммоль) в MeOH (3 мл) при 45°C протягом 4 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (0,036г, 53 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (с, 1H), 8,35 - 8,30 (м, 1H), 7,81 - 7,76 (м, 2H), 7,66 - 7,57 (м, 3H), 4,79 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,45 - 3,36 (м, 4H), 2,51 - 2,41 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 443,2 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 8:

Загальна методика 10: 3-Бром-N-(2-нітрофеніл)пропанамід (129)

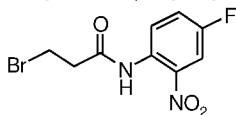


3-Бромпропанойл хлорид (1,59 мл, 15,75 ммоль) добавляли каплями в крижаний розчин 2-нітроаніліну (2,18 г, 15,75 ммоль) і TEA (2,63 мл, 18,9 ммоль) в толуолі (50 мл), і отриману суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, і отриманий залишок розтирали в воді (10 мл), отримуючи коричневий осад, який відділяли фільтруванням. Очистка методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% EtOAc/гептан) дала указану в заголовку сполуку (0,988 г, 23%) у вигляді жовтої кристалічної твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 10,45 (с, 1H), 8,81 (дд, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,78 - 7,61 (м, 1H), 7,24 (ддд, J = 8,5, 7,3, 1,3 Гц, 1H), 3,74 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,5 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 272,95/274,90 [M+H]⁺

3-Бром-N-(4-фтор-2-нітрофеніл)пропанамід (130)

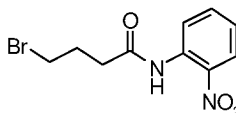


Аналогічно до загальної методики 10, 3-бромпропанойл хлорид (2,29 мл, 23,06 ммоль), 4-фтор-2-нітроанілін (3 г, 19,22 ммоль) і TEA (3,124 мл, 23,06 ммоль) в толуолі (35 мл) за кімнатної температури протягом 40 годин дали вказану в заголовку сполуку (3,04 г, 42%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-40 % EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,38 (с, 1H), 7,91 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,65 - 7,60 (м, 2H), 3,68 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,97 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 290,75/292,75 [M+H]⁺

4-Бром-N-(2-нітрофеніл)бутанамід (131)



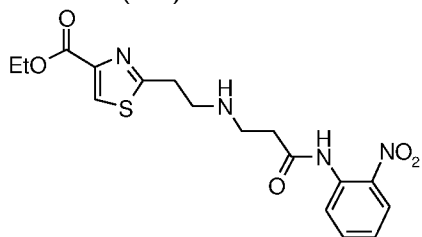
Аналогічно до загальної методики 10, 4-бромбутанойл хлорид (1,56 мл, 13,48 ммоль), 2-нітроанілін (1,55 г, 11,24 ммоль) і TEA (1,566 мл, 11,2 ммоль) в толуолі (25 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (2,35 г, 41%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-40% EtOAc/гептан).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,33 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,72 - 7,65 (м, 1H), 7,58 (дд, J = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,38 - 7,34 (м, 1H), 3,58 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,51 (т, J = 6,6 Гц, 2H), перекривання з сигналами DMCO, 2,13 - 2,06 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 288,75 [M+H]⁺

Загальна методика 11: Етил 2-[2-[(2-нітрофеніл)карбамоіл]етил]аміно)етил]-1,3-тіазол-4-

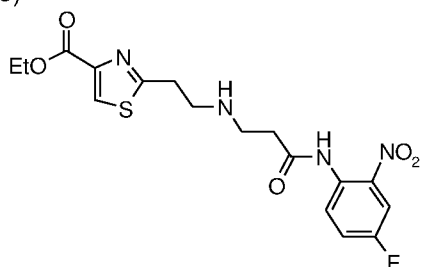
карбоксилат (132)



В розчин 3-бром-N-(2-нітрофеніл)пропанаміду (129) (1,04 г, 3,8 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли каплями протягом 20 хвилин в суміш етил 2-(2-аміноетил)-1,3-тіазол-4-карбоксилату гідрохлориду (1 г, 3,8 ммоль, 90% чистоти) і Na₂CO₃ (0,48 г, 4,56 ммоль) в ДМФА (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури. Добавляли воду (10 мл), і отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі, отримуючи сиру указану в заголовку сполуку (1,5 г, 70%, 70% чистоти), яку використовували без очищування.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 393,1 [M+H]⁺

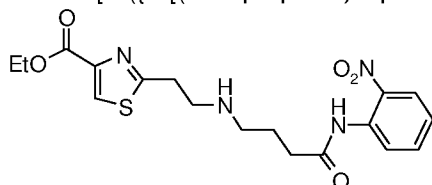
Етил 2-[2-((2-((4-фтор-2-нітрофеніл)карбамоїл)етил)аміно)етил]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (133)



Аналогічно до загальної методики 11, 3-бром-N-(4-фтор-2-нітрофеніл)пропанамід (130) (1 г, 2,68 ммоль), етил 2-(2-аміноетил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат гідрохлорид (0,634 г, 2,68 ммоль) і Na₂CO₃ (0,426 г, 4,02 ммоль) в ДМФА (10 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин дали сиру указану в заголовку сполуку (2,26 г, 80%, 39% чистоти), яку використовували без очищування.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 411 [M+H]⁺

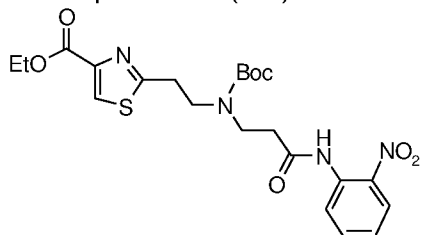
Етил 2-[2-((3-((2-нітрофеніл)карбамоїл)пропіл)аміно)етил]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (134)



Аналогічно до загальної методики 11, 4-бром-N-(2-нітрофеніл)бутанамід (131) (2,35 г, 4,65 ммоль), етил 2-(2-аміноетил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат гідрохлорид (1,10 г, 4,66 ммоль), Na₂CO₃ (0,74 г, 6,98 ммоль) і ДМФА (25 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали сиру указану в заголовку сполуку (3,0 г, кільк.) у вигляді жовтої олії, яку використовували на наступній стадії без очищування.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 407 [M+H]⁺

Етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)((2-((2-нітрофеніл)карбамоїл)етил)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (135)

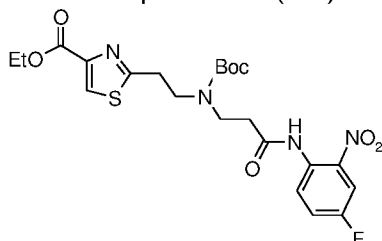


Аналогічно до загальної методики 4, етил 2-[2-((2-((2-нітрофеніл)карбамоїл)етил)аміно)етил]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (132) (1,3 г, 1,99 ммоль, 60% чистоти), Boc₂O (477 мг, 2,19

ммоль) і ТЕА (413 мкл, 2,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість Vos_2O (477 мг, 2,19 ммоль) і ТЕА (413 мкл, 2,98 ммоль), і отриману суміш перемішували ще 4 години. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, отриманий залишок розчиняли в EtOAc (10 мл) і промивали водою (3 × 5 мл). Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очистка методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 10-100% EtOAc/гептан) дала указану в заголовку сполуку (132 мг, 12%) у вигляді жовтої олії.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 493,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл){2-((4-фтор-2-нітрофеніл)карбамоїл)етил} аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (136)

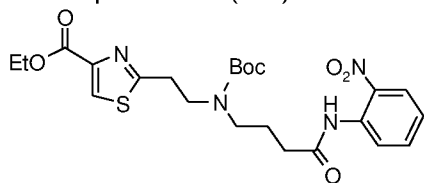


Аналогічно до загальної методики 4, 2-[2-((2-((4-фтор-2-нітрофеніл)карбамоїл)етил) аміно)етил]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (133) (2,26 г, 2,145 ммоль), Vos_2O (1,87 г, 8,58 ммоль) і ТЕА (0,848 мл, 6,43 ммоль) в ТГФ (60 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,43 г, 38%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 10-100% EtOAc/гептан).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,30 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (м, 2H), 4,29 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,41 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,58 (м, 2H), 1,35 – 1,27 (м, 12H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 511,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл){3-((2-нітрофеніл)карбамоїл)пропіл} аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (137)

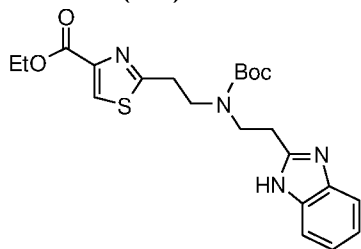


Аналогічно до загальної методики 4, етил 2-[2-((3-((2-нітрофеніл)карбамоїл)пропіл) аміно)етил]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (134) (3,0 г, 5,32 ммоль, 72% чистоти), Vos_2O (2,44 г, 11,17 ммоль) і ТЕА (2,10 мл, 15,96 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Додавали додаткову кількість Vos_2O (2,32 г, 10,64 ммоль) і ТЕА (0,7 мл, 5,32 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 96 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (0,287 г, 10%) у вигляді жовтої олії після очищення методом обернено-фазової колонкової хроматографії (елюювання в градієнті 0-100 % MeCN/вода).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,23 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,71 - 7,66 (м, 1H), 7,62 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,32 (м, 1H), 4,28 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,25 - 3,15 (м, 4H), 2,32 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,81 – 1,72 (м, 2H), 1,40 – 1,29 (розшир.м, 9H), 1,28 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 507,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Етил 2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил][(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (138)

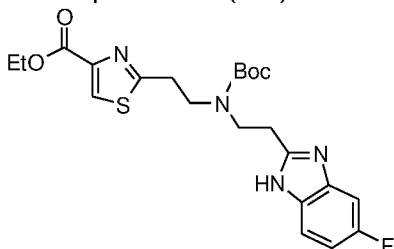


Суспензію етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл){2-((2-нітрофеніл)карбамоїл)етил} аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (135) (175 мг, 0,36 ммоль) і порошка заліза (238 мг,

4,26 ммоль) в AcOH нагрівали при 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли додаванням ДХМ (10 мл) і нейтралізували насиченим розчином NaHCO₃. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (3 × 10 мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (121 мг, 76%) у вигляді блідо-жовтої олії.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 445,15 $[M+H]^+$

Етил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл][2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно} етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (139)

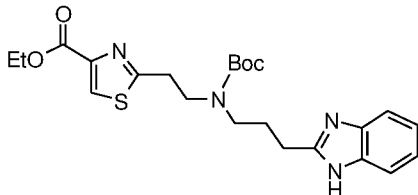


Суспензію етил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл][2-[(4-фтор-2-нітрофеніл)карбамоіл]етил]аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (136) (0,43 г, 0,825 ммоль) і порошка заліза (0,533 г, 9,905 ммоль) в AcOH (40 мл) нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і нейтралізували повільним додаванням насиченого розчину Na₂CO₃. Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (4 × 40 мл), і об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої скловидної твердої речовини (0,445 г, кільк.).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,34 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 4,28 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,59 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,55 (розшир.с, 2H), 3,22 (розшир.с, 2H), 3,00 (розшир.с, 2H), 1,34 - 1,20 (м, 12H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 463,1 $[M+H]^+$

Етил 2-(2-[[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл][трет-бутоксикарбоніл]аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (140)

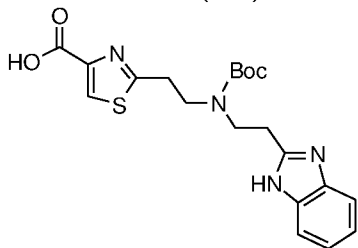


Порошок заліза (0,368 г, 6,595 ммоль) добавляли в етил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл][3-[(2-нітрофеніл)карбамоіл]пропіл]аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (137) (0,287 г, 0,55 ммоль, 97% чистоти) в AcOH (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш залишали охолоджатися до кімнатної температури. Добавляли воду (50 мл), потім Na₂CO₃ до pH ~9. Водний шар екстрагували дихлорметаном (4 × 50 мл). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували розчинник, отримуючи указану в заголовку сполуку (0,291 г, кільк.) у вигляді блідо-помаранчевої олії.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 1H), 7,14 - 7,06 (м, 2H), 4,28 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,58 - 3,51 (м, 2H), 3,26 - 3,21 (м, 4H), 2,77 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,01 - 1,91 (м, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,28 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 459,1 $[M+H]^+$

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил][трет-бутоксикарбоніл]аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (141)

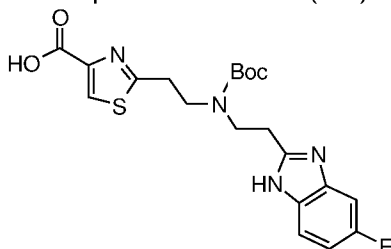


Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил][трет-бутоксикарбоніл]аміно}етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (138) (156 мг, 0,35 ммоль) і LiOH (33 мг,

1,35 ммоль) в суміші ТГФ/вода (5 мл/1 мл) дали вказану в заголовку сполуку (100 мг, 68%) у вигляді коричневої твердої речовини після підкислення АсОН, екстрагування сумішю 3:1 ТГФ/ЕтОАс (3 × 10 мл), висушування (MgSO₄), фільтрування і випаровування в вакуумі.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 417,1 $[M+H]^+$

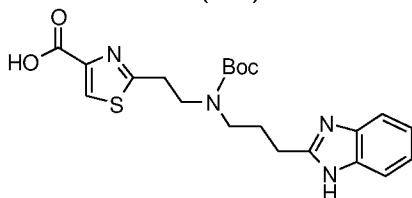
5 2-(2-((Трет-бутоксикарбоніл)[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (142)



Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (139) (380 мг, 0,83 ммоль) і LiOH (59 мг, 2,48 ммоль) в суміші ТГФ/вода (45 мл/15 мл) дали вказану в заголовку сполуку (319 мг, 82%, 92% чистоти) у вигляді білої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 435,05 $[M+H]^+$

10 2-(2-([3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (143)

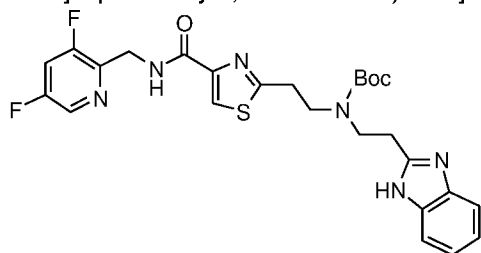


15 Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(2-([3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл] ((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (140) (291 мг, 0,550 ммоль, 87% чистоти) і LiOH (39 мг, 1,649 ммоль) в суміші ТГФ/вода (25 мл/10 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин дали вказану в заголовку сполуку (219 мг, 72%) у вигляді скловидної твердої речовини.

1H-ЯМР (Ацетон-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,87 (с, 1H), 7,06 - 6,96 (м, 2H), 6,70 - 6,63 (м, 2H), 3,90 - 3,85 (м, 2H), 3,10 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,76 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,34 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,57 - 1,49 (м, 2H), 0,85 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 431,1 $[M+H]^+$

25 Трет-бутил N-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-N-[2-(4-((3,5-дифторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (144)

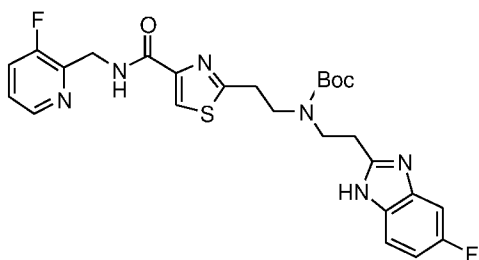


30 Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (141) (100 мг, 0,24 ммоль), (3,5-дифторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (78 мг, 0,36 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,2 ммоль) і НАТУ (137 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (77 мг, 59%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (розшир.с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,55 (розшир.с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,20 (д, J = 3,3 Гц, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,70 (м, 4H), 3,08 (м, 2H), 1,16 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 543,15 $[M+H]^+$

35 Трет-бутил N-[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (145)

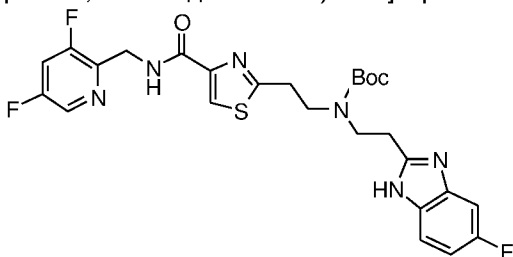


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл][2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (142) (160 мг, 0,34 ммоль, 92% чистоти), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (101 мг, 0,51 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,01 ммоль) і HATU (192 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (4 мл) дали вказану в заголовку сполуку (112 мг, 61%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-50% MeOH/EtOAc).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,33 (розшир.с, 1H), 8,66 (розшир.с, 1H), 8,36 (розшир.с, 1H), 8,17 (розшир.с, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,53 - 7,36 (м, 2H), 7,33 - 7,21 (м, 1H), 7,00 - 6,91 (м, 1H), 4,66 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,63 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,58 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,24 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,02 (м, 2H), 1,35 - 1,18 (м, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 543,1 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-[[3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]карбамоіл]-1,3-тіазол-2-іл) етил]-N-[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]карбамат (146)

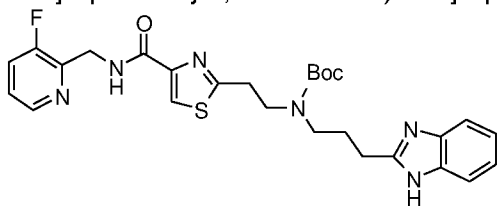


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл][2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (142) (12 мг, 0,28 ммоль), (3,5-дифторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (90 мг, 0,41 ммоль), DIPEA (0,24 мл, 1,38 ммоль) і HATU (158 мг, 0,41 ммоль) в ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (72 мг, 47%) у вигляді безбарвної скловидної твердої маси після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,33 (розшир.с, 1H), 8,68 (розшир.с, 1H), 8,44 (розшир.с, 1H), 8,16 (розшир.с, 1H), 7,90 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 7,27 (розшир.с, 2H), 6,96 (розшир.с, 1H), 4,62 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,65 - 3,57 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 3,01 (розшир.с, 2H), 1,24 (м, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 561,15 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]-N-[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоіл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (147)

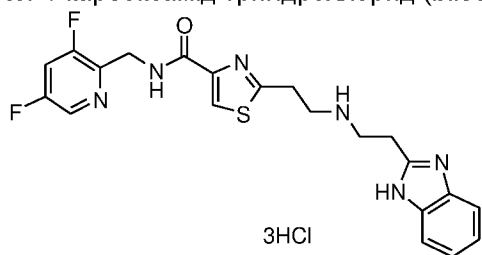


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-[[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл][трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (143) (219 мг, 0,39 ммоль, 78% чистоти), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (118 мг, 0,59 ммоль), DIPEA (0,346 мл, 1,98 ммоль) і HATU (226 мг, 0,59 ммоль) в ДМФА (3 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (111 мг, 52%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,66 (розшир.с, 1H), 8,36 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,73 - 7,63 (м, 1H), 7,52 - 7,45 (м, 1H), 7,45 - 7,34 (м, 2H), 7,18 - 7,01 (м, 2H), 4,65 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,59 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,29 - 3,23 (м, 4H), 2,78 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,05 - 1,92 (м, 2H), 1,30 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 539,15 [M+H]⁺

2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 116)

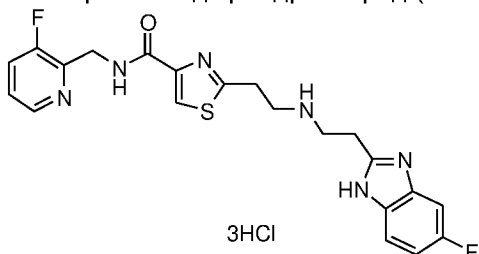


Аналогічно до загальної методики 2, 12M HCl (0,378 мл, 4,541 ммоль) і трет-бутил N-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-N-[2-(4-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (144) (77 мг, 0,142 ммоль) в MeOH (3 мл) за кімнатної температури протягом 5 годин і при 40°C протягом 20 годин дали вказану в заголовку сполуку (60 мг, 73%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,29 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 6,1, 3,2 Гц, 2H), 7,64 - 7,59 (м, 3H), 4,77 (с, 2H), 3,78 (с, 4H), 3,72 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,59 (д, J = 5,9 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 443,1 [M+H]⁺

2-(2-([2-(5-Фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 120)

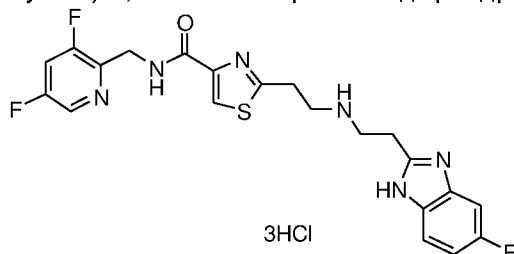


Аналогічно до загальної методики 2, 12M HCl (0,344 мл, 4,128 ммоль) і N-[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-N-[2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (145) (112 мг, 0,206 ммоль) в MeOH (4 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням 12M HCl (0,344 мл, 4,128 ммоль) за кімнатної температури ще на 20 годин і при 40°C протягом 3 годин дали вказану в заголовку сполуку (80 мг, 67 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,57 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,28 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,89 (дт, J = 9,5, 5,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,42 (тд, J = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,85 - 3,79 (м, 4H), 3,75 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,62 (т, J = 6,3 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 443,2 [M+H]⁺

N-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-2-(2-([2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 123)



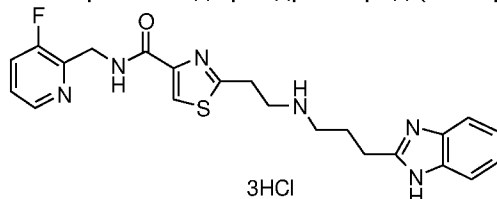
Аналогічно до загальної методики 2, 12M HCl (0,257 мл, 3,08 ммоль) і трет-бутил N-[2-(4-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]-N-[2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]карбамат (146) (72 мг, 0,128 ммоль) в MeOH (3 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням 12M HCl (0,257 мл, 3,08 ммоль) і перемішуванням отриманої суміші при 45°C протягом 4 годин, дали вказану в заголовку сполуку (28 мг, 38%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,28 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,56 (дд, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,40 (тд, J = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 4,76 (с,

2H), 3,77 (м, 4H), 3,73 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,60 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 461,2 $[M+H]^+$

2-(2-([3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 125)



5

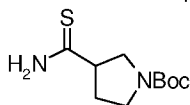
Аналогічно до загальної методики 2, 12M HCl (0,405 мл, 4,864 ммоль) і трет-бутил N-[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]-N-[2-(4-([3-(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (147) (131 мг, 0,243 ммоль) в MeOH (3 мл) при 40°C протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (48 мг, 35 %) у вигляді білої твердої речовини.

10

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07 - 8,00 (м, 1H), 7,80 - 7,76 (м, 2H), 7,74 - 7,66 (м, 1H), 7,63 - 7,58 (м, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,65 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,57 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,41 - 3,32 (м, 4H), 2,49 - 2,40 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 439,2 $[M+H]^+$

Загальна методика 11: Трет-бутил 3-карбамотіоїлпіролідін-1-карбоксилат (148)



15

Реагент Лоусона (0,42 г, 1,03 ммоль) добавляли в один прийом в розчин трет-бутил 3-карбамотіоїлпіролідін-1-карбоксилату (0,4 г, 1,87 ммоль) в ДХМ (5 мл), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш переносили прямо на силікагель і очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,36 г, 79%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

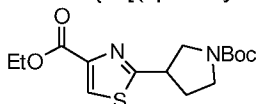
20

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,46 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,01 (розшир.с, 1H), 3,75 - 3,66 (м, 1H), 3,65 - 3,54 (м, 1H), 3,59 (дд, 11 і 8,1 Гц, 1H), 3,37 (кв, J = 8,7 Гц, 1H), 3,27 (п, J = 7,8 Гц, 1H), 2,24 - 2,12 (м, 3H), 1,46 (с, 9H).

25

ВЕРХ-МС (Метод A): $[m/z]$: 252,95 $[M+Na]^+$

Етил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (149)



30

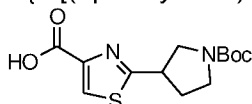
Аналогічно до загальної методики 1, етил 3-бром-2-оксопропаноат (2,5 мл, 19,75 ммоль), трет-бутил 3-карбамотіоїлпіролідін-1-карбоксилат (148) (3,96 г, 17,19 ммоль) і CaCO₃ (0,87 г, 8,73 ммоль) в EtOH (50 мл) за кімнатної температури протягом 21 годин дали вказану в заголовку сполуку (2,84 г, 51,9%) у вигляді жовтої олії, яка затвердівала при відстоюванні, після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-70% EtOAc/гептан).

35

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1H), 4,41 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,96 - 3,76 (м, 2H), 3,73 - 3,51 (м, 2H), 3,51 - 3,35 (м, 1H), 2,35 - 2,44 (м, 1H), 2,28 - 2,14 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,39 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод A): $[m/z]$: 349,05 $[M+Na]^+$

2-{1-[(Трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (150)



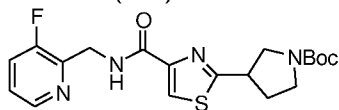
40

Аналогічно до загальної методики 5, LiOH (1,04 г, 43,5 ммоль) і етил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (149) (2,84 г, 8,7 ммоль) в ТГФ (30 мл)/вода (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (2,48 г, 93,6%) у вигляді жовтої твердої речовини. Отриману сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

45

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 12,94 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 3,94 - 3,78 (м, 1H), 3,78 - 3,68 (м, 1H), 3,49 - 3,39 (м, 2H), 2,44 - 2,24 (м, 1H), 2,19 - 1,98 (м, 1H), 1,41 (с, 9H). CH сигнал перекривався з піком H₂O.

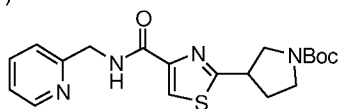
ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 321,05 $[M+Na]^+$ і 297,1 $[M+H]^+$
Трет-бутил 3-(4-[[3-(фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл) піролідін-1-карбоксилат (151)



5 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (150) (1 г, 3,35 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (А2) (1 г, 5,03 ммоль), DIPEA (1,93 мл, 11,06 ммоль), HATU (1,9 г, 5,03 ммоль) в ДМФА (14 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,27 г, 86%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан), з подальшим повторним очищенням методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

1H-ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,70 (ддд, J = 10,2, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,40 (дт, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 5,7, 1,5 Гц, 2H), 3,94 – 3,81 (м, 1H), 3,82 – 3,66 (м, 1H), 3,58 – 3,40 (м, 2H), 2,43 – 2,26 (м, 1H), 2,25 – 2,04 (м, 1H), 1,40 (с, 9H). CH сигнал перекривався з піком H₂O.

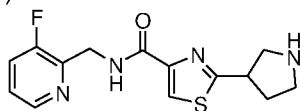
ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 407,1 $[M+H]^+$
Трет-бутил 3-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}піролідін-1-карбоксилат (152)



20 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (150) (1 г, 3,35 ммоль), піридин-2-ілметанамін (0,52 мл, 5,03 ммоль), DIPEA (1,17 мл, 6,7 ммоль) і HATU (1,9 г, 5,03 ммоль) в ДМФА (14 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,54 г, 100%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

1H-ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,90 (с, 1H), 8,52 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,36 – 7,21 (м, 2H), 4,58 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,92 – 3,82 (м, 1H), 3,84 – 3,71 (м, 1H), 3,68 – 3,42 (м, 3H), 2,34 – 2,25 (м, 1H), 2,27 – 2,11 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 389,15 $[M+H]^+$
N-[(3-Фторпіридин-2-іл)метил]-2-(піролідін-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (153)

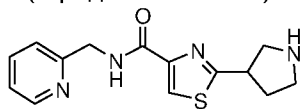


2HCl

35 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12M HCl (6 мл) і трет-бутил 3-(4-[[3-(фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (151) (1,27 г, 2,87 ммоль) в MeOH (25 мл) при 40°C протягом 4 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,11 г, 96,7%) у вигляді кремової піни. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

1H-ЯМР (Метанол- d_4 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,58 (дд, J = 5,4, 1,2 Гц, 1H), 8,28 – 8,18 (м, 2H), 7,87 (дт, J = 8,6, 4,8 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 4,25 – 4,11 (м, 1H), 3,82 (дд, J = 11,8, 4,6 Гц, 1H), 3,72 – 3,43 (м, 3H), 2,67 – 2,46 (м, 1H), 2,39 – 2,23 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 307,05 $[M+H]^+$
N-(Піридин-2-ілметил)-2-(піролідін-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (154)



2HCl

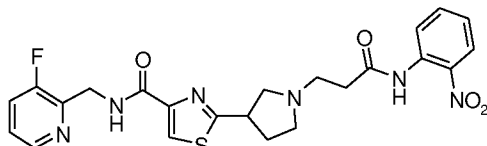
45 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12M HCl (7 мл) і трет-бутил 3-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}піролідін-1-карбоксилат (152) (1,54 г, 3,35 ммоль) в MeOH (30 мл) при 40°C протягом 4 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,42 г,

99%) у вигляді блідо-коричневої піни. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,77 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,65 - 8,54 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,17 (ддд, J = 11,5, 7,3, 4,3 Гц, 1H), 3,86 (дд, J = 11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,79 - 3,41 (м, 3H), 2,56 (д.кв., J = 13,4, 8,3 Гц, 1H), 2,41 - 2,21 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 289,05 [M-H]⁺

N-[(3-Фторпіридин-2-іл)метил]-2-(1-{2-[(2-нітрофеніл)карбамоїл]етил}піролідин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (155)

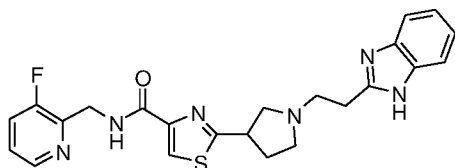


Аналогічно до загальної методики 8, N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-(піролідин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (153) (1,11 г, 2,78 ммоль), N-(2-нітрофеніл) проп-2-енамід (D) (0,59 г, 3,06 ммоль), DBU (1,41 мл, 9,45 ммоль) в MeCN (20 мл) за кімнатної температури протягом 19 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,53 г, 99%) у вигляді жовтої олії після обробки.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,69 (с, 1H), 8,67 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 2H), 7,40 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J = 8,5, 7,4, 1,4 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 3,87 - 3,77 (м, 1H), 2,99 (дд, J = 9,2, 7,4 Гц, 1H), 2,88 - 2,74 (м, 4H), 2,70 - 2,62 (м, 1H), 2,57 (тд, J = 6,7, 1,9 Гц, 2H), 2,43 - 2,34 (м, 1H), 2,08 - 1,99 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 499,1 [M+H]⁺

Трет-бутил 3-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}піролідин-1-карбоксилат (ілюстративний приклад № 214)

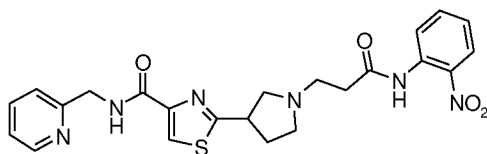


Аналогічно до загальної методики 8, N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-(1-{2-[(2-нітрофеніл)карбамоїл]етил}піролідин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (155) (1,53 г, 2,78 ммоль), АсОН (15 мл) і порошок заліза (0,62 г, 11,11 ммоль) при 80°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (94 мг, 8%) у вигляді блідо-коричневої твердої сполуки після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (КР-НН, елюювання градієнтом 0-25% MeOH/ДХМ), яка дала залишок (207 мг), який ще раз очищували методом колонкової флеш-хроматографії (КР-НН, елюювання в градієнті 0-3% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,33 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (псевдо т, J = 9,1 Гц, 1H), 7,47 (розшир.с, 2H), 7,40 - 7,32 (м, 1H), 7,24 - 7,16 (м, 2H), 4,75 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 3,87 - 3,80 (м, 1H), 3,17 - 3,11 (м, 2H), 3,11 - 2,96 (м, 5H), 2,78 - 2,69 (м, 1H), 2,48 - 2,38 (м, 1H), 2,18 - 2,04 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 451,1 [M+H]⁺

2-(1-{2-[(2-Нітрофеніл)карбамоїл]етил}піролідин-3-іл)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (156)



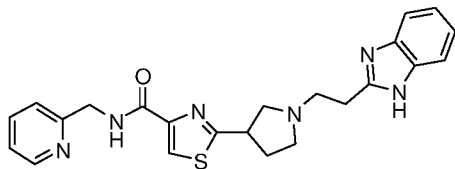
Аналогічно до загальної методики 8, DBU (1,52 мл, 10,19 ммоль), N-(піридин-2-ілметил)-2-(піролідин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (154) (84,6%, 1,28 г, 3,0 ммоль) і N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (0,63 г, 3,3 ммоль) в MeCN (25 мл) за кімнатної температури протягом 19 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,43 г, 99%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-12% MeOH/ДХМ).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,67 (с, 1H), 8,83 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,74 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц,

1H), 7,69 (тд, J = 8,5, 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,36 - 7,24 (м, 3H), 4,55 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,87 - 3,78 (м, 1H), 3,04 - 2,98 (м, 1H), 2,89 - 2,74 (м, 4H), 2,71 - 2,65 (м, 1H), 2,57 (тд, J = 6,7, 1,7 Гц, 2H), 2,44 - 2,33 (м, 1H), 2,09 - 2,01 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 481,35 [M+H]⁺

- 5 2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]піролідин-3-іл}-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 215)



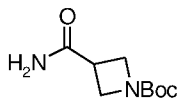
- 10 Аналогічно до загальної методики 8, 2-(1-{2-[(2-нітрофеніл)карбамоїл]етил} піролідин-3-іл)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (156) (1,43 г, 2,77 ммоль) і порошок заліза (0,62 г, 11,07 ммоль) в АсОН (15 мл) при 80°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (116 мг, 10%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (× 3) (елюювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ, потім градієнт 0-3% MeOH/ДХМ і потім градієнт 0-10% MeOH/ДХМ).

- 15 1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц) δ [м.д.] = 8,48 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,79 (псевдо т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,26 (м, 1H), 7,25 - 7,12 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,89 - 3,78 (м, 1H), 3,18 - 3,11 (м, 2H), 3,11 - 2,96 (м, 5H), 2,73 (кв, J = 8,6 Гц, 1H), 2,49 - 2,39 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 433,1 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 9:

- 20 Загальна методика 12: Трет-бутил 3-карбамоїлазетидин-1-карбоксилат (157)

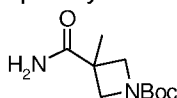


- 25 1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонова кислота (4,96 г, 24,65 ммоль) і ТЕА (5,84 мл, 42,0 ммоль) розчиняли в ТГФ (60 мл) і охолоджували до -20°C. Повільно добавляли ізобутил хлорформіат (4,8 мл, 37,0 ммоль), і реакційну суміш перемішували <-10°C протягом 15 хвилин. Добавляли 28%-ний водний розчин аміаку (7,46 мл, 394 ммоль), і отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃ і екстрагували ДХМ (3 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очистка методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 20-100% EtOAc/гептан, потім 1-4% MeOH/EtOAc, дали вказану в заголовку сполуку (3,99 г, 81%) у вигляді білої твердої речовини.

- 30 1H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,47 (с, 2H), 4,22 - 4,01 (м, 4H), 3,34 - 3,15 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 222,95 [M+Na]⁺

Трет-бутил 3-карбамоїл-3-метилазетидин-1-карбоксилат (158)

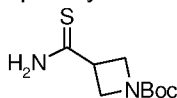


- 35 Аналогічно до загальної методики 12, 1-[(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилазетидин-3-карбонова кислота (110 мг, 0,51 ммоль), ТЕА (90 мг, 0,87 ммоль), ізобутил хлорформіат (0,1 мл, 0,77 ммоль) і NH₃ (28%-ний водний розчин, 0,15 мл, 10 ммоль) в ТГФ (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (102 мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

- 40 1H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 5,63 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,21 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 3,72 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 237 [M+Na]⁺

Трет-бутил 3-карбамотіоїлазетидин-1-карбоксилат (159)

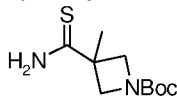


- 45 Аналогічно до загальної методики 11, реагент Лоусона (4,43 г, 11,0 ммоль), трет-бутил 3-карбамоїлазетидин-1-карбоксилат (157) (3,99 г, 19,9 ммоль) в ДХМ (60 мл) за кімнатної температури протягом 30 хвилин дали вказану в заголовку сполуку (4,47 г) у вигляді блідо-жовтої залишку після флеш-хроматографії крізь шар силікагелю при елююванні в градієнті 10-

80% EtOAc/гептан.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 238,9 $[M+Na]^+$

Трет-бутил 3-карбамотіоїл-3-метилазетидин-1-карбоксилат (160)

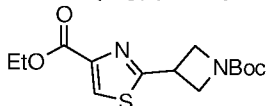


5 Аналогічно до загальної методики 11, трет-бутил 3-карбамотіоїл-3-метилазетидин-1-карбоксилат (158) (1,0 г, 4,67 ммоль) і реагент Лоусона (1,04 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,07 г) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 7,47 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,33 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 3,81 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

10 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 253,05 $[M+Na]^+$

Етил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (161)

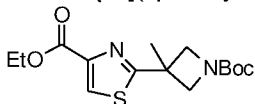


15 Аналогічно до загальної методики 1, трет-бутил 3-карбамотіоїлазетидин-1-карбоксилат (159) (4,47 г, 20,67 ммоль), етил 3-бром-2-оксопропаноат (2,85 мл, 22,73 ммоль) і карбонат кальцію (1,12 г, 11,0 ммоль) в EtOH (40 мл) дали вказану в заголовку сполуку (3,54 г, 54%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елюванні в градієнті 10-50% EtOAc/гептан.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (с, 1H), 4,37 - 4,23 (м, 5H), 4,00 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,31 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

20 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 335 $[M+Na]^+$

Етил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилазетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (162)

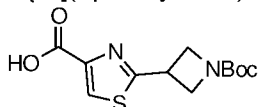


25 Аналогічно до загальної методики 1, трет-бутил 3-карбамотіоїл-3-метилазетидин-1-карбоксилат (160) (0,82 г, 3,56 ммоль), етил 3-бром-2-оксопропаноат (0,49 мл, 4,0 ммоль) і карбонат кальцію (0,2 г, 2,0 ммоль) в EtOH (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,0 г) у вигляді блідо-жовтої олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,14 (с, 1H), 4,44 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 4,39 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,98 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,43 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 349,15 $[M+Na]^+$

30 2-{1-[(Трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (163)

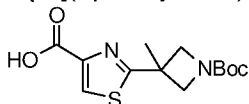


35 Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (161) (2,52 г, 7,91 ммоль) і LiOH (0,57 г, 23,72 ммоль) в ТГФ (40 мл) і воді (40 мл) дали вказану в заголовку сполуку (2,23 г, 87% чистоти, 86%) у вигляді помаранчевої твердої речовини.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц): δ [м.д.] = 13,03 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 4,31 - 4,23 (м, 2H), 4,23 - 4,17 (м, 1H), 4,05 - 3,93 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 306,85 $[M+Na]^+$

2-{1-[(Трет-бутоксикарбоніл)-3-метилазетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (164)



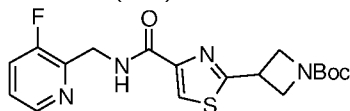
40 Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилазетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (162) (1,0 г, 3,06 ммоль) і LiOH (0,22 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) і воді (15 мл) дали вказану в заголовку сполуку (853 мг, 93%) у вигляді блідо-жовтої піни.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (с, 1H), 4,16 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,90 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

45 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 321,05 $[M+Na]^+$

Трет-бутил 3-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамотіл)-1,3-тіазол-2-ілазетидин-1-

карбоксилат (165)

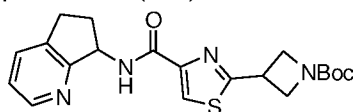


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (163) (87%, 2,23 г, 6,69 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл) метанамін дигідрохлорид (A2) (1,6 г, 8,03 ммоль), DIPEA (4,66 мл, 26,77 ммоль) і НАТУ (3,05 г, 8,03 ммоль) в ДХМ (40 мл) дали вказану в заголовку сполуку (2,51 г, 82% чистоти, 79%) у вигляді помаранчевої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії з елюванням в градієнті 20-100% EtOAc/гептан.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,79 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,76 - 7,62 (м, 1H), 7,46 - 7,35 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 5,7, 1,5 Гц, 2H), 4,34 - 4,17 (м, 3H), 4,16 - 4,05 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 393 [M+H]⁺

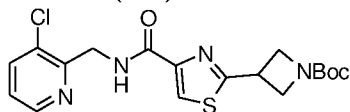
Трет-бутил 3-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл] азетидин-1-карбоксилат (166)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (163) (300 мг, 1,06 ммоль), 5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-амін дигідрохлорид (284 мг, 1,37 ммоль), DIPEA (0,61 мл, 3,5 ммоль) і НАТУ (0,52 г, 1,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали сиру вказану в заголовку сполуку (1,32 г, 30% чистоти, 94%) яку використовували на наступній стадії без очищування.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 401,1 [M+H]⁺

Трет-бутил 3-(4-({(3-хлорпіридин-2-іл)метил}карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (167)

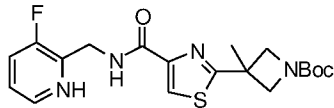


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (163) (364 мг, 1,28 ммоль), (3-хлорпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (359 мг, 1,66 ммоль), DIPEA (0,74 мл, 4,2 ммоль) і НАТУ (0,63 г, 1,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (493 мг, 94%) у вигляді біло-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,79 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,51 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,38 - 4,18 (м, 3H), 4,09 (кв, J = 3,9 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 409,05 [M+H]⁺

Трет-бутил 3-(4-({(3-фторпіридин-2-іл)метил}карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (168)

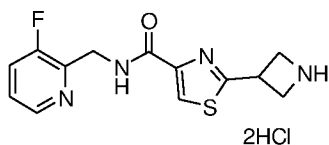


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилазетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (164) (546 мг, 1,83 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл) метанамін дигідрохлорид (A2) (400 мг, 2,01 ммоль), DIPEA (1,05 мл, 6,0 ммоль) і НАТУ (830 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали сиру вказану в заголовку сполуку (824 мг) у вигляді біло-жовтої олії. Отриманий сирій продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 - 8,33 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,23 - 7,17 (м, 1H), 4,81 - 4,76 (м, 2H), 4,30 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 3,88 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 407,2 [M+H]⁺

2-(Азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (169)

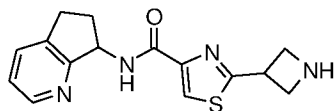


Аналогічно до загальної методики 4, трет-бутил 3-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (165) (82%, 2,51 г, 5,26 ммоль) і 12 М НСІ (8,8 мл) в MeOH (25 мл) дали вказану в заголовку сполуку (2,26 г, 85% чистоти, кільк.) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,24 - 8,07 (м, 1H), 7,87 - 7,73 (м, 1H), 4,96 - 4,91 (м, 2H), 4,57 - 4,41 (м, 5H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 292,95 [M+H]⁺

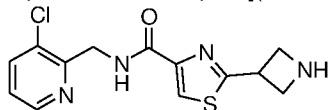
2-(Азетидин-3-іл)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1,3-тіазол-4-карбоксамід (170)



Аналогічно до загальної методики 4, сирий трет-бутил 3-[4-((5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (166) (1,32 г, 30% чистоти, 1,06 ммоль) і 12М НСІ (1 мл) в MeOH (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (322 мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини після очищування на SCX-2 картриджі, з промиванням ДХМ і MeOH, потім елюючи 7н. розчином аміаку в MeOH.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 300,95 [M+H]⁺

2-(Азетидин-3-іл)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (171)

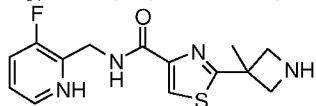


Аналогічно до загальної методики 4, трет-бутил 3-(4-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (167) (423 мг, 1,03 ммоль) і 12М НСІ (2 мл) в MeOH (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (330 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини після очищування на SCX-2 картриджі, з промиванням ДХМ і MeOH, потім елюючи 7н. розчином аміаку в MeOH.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,52 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,24 (м, 1H), 3,92 - 3,87 (м, 2H), 3,76 - 3,73 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 308,95 [M+H]⁺

N-[(3-Фторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-метилазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (172)

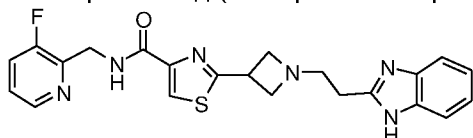


Аналогічно до загальної методики 4, трет-бутил 3-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (168) (824 мг, 2,03 ммоль) і 12М НСІ (2 мл) в MeOH (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (476 мг, 74%) після очищування на SCX-2 картриджі, з промиванням ДХМ і MeOH, потім елюючи 7 н. розчином аміаку в MeOH.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,39 (дт, J = 4,6, 1,3 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,71 (ддд, J = 10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,46 - 7,36 (м, 1H), 4,68 (м, 2H), 3,85 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 3,52 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 307,20 [M+H]⁺

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 193)



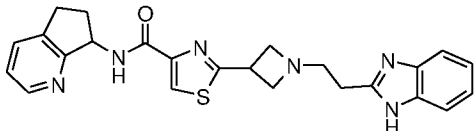
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (169) (85%, 2,26 г, 5,26 ммоль), N-(2-нітрофеніл) проп-2-енамід (D) (1,21 г, 6,31 ммоль) і DBU (2,35 мл, 15,77 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сирий

проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (0,51 г, 9,0 ммоль) і АсОН (5 мл), даючи указану в заголовку сполуку (122 мг, 7%) у вигляді твердої речовини кремового кольору після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (Метанол-d4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,33 (дт, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,62 - 7,56 (м, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 2H), 7,39 - 7,34 (м, 1H), 7,22 - 7,17 (м, 2H), 4,79 (д, J = 1,7 Гц, 2H), 4,11 - 4,03 (м, 1H), 3,80 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 3,55 - 3,50 (м, 2H), 3,07 - 3,02 (м, 2H), 3,01 - 2,96 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод г): $[m/z]$: 437 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 194)

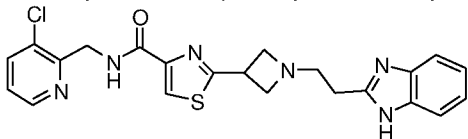


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1,3-тіазол-4-карбоксамід (170) (322 мг, 1,07 ммоль), N-(2-нітрофеніл) проп-2-енамід (D) (227 мг, 1,18 ммоль) і DBU (0,21 мл, 1,4 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (0,15 г, 2,6 ммоль) в АсОН (4 мл), даючи указану в заголовку сполуку (139 мг, 48%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (Метанол-d4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,35 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78 - 7,74 (м, 1H), 7,50 (розшир.с, 2H), 7,29 (дд, J = 7,6, 5,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,18 (м, 2H), 5,58 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,05 (тт, J = 7,9, 6,4 Гц, 1H), 3,77 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 3,56 - 3,49 (м, 2H), 3,11 (ддд, J = 16,3, 9,1, 2,8 Гц, 1H), 3,05 - 3,00 (м, 3H), 3,00 - 2,94 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,11 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]$: 445,3 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 195)

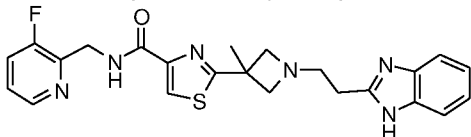


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (171) (330 мг, 1,07 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (226 мг, 1,18 ммоль) і DBU (0,21 мл, 1,4 ммоль) в MeCN (10 мл) дали цільовий сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (150 мг, 2,6 ммоль) в АсОН (4 мл), даючи указану в заголовку сполуку (80 мг, 27%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-12% MeOH/ДХМ).

1H-ЯМР (Метанол-d4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,45 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,51 (розшир.с, 2H), 7,32 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,24 - 7,19 (м, 2H), 4,85 - 4,82 (м, 2H), 4,11 (м, 1H), 3,84 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 3,59 - 3,53 (м, 2H), 3,10 - 3,05 (м, 2H), 3,03 - 2,98 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]$: 453,2 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-3-метилазетидин-3-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 212)



Аналогічно до загальної методики 8, N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-(3-метилазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (172) (476 мг, 1,55 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (328 мг, 1,71 ммоль) і DBU (0,26 мл, 2 ммоль) в MeCN (15 мл) дали цільовий сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (350 мг, 10,0 ммоль) в АсОН (5 мл). Очистка методом основної преп-ВЕРХ з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-30% MeOH/ДХМ) дали вказану в заголовку сполуку (162 мг, 23%) у вигляді білої твердої речовини.

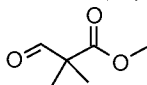
1H-ЯМР (Метанол-d4, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34 - 8,27 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,60 (ддд, J = 9,7, 8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,37 - 7,32 (м, 1H), 7,24 - 7,18 (м, 2H), 4,80 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 3,78

(д, J = 7,7 Гц, 2H), 3,47 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 3,10 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,00 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,78 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 451,1 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 10:

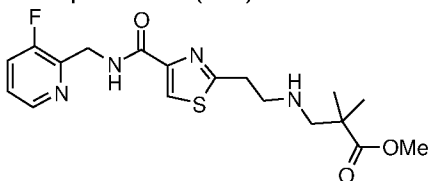
Метил 2,2-диметил-3-оксопропаноат (173)



В крижаний (0°C) розчин метил 3-гідрокси-2,2-диметилпропаноату (1,45 мл, 11,35 ммоль) і ТЕА (4,75 мл, 34,05 ммоль) в ДХМ (45 мл) і ДМСО (8 мл, 113,5 ммоль) добавляли комплекс піридину з триокисом сірки (5,42 г, 34,05 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 22 годин. Реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl (30 мл). Шари розділяли, і водний шар екстрагували дихлорметаном (40 мл). Органічний шар промивали послідовно 2М розчином HCl (2 × 20 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (15 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи указану в заголовку сполуку (0,35 г, 99%) у вигляді помаранчевої олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,66 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).

Метил 3-[[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]аміно}-2,2-диметилпропаноат (174)

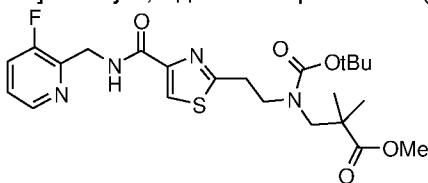


DIPEA (1,8 мл, 10,32 ммоль) добавляли в розчин 2-(2-аміноетил)-N-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксаміду дигідрохлориду (103) (0,97 г, 2,58 ммоль) і метил 2,2-диметил-3-оксопропаноату (173) (0,52 г, 3,36 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і порціями добавляли NaBH₄ (146 мг, 3,87 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 3,5 годин. Розчинник випаровували і добавляли воду (10 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи помаранчеву олію (1,1 г). Очистка методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-15% MeOH/ДХМ) дала указану в заголовку сполуку (0,95 г, 79%) у вигляді блідо-жовтої олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,43 - 8,38 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 1H), 7,26 - 7,20 (м, 1H), 4,85 (дд, J = 5,3, 1,7 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,20 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,10 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,79 (с, 2H), 1,22 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 395,05 [M+H]⁺

3-[[Трет-бутоксикарбоніл][2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]аміно}-2,2-диметилпропаноат (175)

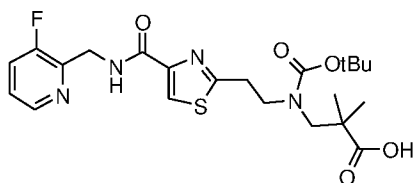


ТЕА (0,5 мл, 3,62 ммоль) добавляли в метил 3-[[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]аміно}-2,2-диметилпропаноат (174) (0,95 г, 2,41 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин за кімнатної температури, добавляли каплями ди-трет-бутил дикарбонат (0,63 г, 2,9 ммоль) в ДХМ (10 мл), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20 годин. Розчинник випаровували і проводили очистку методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан), отримуючи указану в заголовку сполуку (0,94 г, 90%) у вигляді прозорої олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,42 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 1H), 7,26 (м, 1H, перекривання з сигналом розчинника), 4,85 (дд, J = 5,1, 1,7 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,55 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,48 - 3,41 (розшир.м, 2H), 3,31 - 3,14 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,19 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 495,15 [M+H]⁺

3-[[Трет-бутоксикарбоніл][2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]аміно}-2,2-диметилпропановая кислота (176)

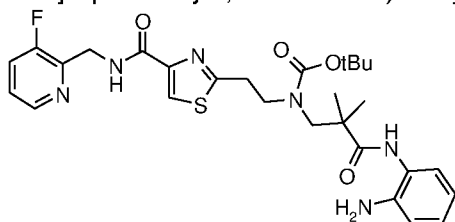


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 5, LiOH (0,27 г, 11,1 ммоль) і 3-((трет-бутоксикарбоніл)[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]аміно}-2,2-диметилпропаноат (175) (0,94 г, 1,85 ммоль) в суміші ТГФ (6 мл)/вода (1,5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,91 г, 96%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,41 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71 (ддд, J = 10,0, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 5,6, 1,3 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,23 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,07 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 481,15 [M+H]⁺

Трет-бутил N-{2-[(2-амінофеніл)карбамоїл]-2,2-диметилетил}-N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (177)

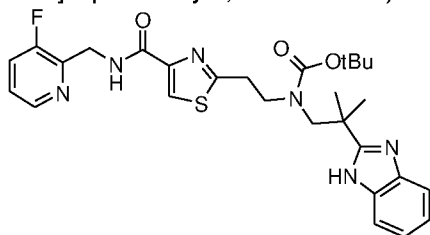


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 3-((трет-бутоксикарбоніл)[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]аміно}-2,2-диметилпропанова кислота (176) (0,5 г, 0,98 ммоль), бензол-1,2-діамін (0,14 г, 1,3 ммоль), ТЕА (0,18 мл, 1,3 ммоль) і НАТУ (0,49 г, 1,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,51 г, 83%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії із застосуванням градієнта 0-100% EtOAc/гептан.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,84 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,37 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,70 (ддд, J = 10,1, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,02 - 6,86 (м, 2H), 6,78 - 6,68 (м, 1H), 6,57 - 6,45 (м, 1H), 4,66 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 3,55 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,24 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,21 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 571,2 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-2-метилпропіл]-N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (178)

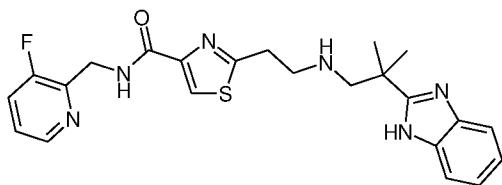


Трет-бутил N-[2-(2-амінофеніл)карбамоїл]-2,2-диметилетил}-N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (177) (260 мг, 0,415 ммоль) в крижаний АсОН (4 мл) нагрівали при 80°C протягом 35 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, випаровували у вакуумі, і отриманий залишок розділяли між EtOAc (10 мл) і насиченим розчином K₂CO₃ (10 мл). Шари розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи коричневу олію. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (КР-НН колонка, елюювання в градієнті 0-100% ДХМ/гептан) дала вказану в заголовку сполуку (172 мг, 71%) у вигляді блідо-коричневої олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,43 (розшир.с, 1H), 8,42 (дт, J = 4,6 і 1,2 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,82 - 7,69 (м, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 1H), 7,25 - 7,18 (м, 2H), 4,91 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,75 - 3,69 (розшир.м, 2H), 3,59 - 3,39 (розшир.м, 2H), 3,11 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,59 (с, 9H), 1,45 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 553,2 [M+H]⁺

2-(2-[(2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-2-метилпропіл)аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 199)

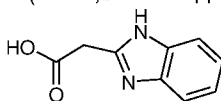


Аналогічно до загальної методики 2, TFA (2 мл) добавляли в розчин трет-бутил N-{2-[(2-амінофеніл)карбамоїл]-2,2-диметилетил}-N-[2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамату (178) (172 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (2 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (79 мг, 70%) у вигляді бежевої твердої речовини після очищення на картриджі Isolute SCX-2, при елююванні ДХМ (2 об'єма колонки), ДХМ/MeOH (1:1, 1 об'єм колонки), MeOH (2 об'єма колонки) і потім 7 M NH₃ в MeOH (2 об'єма колонки).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,01 (с, 1H), 8,62 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J = 4,7 і 1,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,74 - 7,63 (м, 1H), 7,53 - 7,35 (м, 2H), 7,42 - 7,38 (м, 1H), 7,14 - 7,06 (м, 2H), 4,64 (дд, J = 5,6, 1,4 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,91 - 2,87 (м, 4H), 1,39 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 453,2 [M+H]⁺

2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)оцтова кислота(179)

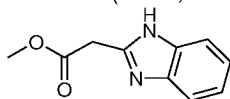


2M NaOH (90,7 мл, 181 ммоль) добавляли в 2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)ацетонітрил (9,5 г, 60,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і підкисляли до pH 5-6 за допомогою 4M HCl. Випавший осад отфільтровували, промивали водою і висушували в вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (9,7 г, 77%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,52 - 7,46 (м, 1H), 7,45 - 7,39 (м, 1H), 7,17 - 7,11 (м, 1H), 7,11 - 7,06 (м, 1H), 2,47 (с, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод F): [m/z]: 177,0 [M+H]⁺

Метил 2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)ацетат (180)

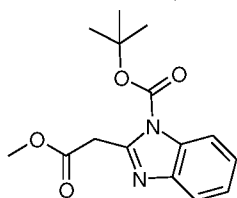


Тіоніл дихлорид (0,7 мл, 9,65 ммоль) добавляли каплями в крижану (0°C) суспензію 2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)оцтової кислоти (179) (0,7 г, 3,97 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Отриману суміш виливали в насичений розчин NaHCO₃ (40 мл) і екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (30 мл), висушували (NaSO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи указану в заголовку сполуку (0,65 г, 86%) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,10 (розшир.с, 1H), 7,72 (розшир.с, 1H), 7,46 (розшир.с, 1H), 7,29 - 7,23 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод F): [m/z]: 191,2 [M+H]⁺

Трет-бутил 2-(2-метокси-2-оксоетил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (181)

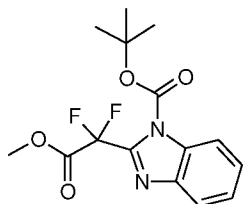


Аналогічно до загальної методики 4, метил 2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)ацетат (180) (650 мг, 3,42 ммоль), TEA (0,5 мл, 3,59 ммоль), Вос₂O (890 мг, 4,11 ммоль) і DMAP (84 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (30 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин дали вказану в заголовку сполуку (940 мг, 95%) у вигляді твердої речовини кремового кольору після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,96 - 7,90 (м, 1H), 7,74 - 7,68 (м, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,69 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 291 [M+H]⁺

Трет-бутил 2-(1,1-дифтор-2-метокси-2-оксоетил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (182)

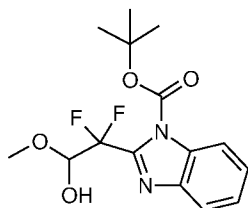


КНМДС (1,5 г, 7,61 ммоль) в ТГФ (15 мл) охолоджували до -78°C . Добавляли трет-бутил 2-(2-метокси-2-оксоетил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (181) (0,74 г, 2,54 ммоль), і отриману суміш перемішували при -78°C протягом 45 хвилин. Добавляли суміш 18-краун-6 (2,01 г, 7,61 ммоль) і N-фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамід (2,2 г, 7,1 ммоль). Отриману суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Добавляли ще КНМДС (0,75 г, 3,76 ммоль) і перемішували протягом 20 мин. Добавляли ще N-фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамід (1,1 г, 3,49 ммоль) і 18-краун-6 (1 г, 3,78 ммоль). Реакційну суміш потім залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин, отримуючи у співвідношенні 1,6:1 біс:моно фторовані продукти. Добавляли насичений розчин NH_4Cl (12 мл), потім воду (20 мл). Органічний і водний шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), висушували (NaSO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи рожеву напівтверду речовину (3 г). Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-50% TBME/гептан, потім 100% TBME) дало вказану в заголовку сполуку (0,47 г, 48%) у вигляді жовтої олії, яка затвердівала при відстоюванні.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,00 - 7,81 (м, 2H), 7,55 - 7,34 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,70 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 226,9 [M-BOC+H]⁺

Трет-бутил 2-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метоксиетил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (183)

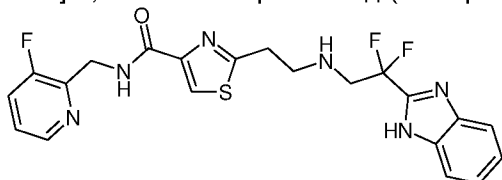


NaBH_4 (44 мг, 1,16 ммоль) добавляли в крижаний (0°C) розчин трет-бутил 2-(1,1-дифтор-2-метокси-2-оксоетил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилату (182) (295 мг, 0,76 ммоль) в EtOH (3,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 годин, гасили прикапуванням 1 М HCl (0,5 мл). Добавляли воду (10 мл), і водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари висушували (NaSO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи білу тверду речовину (300 мг). Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-40% EtOAc/гептан) дало вказану в заголовку сполуку (185 мг, 59%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,03 - 7,77 (м, 1H), 7,63 - 7,31 (м, 3H), 6,17 (дд, J = 6,4, 4,9 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 329,05 [M+H]⁺

4-(2-{[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-2,2-дифторетил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-2-карбоксамід (ілюстративний приклад № 196)



Трет-бутил 2-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метоксиетил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (183) (160 мг, 0,4 ммоль), 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (103) (136 мг, 0,49 ммоль) і активовані молекулярні сита в сухому толуолі (3 мл) нагрівали при 125°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і добавляли NaBH_4 (40 мг, 1,06 ммоль), потім EtOH (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакцію гасили прикапуванням 1 М HCl (10 капель). Коли

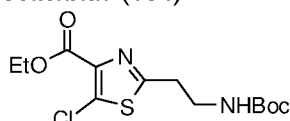
припиняв виділятися газ, добавляли воду (10 мл), і за допомогою 2М розчину K_2CO_3 доводили рН до 10. Отриману суміш фільтрували, і водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари висушували ($NaSO_4$), фільтрували і випаровували, отримуючи коричневу маслянисту тверду речовину (176 мг). Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ) дало коричневу тверду речовину (40 мг). Подальше очищення методом основної преп-ВЕРХ дало жовту олію (21 мг). Повторне очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-5% EtOH/ДХМ) дало указану в заголовку сполуку (12 мг, 6%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

1H -ЯМР (Метанол- d_4 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,38 - 8,32 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65 - 7,55 (м, 3H), 7,42 - 7,36 (м, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 2H), 4,73 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,60 (т, J = 14,0 Гц, 2H), 3,20 - 3,08 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 461,2 $[M+H]^+$

Приведена вище Загальна схема 11:

Загальна методика 12: Етил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбоксилат (184)

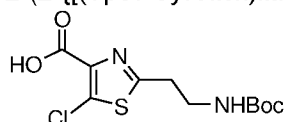


Розчин етил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (1) (2 г, 6,66 ммоль) і гексахлоретану (1,49 г, 6,32 ммоль) в ТГФ (140 мл) охолоджували до $-78^\circ C$. Добавляли каплями 2М розчин $NaHMDS$ (7,0 мл, 14,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 1 години, гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і залишали нагріватися до кімнатної температури. Отриману суміш фільтрували, і отриманий залишок промивали ТГФ (50 мл). Фільтрати випаровували у вакуумі, і отриманий залишок розділяли між EtOAc і насиченим водним розчином NH_4Cl . Органічний шар відділяли, висушували ($MgSO_4$) і випаровували у вакуумі. Очищення методом флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-30% EtOAc/ДХМ) дало указану в заголовку сполуку (1,47 г, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,91 (с, 1H), 4,45 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,55 (кв, J = 6,3 Гц, 2H), 3,18 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,49 - 1,39 (м, 12H).

ВЕРХ-МС (Метод A): $[m/z]$: 356,95 $[M+H]^+$

2-(2-[[Трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (185)

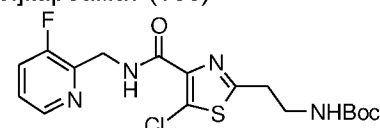


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 5, $LiOH$ (739 мг, 30,84 ммоль) і етил 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбоксилат (184) (1,47 г, 4,41 ммоль) в суміші ТГФ (30 мл)/вода (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,35 г, кільк.) у вигляді жовтої олії. Отриману сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,92 (с, 1H), 3,58 (кв, J = 5,7 Гц, 2H), 3,18 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод A): $[m/z]$: 328,9 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-[2-(5-хлор-4-[[3-фторпіридин-2-іл]метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл]етил]карбамат (186)



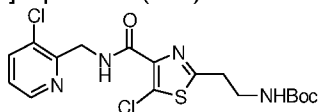
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (185) (800 мг, 2,61 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (623 мг, 3,13 ммоль), DIPEA (1,5 мл, 10,0 ммоль), $NATU$ (1,19 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,08 г, 80%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-60% EtOAc/гептан). Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49 - 8,39 (м, 2H), 7,44 (ддд, J = 9,4, 8,4, 1,3 Гц, 1H),

7,34 - 7,23 (м, 3H), 4,94 (с, 1H), 4,84 (дд, J = 5,1, 1,7 Гц, 2H), 3,59 (кв, J = 6,3 Гц, 2H), 3,15 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 415 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(5-хлор-4-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл) етил]карбамат (187)

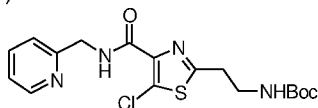


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (185) (220 мг, 0,72 ммоль), (3-хлорпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (154,55 мг, 0,72 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 2 ммоль), НАТУ (0,33 г, 0,85 ммоль) в суміші тетрагідрофуран (10 мл)/ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (360 мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-60% EtOAc/гептан). Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,66 (с, 1H), 8,56 - 8,52 (м, 1H), 7,74 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,85 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,61 (кв, J = 6,1 Гц, 2H), 3,17 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 431,1 [M+H]⁺

Трет-бутил N-(2-{5-хлор-4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил) карбамат (188)

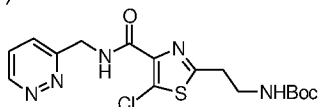


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (185) (216 мг, 0,7 ммоль), піридин-2-ілметанамін (0,09 мл, 0,84 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1 ммоль), НАТУ (0,32 г, 0,84 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) перемішували за кімнатної температури. Додавали ще піридин-2-ілметанамін (0,09 мл, 0,84 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 0 моль) і НАТУ (0,32 г, 0 моль), і реакцію продовжували. Указану в заголовку сполуку (227 мг, 78%) виділяли у вигляді коричневої олії після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 5-100% EtOAc/гептан). Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,50 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,81 (тд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 1H), 4,73 (с, 3H), 4,68 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 397,10 [M+H]⁺

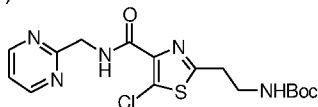
Трет-бутил N-(2-{5-хлор-4-[(піридазин-3-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил) карбамат (189)



Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (185) (220 мг, 0,72 ммоль), піридазин-3-ілметанамін (0,12 г, 1 ммоль), DIPEA (0,31 мл, 2 ммоль), НАТУ (0,41 г, 1 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (278 мг, 91%) у вигляді жовтої залишку після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 50-100% EtOAc/гептан, потім 2-6% метанол/етилацетат). Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 398,05 [M+H]⁺

Трет-бутил N-(2-{5-хлор-4-[(піримідин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил) карбамат (190)



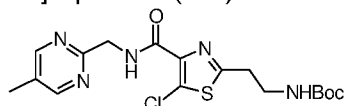
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (185) (579 мг, 1,54 ммоль), 1-(піримідин-2-іл)метанамін (0,14 г, 1,28 ммоль), DIPEA (0,67 мл, 3,85 ммоль), НАТУ (0,585 г, 1,54

ммоль) в суміші тетрагідрофуран (10 мл)/ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,483 г, 73 %) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 50-100% EtOAc/гептан). Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

5 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,83 - 8,79 (м, 1H), 8,78 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 7,41 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 7,11 - 7,05 (м, 1H), 4,64 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 398 $[M+H]^+$

Трет-бутил N-[2-(5-хлор-4-[[5-метилпіримідин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (191)

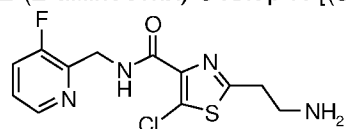


10 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-(2-[(трет-бутокс) карбоніл]аміно)етил-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (185) (556 мг, 1,48 ммоль), (5-метилпіримідин-2-іл)метанамін (0,14 г, 1,14 ммоль), DIPEA (0,396 мл, 2,274 ммоль), HATU (0,562 г, 1,478 ммоль) в суміші тетрагідрофуран (10 мл)/ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (577 мг, 92 %) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 70-100% EtOAc/гептан). Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ 8,77 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 2H), 7,08 (с, 1H), 4,60 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

20 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 412,05 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (192)

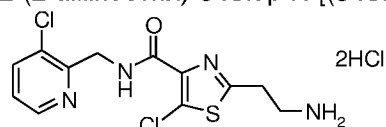


25 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12M HCl (8 мл) і трет-бутил N-[2-(5-хлор-4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (186) (1 г, 2,41 ммоль) в MeOH (40 мл) за кімнатної температури дали вказану в заголовку сполуку (703 мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини після очищення на картриджі SCX-2 (елюювання в градієнті 100% ДХМ, потім 100% MeOH і потім 7н. розчин NH_3/MeOH).

30 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,73 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,40 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J = 10,0, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 5,7, 1,5 Гц, 2H), 3,02 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,93 (т, J = 6,1 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 314,95 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (193)

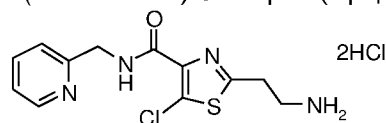


35 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12M HCl (2 мл) і трет-бутил N-[2-(5-хлор-4-[[3-хлорпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (187) (360 мг, 0,83 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури дали вказану в заголовку сполуку (320 мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини.

40 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,93 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,52 (дд, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,97 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,36 - 3,26 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 331,1 $[M+H]^+$

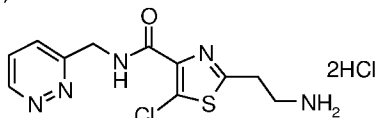
2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (194)



45 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12M HCl (2 мл) і трет-бутил N-(2-(5-хлор-4-[[піридин-2-ілметил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил)карбамат (188) (260 мг, 0,66 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури дали вказану в заголовку сполуку (198 мг, 82%) у вигляді темно-жовтої смоли. Отриманий сирий продукт використовували без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,80 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,64 (тд, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,03 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,60 - 3,39 (м, 4H).

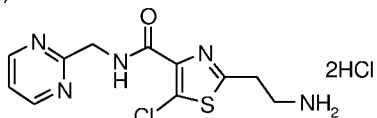
2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (195)



Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12М НСІ (1,86 мл) і трет-бутил N-(2-{5-хлор-4-[(піридазин-3-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (189) (278 мг, 0,65 ммоль) в МеОН (10 мл) при 60°C дали сиру указану в заголовку сполуку (296 мг) у вигляді світло-коричневого залишку. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 298 [M+H]⁺

2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (196)

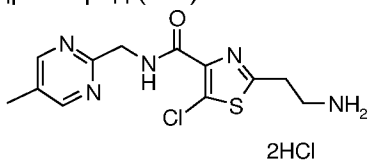


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12М НСІ (1,56 мл) і трет-бутил N-(2-{5-хлор-4-[(піримідин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл}етил)карбамат (190) (483 мг, 0,938 ммоль) в МеОН (3 мл) при 40°C дали вказану в заголовку сполуку (563 мг, 100%) у вигляді бежевої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,83 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 7,49 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,49 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,39 (т, J = 6,2 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 297,9 [M+H]⁺

2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (197)

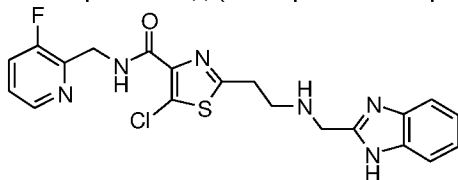


Аналогічно до загальної методики 2, 12М НСІ (1,74 мл) і трет-бутил N-[2-(5-хлор-4-[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (191) (580 мг, 1,04 ммоль) в МеОН (6 мл) за кімнатної температури дали вказану в заголовку сполуку (447 мг, 100%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,74 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,49 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,38 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 311,95 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 151)



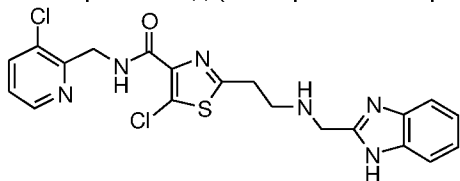
Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (192) (143 мг, 0,37 ммоль), 1H-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (70,1 мг, 0,48 ммоль), MgSO₄ (200 мг) в МеОН (10 мл) за кімнатної температури протягом 3 днів, з додаванням NaBH₄ (28 мг, 0,74 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (94 мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом препаративної ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,37 (дт, J = 4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J = 10,0, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,40 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 4,66 - 4,58 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,12 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,94 (т, J = 6,3 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 445,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-5-хлор-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-

тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 159)

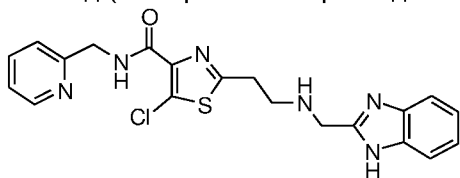


Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (193) (320 мг, 0,79 ммоль), 1Н-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (127,3 мг, 0,87 ммоль), DIPEA (0,32 мл, 2,0 ммоль) і MgSO₄ (300 мг) в MeOH (20 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (60 мг, 1,59 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (191 мг, 52%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом препаративної ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 8,72 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,49 (дд, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,17 - 7,09 (м, 2H), 4,65 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,98 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,95 (кв, J = 6,1, 5,3 Гц, 2H), 2,74 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 461 [M+H]⁺

2-{2-[(1Н-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-5-хлор-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 160)

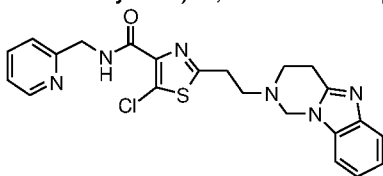


Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (194) (190 мг, 0,51 ммоль), 1Н-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (113 мг, 0,77 ммоль), DIPEA (0,3 мл, 2,0 ммоль) і MgSO₄ (400 мг) в ДХМ (10 мл) і MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (39 мг, 1,03 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (60 мг, 27%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищування методом препаративної ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 8,90 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,75 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,42 (м, 2H), 7,31 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 7,0, 5,3 Гц, 1H), 7,17 - 7,10 (м, 2H), 4,54 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,12 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,76 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 427,1 [M+H]⁺

5-хлор-N-(піридин-2-ілметил)-2-(2-{1,8,12-триазатрицикло[7,4,0,0²,7]тридека-2(7),3,5,8-тетраєн-12-іл}етил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 189)

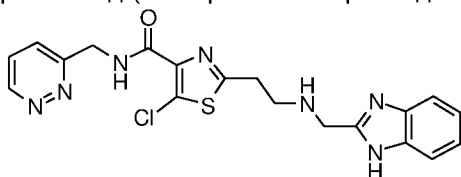


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (194) (361,5 мг, 0,98 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (187,9 мг, 0,98 ммоль), DBU (219 мкл, 1,47 ммоль) в MeCN (5 мл) за кімнатної температури протягом 3 годин дали суміш моно- і біс-алкільованих інтермедіатів, які розділяли методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/EtOAc, потім 0-10% MeOH/ДХМ). Моноалкільований інтермедіат (5-хлор-2-[2-((2-нітрофеніл)карбамоїл)етил]аміно)етил]-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (66,0 мг, 0,135 ммоль) потім реагував з порошком заліза (15,1 мг, 0,270 ммоль) в AcOH (1 мл) при 80°C протягом 1 годин, даючи вказану в заголовку сполуку (61 мг, 25%) у вигляді коричневої олії після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

¹H ЯМР (Ацетон-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,53 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (м, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,26 (дд, J = 7,0, 4,9 Гц, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,66 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,39 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,36 - 3,28 (м, 2H), 3,20 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,14 (т, J = 6,2 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 453,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-5-хлор-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 161)

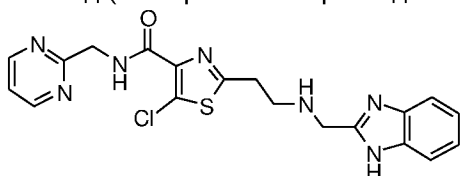


Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (195) (296 мг, 0,8 ммоль), 1H-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (151,7 мг, 1,04 ммоль), DIPEA (0,42 мл, 2,0 ммоль) і MgSO₄ (400 мг) в ДХМ (10 мл) і MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 3 днів, після додавання NaBH₄ (60 мг, 1,59 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (96 мг, 28%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом препаративної ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,18 (с, 1H), 9,14 (дд, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 9,07 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,5, 4,8 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (п, J = 7,0, 6,6 Гц, 2H), 4,72 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,12 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,75 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 428 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-5-хлор-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 175)

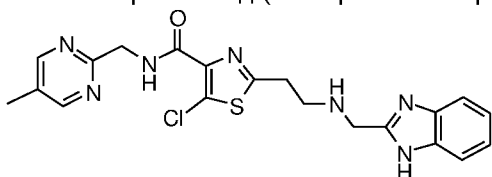


Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-(піримідин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (196) (563 мг, 0,94 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (178 мг, 1,22 ммоль), DIPEA (0,654 мл, 0,74 ммоль) в MeOH (15 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (53 мг, 1,41 ммоль) дали вказану в заголовку сполуку (224 мг, 54%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,20 (розшир.с, 1H), 8,80 - 8,74 (м, 3H), 7,50 (розшир.с, 2H), 7,40 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 7,21 - 7,07 (м, 2H), 4,64 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,96 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,76 (розшир.с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод г): [m/z]: 428,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-5-хлор-N-[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 178)

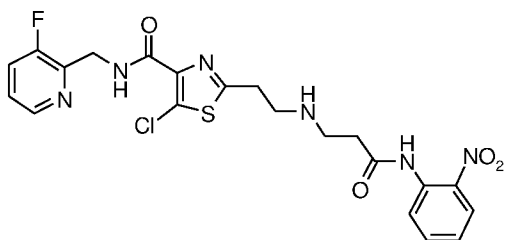


Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (197) (223 мг, 0,52 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (99 мг, 0,68 ммоль), DIPEA (0,363 мл, 2,09 ммоль) і MgSO₄ (400 мг) в MeOH (6 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (30 мг, 0,78 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (120 мг, 52%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,21 (с, 1H), 8,72 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,63 - 8,57 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,14 (дд, J = 6,0, 2,7 Гц, 2H), 4,61 - 4,56 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,75 (с, 1H), 2,26 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 442 [M+H]⁺

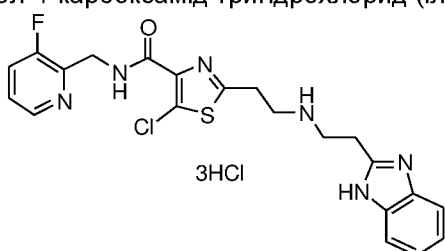
5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-[2-[(2-нітрофеніл)карбамоїл]етил]аміно)етил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (198)



Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (192) (700 мг, 2,22 ммоль) і N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (470 мг, 2,45 ммоль) поєднували в MeCN (40 мл) і добавляли DBU (0,37 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 днів. Реакційну суміш наносили безпосередньо на силікагель. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ) дала указану в заголовку сполуку (390 мг, 25%) у вигляді жовтої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 507 $[M+H]^+$

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 154)

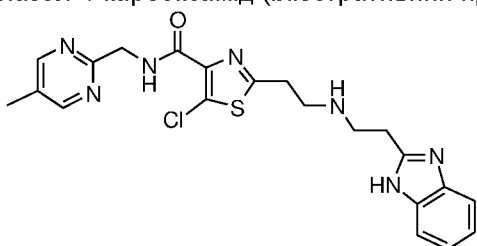


Аналогічно до загальної методики 8, 5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-[2-((2-нітрофеніл)карбамоіл)етил]аміноетил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (198) (390 мг, 0,77 ммоль) і порошок заліза (172 мг, 3 ммоль) в AcOH (5 мл) при 90°C протягом 30 хвилин дали сирий продукт. Отриманий залишок подвергали флеш-хроматографії крізь шар силікагелю, елюючи в градієнті 0,5-40% MeOH/ДХМ, потім 20% 7M NH₃ в MeOH/ДХМ, з подальшим очищенням методом основної преп-ВЕРХ, отримуючи цільовий продукт у формі вільної основи. Отриманий залишок знову розчиняли в MeOH (10 мл) і добавляли 12M HCl (1 мл) на 1 годину. Розчинник випаровували у вакуумі, отримуючи цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (D₂O, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,33 - 8,30 (м, 1H), 7,87 (ддд, J = 9,6, 8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,71 (дт, J = 6,8, 3,4 Гц, 2H), 7,59 (дт, J = 7,5, 4,2 Гц, 1H), 7,55 (дт, J = 6,3, 3,4 Гц, 2H), 3,72 - 3,62 (м, 6H), 3,44 (т, J = 6,6 Гц, 2H). Сигнал бензильного CH₂ перекривається з сигналами D₂O.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 459,1 $[M+H]^+$

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-5-хлор-N-[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 182)

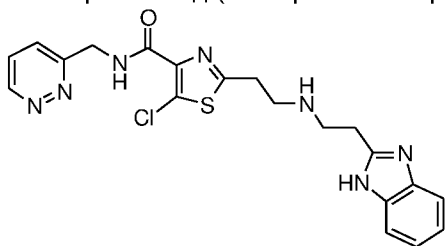


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 8, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-[(5-метилпіримідин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (197) (0,223 г, 0,522 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (0,090 г, 0,47 ммоль) і DBU (0,171 мл, 1,148 ммоль) в MeCN (10 мл) дали інтермедіат (355 мг, 0,46 ммоль), який реагував з порошком заліза (104 мг, 1,86 ммоль) в AcOH (5 мл) при 80°C протягом 2,5 годин, даючи указану в заголовку сполуку (6 мг, 3%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елювання в градієнті 0-5% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (DMSO-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,54 (с, 2H), 7,47 - 7,41 (м, 2H), 7,20 - 7,14 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,23 - 3,16 (м, 4H), 3,15 - 3,10 (м, 4H), 2,28 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 456,2 $[M+H]^+$

2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-5-хлор-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 183)

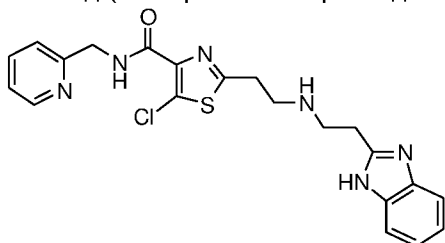


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 8, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (195) (255 мг, 0,689 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (132 мг, 0,689) і DBU (0,154 мл, 1,03 ммоль) в MeCN (5 мл) дали інтермедіат (112 мг, 0,16 ммоль), який реагував з порошком заліза (18 мг, 0,33 ммоль) в AcOH (1 мл) при 80°C протягом 2,5 годин, даючи указану в заголовку сполуку (6,4 мг, 8,5%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ), з подальшою основною преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,08 (дд, J = 4,3, 2,3 Гц, 1H), 7,72 - 7,63 (м, 2H), 7,47 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,23 - 7,15 (м, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,16 - 3,02 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 440,4 [M-H]⁻

2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-5-хлор-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 184)

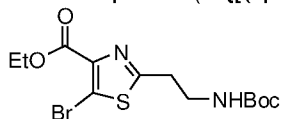


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 8, 2-(2-аміноетил)-5-хлор-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (194) (361,6 мг, 0,978 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (187,9 мг, 0,978 ммоль), DBU (0,219 мл, 1,467 ммоль) в MeCN (5 мл) дали інтермедіат (180 мг, 0,26 ммоль), який реагував з порошком заліза (29 мг, 0,54 ммоль) в AcOH (1 мл) при 80°C протягом 2 годин даючи указану в заголовку сполуку (8,8 мг, 7,5%) у вигляді жовтої олії після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,47 (ддд, J = 5,0, 1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,77 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 1H), 7,20 - 7,16 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,16 - 3,01 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 439,3 [M-H]⁻

Етил 5-бром-2-(2-([трет-бутоксикарбоніл]аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (199)

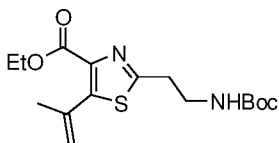


Етил 2-(2-([трет-бутоксикарбоніл]аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (1) (1,56 г, 5,19 ммоль) і 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлоретан (1,86 г, 10,0 ммоль) розчиняли в ТГФ (60 мл) і охолоджували до -78°C. 2M NaHMDS (5,45 мл) добавляли каплями, і отриману суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (30 мл) і залишали нагріватися до кімнатної температури. Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 100 мл), і об'єднані органічні екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії з елююванням в градієнті 10-50% EtOAc/гептан дали вказану в заголовку сполуку (1,62 г, 80%) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,91 (с, 1H), 4,46 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,56 (кв, J = 6,3 Гц, 2H), 3,21 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,50 - 1,42 (м, 12H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 400,9/402,85 [M+H]⁺

2-(2-([трет-бутоксикарбоніл]аміно)етил)-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (200)

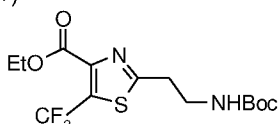


Етил 5-бром-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (199) (626 мг, 1,65 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (120 мг, 0,17 ммоль) і K_2CO_3 (460 мг, 3,0 ммоль) розчиняли в MeCN (18 мл) і воді (18 мл) в атмосфері азота і добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-диоксаборолан (0,38 мл, 1,98 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80°C протягом 30 хвилин, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою. Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 80 мл), і об'єднані органічні екстракти висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії селюванням в градієнті 10-60% EtOAc/гептан дала указану в заголовку сполуку (558 мг, 99%) у вигляді жовтої олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 5,23 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,32 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,47 (кв, J = 6,5 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 341,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (201)

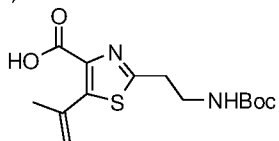


Етил 5-бром-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (199) (0,54 г, 1,43 ммоль) розчиняли в ДМФА (30 мл) в атмосфері азота і добавляли одид міді (I) (1,36 г, 7,0 ммоль), трифенілларсан (0,14 мл, 0,57 ммоль), Pd_2dba_3 (0,065 г, 0,07 ммоль) і метил дифтор(фторсульфоніл)ацетат (0,23 мл, 1,85 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 100°C протягом 3 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і випаровували у вакуумі. Отриманий залишок розділяли між EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фази розділяли, водну фазу екстрагували етилацетатом (2 × 80 мл), і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (2 × 50 мл), висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 10-60% EtOAc/гептан) дало вказану в заголовку сполуку (0,447 г, 84%) у вигляді жовтої олії.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,92 (с, 1H), 4,48 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,60 (кв, J = 6,2 Гц, 2H), 3,27 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,44 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 391 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

2-(2-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (202)

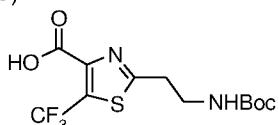


Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (200) (550 мг, 1,62 ммоль) і LiOH (390 мг, 16,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) і воді (20 мл) дали сиру указану в заголовку сполуку (569 мг, кільк.) у вигляді жовтої олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 5,41 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 3,59 (м, 2H), 3,16 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 312,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2-(2-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (203)



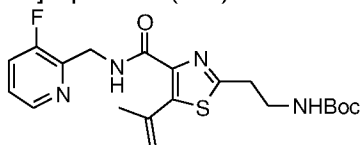
Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (201) (447 мг, 1,21 ммоль) і LiOH (320 мг, 13,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) і воді (15 мл) дали вказану в заголовку сполуку (365 мг, 88%) у вигляді біло-

жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,81 (с, 1H), 3,53 (кв, J = 6,0 Гц, 2H), 3,18 (розшир.с, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 362,95 [M+Na]⁺

5 Трет-бутил N-[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (204)

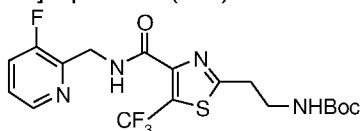


10 Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (202) (569 мг, 1,82 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (435 мг, 2,19 ммоль), DIPEA (1,11 мл, 6,0 ммоль) і HATU (830 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (544 мг, 71%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-60% EtOAc/гептан).

15 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51 - 8,43 (м, 2H), 7,45 - 7,38 (м, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 5,34 (м, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,83 (дд, J = 5,1, 1,6 Гц, 2H), 3,61 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 421,05 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (205)

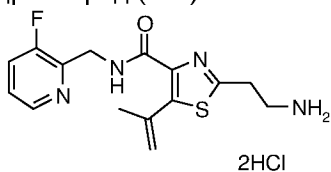


20 Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (203) (365 мг, 1,07 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (256,2 мг, 1,29 ммоль), DIPEA (0,65 мл, 4 ммоль) і HATU (490 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (344 мг, 72%) після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 20-30% EtOAc/гептан).

25 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (с, 1H), 8,35 (дт, J = 4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J = 9,4, 8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,25 - 7,15 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,77 (дд, J = 5,0, 1,6 Гц, 2H), 3,54 (кв, J = 6,3 Гц, 2H), 3,17 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 449,05 [M+H]⁺

30 2-(2-аміноетил)-N-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (206)

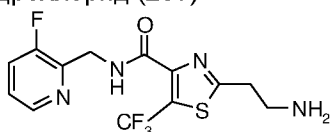


2HCl

35 Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (204) (544 мг, 1,29 ммоль) і 12M HCl (2 мл) в MeOH (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (486 мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 321 [M+H]⁺

2-(2-аміноетил)-N-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (207)



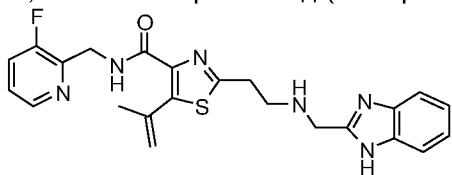
2HCl

40 Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (205) (347 мг, 0,77 ммоль) і 12M HCl (2 мл) в MeOH (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (330 мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,22 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,40 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 3H), 7,74 (ддд, J = 10,1, 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (дт, J = 8,4, 4,4 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 5,8, 1,5 Гц, 2H), 3,42 - 3,22 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 349 [M+H]⁺

- 5 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 177)

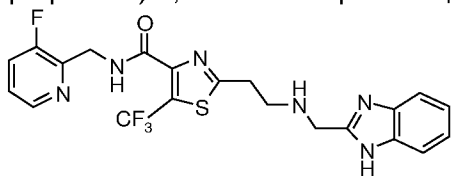


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (206) (260 мг, 0,66 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (96,6 мг, 0,66 ммоль), DIPEA (0,36 мл, 2,0 ммоль) і MgSO₄ (300 мг) в MeOH (20 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (500 мг, 1,3 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (148 мг, 50%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

- 10 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,19 (с, 1H), 8,67 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,43 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,16 - 7,09 (м, 2H), 5,21 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,61 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,11 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,96 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 451,1 [M+H]⁺

- 15 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 176)

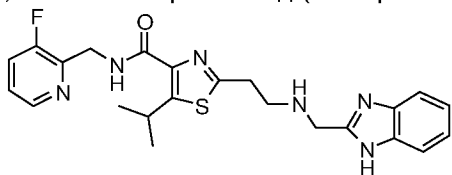


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (207) (130 мг, 0,31 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (67,6 мг, 0,46 ммоль), DIPEA (0,16 мл, 0,93 ммоль) і MgSO₄ (300 мг) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (23 мг, 0,62 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (81 мг, 55%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

- 25 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,21 (с, 1H), 8,96 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J = 4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J = 10,0, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,41 (дт, J = 8,3, 4,4 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 4,65 (дд, J = 5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,22 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,99 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,80 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 479,1 [M+H]⁺

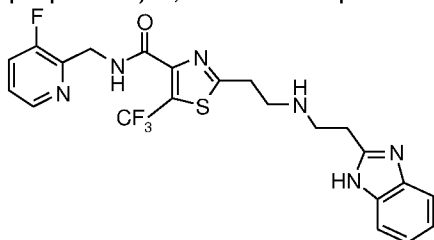
- 30 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(пропан-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 180)



- 35 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(проп-1-ен-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 177) (120 мг, 0,27 ммоль) і паладій на вугліці (10%, 28 мг, 0,027 ммоль) поєднували в EtOH (10 мл), і отриману суміш перемішували в атмосфері водню 1,5 години. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту, і отриманий залишок промивали MeOH. Об'єднані фільтрати випаровували у вакуумі і очищували методом основної преп-ВЕРХ, отримуючи вказану в заголовку сполуку (68 мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

- 40 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,20 (с, 1H), 8,60 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,38 - 8,34 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,58 - 7,43 (м, 2H), 7,40 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,16 - 7,09 (м, 2H), 4,63 (дд, J = 5,6, 1,4 Гц, 2H), 4,24 (гепт, J = 6,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,11 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,21 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

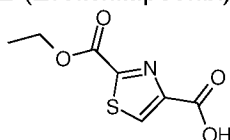
ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]: 453,2 [M+H]^+$
 2-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 186)



5 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (207) (242 мг, 0,57 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (110,4 мг, 0,57 ммоль) і DBU (0,301 мл, 2 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (56 мг, 1 ммоль) в AcOH (3 мл), отримуючи указану в заголовку сполуку (4 мг, 2%) після двох очищувальних методів основної преп-ВЕРХ і фінального очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,94 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,39 (дт, J = 4,5, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J = 9,9, 8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 4,64 (дд, J = 5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,18 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,06 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,02 - 2,92 (м, 4H).

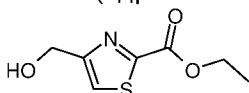
15 ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]: 493,1 [M+H]^+$
 2-(Етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (216)



20 3-Бром-2-оксипропанову кислоту і етил аміно(тіоксо)ацетат в ТГФ (100 мл) перемішували при 60°C протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, отримуючи помаранчеву тверду речовину. Отриманий продукт розтирали в Et₂O, фільтрували і висушували в вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (4,54 г, 62,8%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 13,40 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 4,40 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

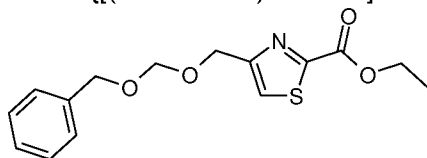
25 ВЕРХ-МС (ESI+): $[m/z]: 201,90 [M+H]^+$
 Етил 4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-2-карбоксилат (217)



30 Ізобутил хлорформіат (1,16 мл, 8,95 ммоль) добавляли в крижану (0°C) суспензію 2-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (216) (1,5 г, 7,46 ммоль) і TEA (1,25 мл, 8,95 ммоль) в ТГФ (60 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту, добавляли в фільтрат NaBH₄ (0,705 г, 18,64 ммоль) і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли додаванням насиченого водного розчину Na₂CO₃ і перемішували протягом 10 хвилин, потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували розчинник. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 40-50% EtOAc-Гептан) дала указану в заголовку сполуку (0,734 г, 52,6%) у вигляді кристалічної твердої речовини.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 500 МГц) δ [м.д.] = 7,85 (с, 1H), 5,50 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 5,8, 0,8 Гц, 2H), 4,37 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,33 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

40 ВЕРХ-МС (ESI+): $[m/z]: 187,90 [M+H]^+$
 Етил 4-[[бензилокси]метокс]метил-1,3-тіазол-2-карбоксилат (218)



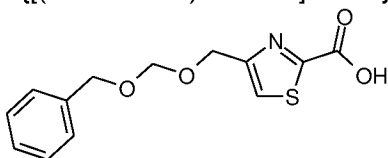
NaH (60%, 0,106 г, 2,66 ммоль) добавляли в крижаний (0°C) розчин етил 4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-2-карбоксилату (217) (0,415 г, 2,22 ммоль) в ТГФ (20 мл), і реакційну суміш

перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Додавали [(хлорметокси)метил]бензол (0,416 г, 2,66 ммоль), і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 3 годин. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари поєднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували розчинник. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання 30-50% EtOAc-гептан) дало указану в заголовку сполуку (0,392 г, 48,9%) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ [м.д.] = 7,52 - 7,50 (м, 1H), 7,36 - 7,33 (м, 5H), 4,90 (с, 2H), 4,86 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,48 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,44 (т, J = 7,1, 3H).

ВЕРХ-МС (ESI⁺): [m/z]: 307,95 [M+H]⁺

4-[[[(бензилокси)метокси]метил]-1,3-тіазол-2-карбонова кислота (219)

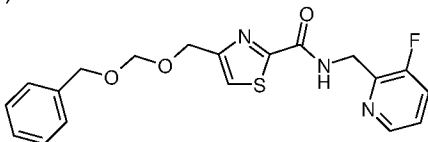


Аналогічно до загальної методики 5, LiOH (64 мг, 1,53 ммоль) додавали в розчин етил 4-[[[(бензилокси)метокси]метил]-1,3-тіазол-2-карбоксилату (218) (85%, 0,39 г, 1,28 ммоль) в ТГФ (5 мл), MeOH (5 мл) і воді (5 мл) за кімнатної температури, через 4 години отримуючи указану в заголовку сполуку (0,35 г, 88,4%) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (DMFCO-d₆, 500 МГц) δ [м.д.] = 7,95 (с, 1H), 7,36 - 7,33 (м, 5H), 4,84 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,49 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (ESI⁺): [m/z]: 279,95 [M+H]⁺

4-[[[(бензилокси)метокси]метил]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-2-карбоксамід (220)

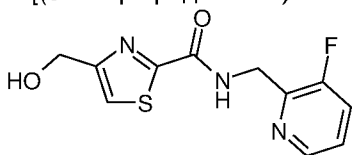


Аналогічно до загальної методики 6, 4-[[[(бензилокси)метокси]метил]-1,3-тіазол-2-карбонова кислота (219) (0,350 г, 1,25 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,374 г, 1,88 ммоль), DIPEA (0,89 мл, 5,01 ммоль) і HATU (0,714 г, 1,88 ммоль) в ДМФА (10 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,381 г, 76,1%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-5% MeOH-ДХМ).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц) δ [м.д.] = 8,42 - 8,38 (м, 1H), 7,40 - 7,27 (м, 7H), 4,90 (с, 2H), 4,86 - 4,82 (м, 2H), 4,80 (д, J = 0,6 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H).

ВЕРХ-МС (ESI⁺): [m/z]: 388,05 [M+H]⁺

N-[(3-Фторпіридин-2-іл)метил]-4-[(гідроксиметил)-1,3-тіазол-2-карбоксамід (221)

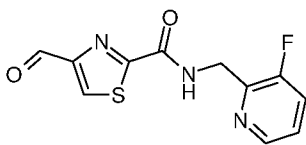


ТФОК (1 мл, 13,06 ммоль) додавали в крижаний (0°C) розчин 4-[[[(бензилокси)метокси]метил]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-2-карбоксаміду (220) (0,185 г, 0,48 ммоль) в ДХМ (4 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Розчинник випаровували, отриманий залишок розчиняли в EtOAc (5 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (20 мл), насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували розчинник. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 5% MeOH-ДХМ) дала указану в заголовку сполуку (0,085 г, 73,2%) у вигляді безбарвного порошка.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,45 - 8,41 (м, 1H), 8,36 (розшир.с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,44 - 7,40 (м, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 4,85 (дд, J = 5,1, 1,6 Гц, 2H), 4,83 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,20 (т, J = 6,0 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (ESI⁺): [m/z]: 267,95 [M+H]⁺

N-[(3-Фторпіридин-2-іл)метил]-4-форміл-1,3-тіазол-2-карбоксамід (222)

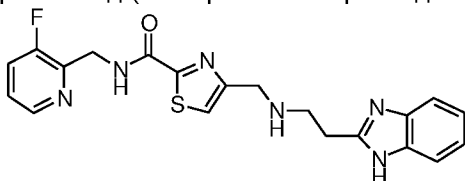


IBX (189 мг, 0,70 ммоль) добавляли в розчин N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-2-карбоксаміду (221) (60 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (5 мл), і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь целіт. Розчин адсорбували на силікагелі і очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 5% MeOH-ДХМ). Отриманий продукт ще раз очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 30-50% EtOAc-гептан), отримуючи указану в заголовку сполуку (56 мг, 94%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,10 (с, 1H), 8,46 (розшир.с, 1H), 8,46 - 8,44 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,46 - 7,42 (м, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 4,88 (дд, J = 5,1, 1,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (ESI⁺): [m/z]: 265,95 [M+H]⁺

4-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)метил-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-2-карбоксамід (ілюстративний приклад № 205)



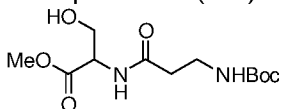
Розчин N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-4-форміл-1,3-тіазол-2-карбоксамід (222) (56 мг, 0,21 ммоль) в ДХЕ (1 мл) добавляли в суспензію 2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етан-1-аміну дигідрохлориду (50 мг, 0,21 ммоль) і DIPEA (147 мкл, 0,84 ммоль) в ДХЕ (2 мл). Добавляли активовані молекулярні сита 4Å, і розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин, потім фільтрували, і фільтрати випаровували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в MeOH (10 мл) і охолоджували до 0°C. Добавляли NaBH₄ (12 мг, 0,32 ммоль), суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години, потім гасили насиченим розчином Na₂CO₃ і екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом основної преп-ВЕРХ дало указану в заголовку сполуку (44 мг, 51%) у вигляді безбарвної піни.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,31 (дт, J = 4,5, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (ддд, J = 9,8, 8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (дт, J = 6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,36 (дт, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 7,18 - 7,14 (м, 2H), 4,75 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,13 - 3,07 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 411,1 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 12

Загальна методика 13: метил 2-(3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропанамідо)-3-гідроксипропаноат (223)

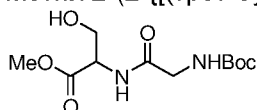


ТЕА (8,38 мл, 60,1 ммоль) добавляли в охолоджений (0°C) розчин метилсеринату гідрохлориду (1:1) (8,5 г, 54,6 ммоль) в ДХМ (250 мл) в атмосфері азота. Порціями добавляли N-(трет-бутоксикарбоніл)-бета-аланін (10,3 г, 54,6 ммоль) і DCC (12,4 г, 60,1 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 19 годин. Розчинник випаровували і добавляли EtOAc (250 мл). Отриману суміш нагрівали до 50°C і перемішували протягом 20 хвилин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат випаровували, отримуючи воскоподібну не зовсім білу тверду речовину (21,7 г). Отриману тверду речовину розчиняли в MeOH (200 мл) і добавляли силікагель (300 мл). Розчинник випаровували за зниженого тиску, отримуючи сполуку, яку в сухому вигляді загрузжали на силікагель. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20% EtOAc/гептан (2 л), 40% EtOAc/гептан (4 л), 80% EtOAc/гептан (2 л), потім EtOAc (8 л) дало указану в заголовку сполуку (10,4 г, 64,4%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 6,62 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,65 (дт, J = 7,1, 3,4 Гц, 1H), 3,96 (т, J = 3,2 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,55 - 3,33 (м, 2H), 2,95 (с, 1H), 2,48 (тд, J = 5,8, 2,6 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 291 [M+H]^+$

Метил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)ацетамідо)-3-гідроксипропаноат (224)

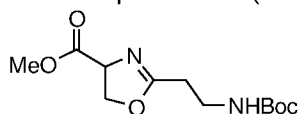


Аналогічно до загальної методики 13, метилсеринат гідрохлорид (3 г, 19,28 ммоль), ТЕА (2,96 мл, 21,21 ммоль), N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцин (3,38 г, 19,28 ммоль) і DCC (4,38 г, 21,21 ммоль) в ДХМ (100 мл) дали вказану в заголовку сполуку (4,5 г, 69%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елюванні в градієнті 20-100% EtOAc/гептан.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 7,07 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,77 - 4,60 (м, 1H), 3,99 (м, 2H), 3,87 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,04 (с, 1H), 1,48 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 298,95 [M+Na]^+$

Загальна методика 14: метил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (225)

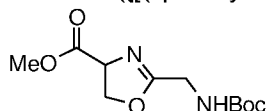


Метил 2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанамідо)-3-гідроксипропаноат (223) (98%, 10,42 г, 35,17 ммоль) розчиняли в безводному ДХМ (280 мл) в атмосфері азота. Реакційну суміш охолоджували в бані CO_2/MeCN (приблизно -50°C) і перемішували протягом 30 мин. Добавляли DAST (5,58 мл, 42,21 ммоль) каплями, і отриману суміш перемішували при -50°C протягом 2,25 години. Добавляли K_2CO_3 (4,86 г, 35,17 ммоль) в один прийом, і реакційну суміш залишали перемішуватися на 20 хвилин, перед тим як нагріти до кімнатної температури. Реакційну суміш потім поміщали на водяну баню і обережно добавляли воду (60 мл) (спостерігається виділення газу) в реакційну суміш, потім добавляли 2М розчин NaOH (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 10 хвилин, і шари розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку (10,3 г) у вигляді помаранчевої олії. Сирий продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 5,14 (с, 1H), 4,72 (ддт, $J = 10,3, 7,6, 1,2$ Гц, 1H), 4,47 (дд, $J = 8,7, 7,7$ Гц, 1H), 4,39 (дд, $J = 10,6, 8,8$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,49 - 3,36 (м, 2H), 2,48 (тд, $J = 6,2, 1,2$ Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 273 [M+H]^+$

Метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (226)

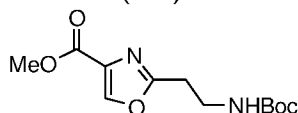


Аналогічно до загальної методики 14, метил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)ацетамідо)-3-гідроксипропаноат (224) (2,5 г, 7,42 ммоль) і DAST (1,18 мл, 8,9 ммоль) в ДХМ (70 мл) дали вказану в заголовку сполуку (2,02 г, кільк.) у вигляді жовтої олії.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 5,12 (с, 1H), 4,86 - 4,68 (м, 1H), 4,62 - 4,42 (м, 2H), 4,11 - 3,89 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]: 258,95 [M+H]^+$

Загальна методика 15: метил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (227)



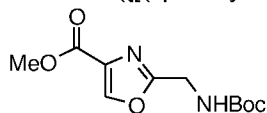
Бром(трихлор)метан (10,4 мл, 105,56 ммоль) добавляли в розчин метил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилату (225) (93,2%, 10,28 г, 35,19 ммоль) в безводному ДХМ (300 мл) в атмосфері азота, з охолодженням до 0°C . Добавляли каплями DBU (15,75 мл, 105,56 ммоль), отриману суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2,5 годин. Добавляли насичений водний розчин лимонної кислоти (25 мл), потім воду (100 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували 10 хвилин. Шари розділяли, і водний шар екстрагували дихлорметаном (3×100

мл). Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи темно-коричневу олію (14,6 г). Отриману неочищену олію наносили на силікагель з MeOH (200 мл). Фільтрували крізь шар силікагелю [елювання в градієнті гептан (2 × 500 мл), 25% EtOAc /гептан (2 × 500 мл), і 50% EtOAc /гептан (11 × 500 мл)], отримуючи указану в заголовку

сполуку (8,63 г) у вигляді жовтої олії, яка затвердівала при відстоюванні.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,16 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,57 (кв, J = 6,0 Гц, 2H), 2,99 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 293,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Метил 2-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно}метил)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (228)

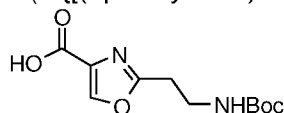


Аналогічно до загальної методики 15, метил 2-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно}метил)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (226) (2,02 г, 7,43 ммоль), DBU (3,33 мл, 22,29 ммоль) і бром(трихлор)метан (2,2 мл, 22,29 ммоль) в ДХМ (75 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,04 г, 55%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елюванні в градієнті 0-100% TBME /гептан.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,19 (с, 1H), 5,19 (розшир.с, 1H), 4,49 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 278,95 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

2-(2-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (229)

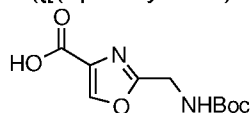


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 5, LiOH (1,02 г, 42,76 ммоль) і метил 2-(2-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (227) (97%, 6,62 г, 23,76 ммоль) в ТГФ (100 мл) і воді (25 мл) дали вказану в заголовку сполуку (4,8 г, 79%) у вигляді не зовсім білого порошка.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,62 (с, 1H), 6,94 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,31 - 3,26 (м, 2H, часткове перекривання з сигналами HOD), 2,87 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 278,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

2-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно}метил)-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (230)

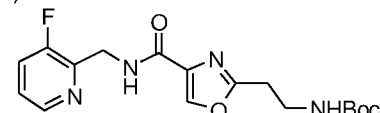


Аналогічно до загальної методики 5, метил 2-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно}метил)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (228) (1,04 г, 4,06 ммоль) і LiOH (0,15 г, 6,09 ммоль) в суміші ТГФ/вода (20 мл/5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,07 г, кільк.) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,29 (с, 1H), 5,39 (розшир.с, 1H), 4,54 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 265 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Трет-бутил N-[2-(4-({(3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл}-1,3-оксазол-2-іл)етил] карбамат (231)

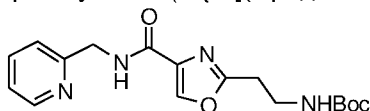


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-(2-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (229) (3,78 г, 14,75 ммоль), HATU (6,17 г, 16,23 ммоль), DIPEA (8,48 мл, 48,68 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (2,94 г, 14,75 ммоль) в суміші ТГФ/вода (100 мл/40 мл) дали вказану в заголовку сполуку (4,83 г, 87%) у вигляді жовтої скловидної твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-100% EtOAc /гептан).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51 (с, 2H), 8,40 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,70 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 6,98 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,32 - 3,28 (м, 2H, часткове перекривання з сигналами HOD), 2,90 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 365,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Трет-бутил N-[2-(4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл)етил]карбамат (232)

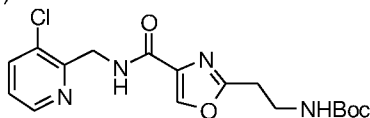


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (229) (4 г, 15,61 ммоль), DIPEA (5,44 мл, 31,22 ммоль), HATU (8,9 г, 23,41 ммоль), піридин-2-ілметанамін (2,41 мл, 23,41 ммоль) в ДМФА (65 мл) дали вказану в заголовку сполуку (6,03 г) у вигляді жовтої в'язкої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,74 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,54 - 8,48 (м, 2H), 7,75 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,32 - 7,22 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 4,52 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,29 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 2,90 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 347,1 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-[[3-хлорпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл)етил] карбамат (233)

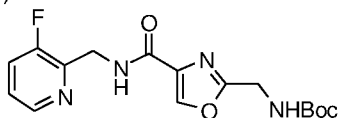


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (229) (295 мг, 0,76 ммоль, 66%), (3-хлорпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (246 мг, 1,14 ммоль), TEA (0,1 мл, 0,76 ммоль) і HATU (0,43 г, 1,14 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (202 мг, 59%, 85% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,58 - 8,45 (м, 2H), 7,96 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 2,97 - 2,86 (м, 4H), 1,35 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 381,05 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл)етил] карбамат (234)

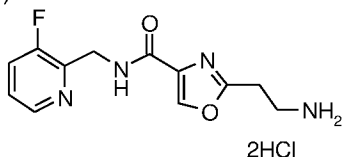


Аналогічно до загальної методики 6, 2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]метил)-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (230) (0,5 г, 2,06 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,41 г, 2,06 ммоль), DIPEA (1,19 мл, 6,81 ммоль) і HATU (0,86 г, 2,27 ммоль) в ТГФ (15 мл) і ДМФА (6 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,744 г, 98%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-100% EtOAc/гептан.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (с, 1H), 8,51 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,65 (м, 1H), 7,55 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 1H), 4,65 - 4,59 (м, 2H), 4,29 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 351,0 [M+H]⁺

2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235)



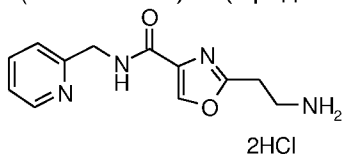
2HCl

Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, трет-бутил N-[2-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл)етил]карбамат (231) (4,83 г, 12,86 ммоль), 4М розчин HCl в 1,4-диоксані (50 мл) і ДХМ (80 мл) дали вказану в заголовку сполуку (4,61 г) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 - 8,36 (м, 1H), 8,13 (розшир.с, 3H), 7,76 - 7,68 (м, 1H), 7,46 - 7,39 (м, 1H), 4,64 (дд, J = 5,8, 1,4 Гц, 2H), 3,25 (псевдо кв., J = 6,1 Гц, 2H), 3,20 - 3,14 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод F): $[m/z]$: 265,1 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (236)

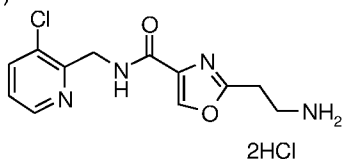


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, трет-бутил N-(2-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл}етил)карбамат (232) (90%, 6,03 г, 15,68 ммоль), 12M HCl (26,13 мл) в MeOH дали вказану в заголовку сполуку (5,78 г) у вигляді кремової піни.

^1H -ЯМР (Метанол- d_4 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,80 (дд, J = 5,9, 0,8 Гц, 1H), 8,62 (тд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,10 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,01 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 3,51 - 3,43 (м, 2H), 3,26 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод A): $[m/z]$: 246,9 $[M+H]^+$

2-(2-аміноетил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (237)

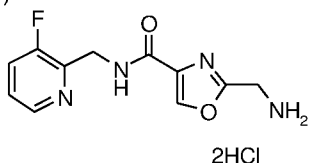


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, трет-бутил N-[2-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-оксазол-2-іл}етил)карбамат (233) (85%, 202 мг, 0,45 ммоль), MeOH (5 мл) і 4M розчин HCl в диоксані (1,65 мл) дали вказану в заголовку сполуку (125 мг, 62%) у вигляді коричневої твердої речовини.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,67 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,52 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 3H), 7,96 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,29 - 3,23 (м, 2H), 3,21 - 3,16 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод A): $[m/z]$: 281,1 $[M+H]^+$

2-(амінометил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (238)

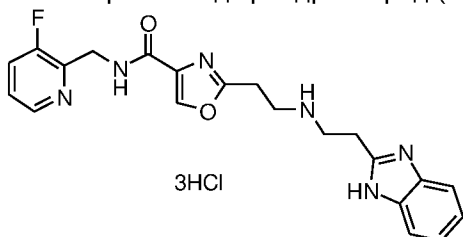


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл)метил]карбамат (234) (744 мг, 2,02 ммоль) і 4M розчин HCl в 1,4-диоксані (15 мл) в ДХМ (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (668 мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,79 (с, 1H), 8,73 (розшир.с, 3H), 8,54 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,80 - 7,68 (м, 1H), 7,49 - 7,38 (м, 1H), 4,66 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 4,32 (т, J = 5,5 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод F): $[m/z]$: 251,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 127)



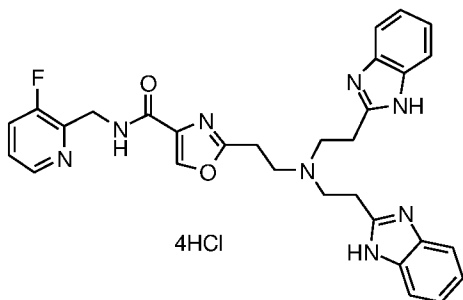
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (1 г, 2,97 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (0,63 г, 3,26 ммоль) і DBU (1,5 мл, 10,08 ммоль) в MeCN (30 мл) за кімнатної температури протягом ночі дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (0,5 г) в AcOH (10 мл) в атмосфері азота при 80°C протягом 3 годин. Отриманий сирий продукт очищували методом основної преп-ВЕРХ з подальшим очищенням методом колонкової флеш-

хроматографії (елюювання в градієнті 0-30% MeOH в ДХМ), отримуючи 2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно} етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід. Отриману вільну основу розчиняли в MeOH (10 мл) і добавляли 12М розчин хлороводню (1,5 мл). Розчинник потім випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (333 мг, 22%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (D₂O, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34 - 8,30 (м, 2H), 7,86 (ддд, J = 9,6, 8,7, 1,2 Гц, 1H), 7,74 - 7,69 (м, 2H), 7,62 - 7,57 (м, 1H), 7,57 - 7,52 (м, 2H), 3,74 - 3,66 (м, J = 4,3 Гц, 4H), 3,64 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,33 (т, J = 6,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 409,1 [M+H]⁺

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід тетрагідрохлорид (ілюстративний приклад № 128)

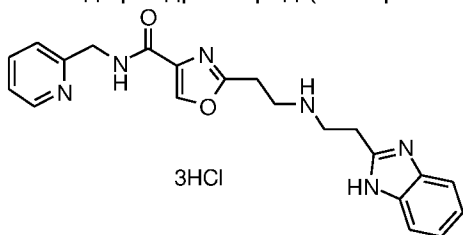


Аналогічно до загальної методики 7, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (ілюстративний приклад № 127) (305 мг, 0,9 ммоль), 2-(2-хлоретил)-1H-1,3-бензодіазол гідрохлорид (216 мг, 1 ммоль) і DIPEA (3,15 мл, 18 ммоль) в ДМФА (5 мл) дали вказану в заголовку сполуку у формі вільної основи після очищення методом основної преп-ВЕРХ. Отриману вільну основу обробляли 12М розчином HCl (0,5 мл) в MeOH (5 мл), отримуючи указану в заголовку сполуку у формі тетрагідрохлориду (5 мг, 0,8%) у вигляді коричневого залишку.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56 - 8,52 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,21 - 8,15 (м, 1H), 7,90 - 7,84 (м, 2H), 7,84 - 7,77 (м, 3H), 7,69 - 7,60 (м, 3H), 7,58 (ддд, J = 8,2, 7,4, 0,6 Гц, 1H), 5,32 - 5,22 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,17 - 4,11 (м, 2H), 4,02 - 3,94 (м, 2H), 3,93 - 3,86 (м, 2H), 3,78 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,48 (т, J = 6,3 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 553,2 [M+H]⁺

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 171)

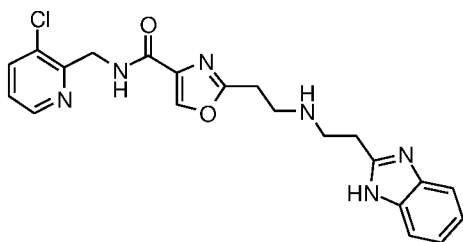


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 8, 2-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (236) (86%, 1,2 г, 3,25 ммоль), DBU (1,46 мл, 9,76 ммоль) і N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (0,69 г, 3,58 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (0,52 г) в AcOH (10 мл), даючи указану в заголовку сполуку (0,22 г, 12%) у вигляді блідо-коричневої твердої сполуки.

¹H-ЯМР (D₂O), 500 МГц): δ [м.д.] = 8,72 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,54 (тд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,00 - 7,94 (м, 2H), 7,81 (дт, J = 6,2, 3,2 Гц, 2H), 7,63 (дт, J = 6,2, 3,3 Гц, 2H), 4,88 (с, 2H), 3,83 - 3,70 (м, 6H), 3,43 (т, J = 6,9 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 391,2 [M+H]⁺

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 173)



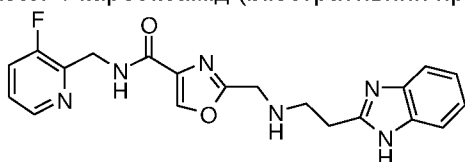
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (237) (75%, 120 мг, 0,25 ммоль), DBU (76 мкл, 0,51 ммоль) і N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (48 мг, 0,25 ммоль) в MeCN (5 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (36,9 мг) в AcOH (2 мл), даючи

указану в заголовку сполуку (4,6 мг, 3%) у вигляді прозорої плівки після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,44 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,41 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 8,1, 4,8 Гц, 1H), 7,19 - 7,14 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,18 - 3,04 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 425,2 [M+H]⁺

2-({[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}метил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 206)

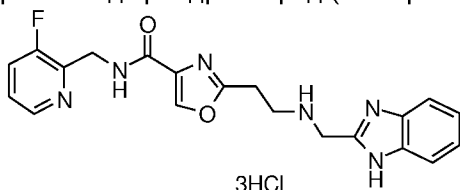


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(амінометил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (238) (300 мг, 0,93 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (196 мг, 1,02 ммоль) і DBU (471,1 мкл, 3,16 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (156 мг, 2,79 ммоль) в AcOH (5 мл), даючи указану в заголовку сполуку (20 мг, 27%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією при елююванні в градієнті 2-20% MeOH/ДХМ.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,53 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,51 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,15 - 7,07 (м, 2H), 4,62 (дд, J = 5,6, 1,3 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,04 - 2,99 (м, 2H), 2,98 - 2,94 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 395,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)метил]аміно}етил-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 126)

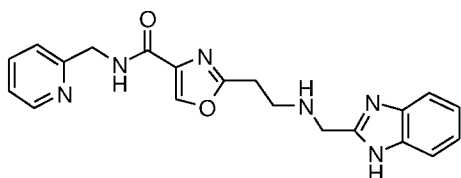


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (100 мг, 0,3 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (43,3 мг, 0,3 ммоль), DIPEA (0,207 мл, 1,19 ммоль) і безводний MgSO₄ (200 мг) в ДХМ (10 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (17 мг, 0,45 ммоль), дали сполуку у формі вільної основи після очищування методом основної преп-ВЕРХ. Отриманий залишок знову розчиняли в MeOH (5 мл) і обробляли 12M HCl (1 мл) протягом 30 хвилин, отримуючи указану в заголовку сполуку (64 мг, 42%) у вигляді білої твердої гігроскопічної сполуки.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,57 (дд, J = 5,4, 0,9 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,26 - 8,19 (м, 1H), 7,88 (ддт, J = 13,4, 8,9, 4,1 Гц, 3H), 7,68 (тд, J = 6,3, 5,5, 2,1 Гц, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 3,83 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,47 (т, J = 6,3 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 395,2 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)метил]аміно}етил-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 137)

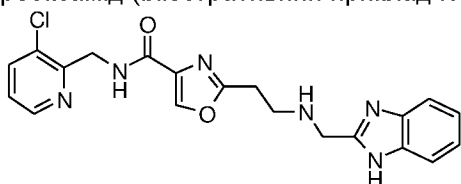


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 2-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (236) (430 мг, 1,31 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (229 мг, 1,57 ммоль) і DIPEA (0,91 мл, 5,23 ммоль) в MeOH (20 мл) за кімнатної температури протягом 17 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (74 мг, 1,96 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (380 мг, 77%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елюванні в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,72 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,53 - 8,46 (м, 2H), 7,74 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,31 - 7,22 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 4,52 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,03 - 2,93 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]: 377,2 [M+H]^+$

2-[2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил]-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 141)

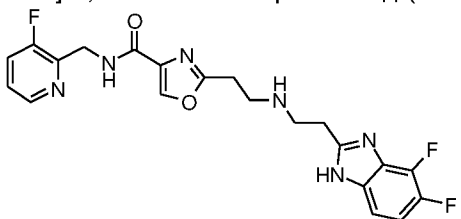


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (237) (118 мг, 0,31 ммоль), 1Н-бензімідазол-2-карбальдегід (54 мг, 0,37 ммоль) і DIPEA (0,216 мл, 1,24 ммоль) в MeOH (4 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (18 мг, 0,46 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (51 мг, 40%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,41 (дд, J = 4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,49 (м, 2H), 7,34 - 7,30 (м, 1H), 7,21 - 7,18 (м, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,14 - 3,09 (м, 2H), 3,07 - 3,03 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 411,2 $[M+H]^+$

2-(2-[[2-(4,5-дифтор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 257)

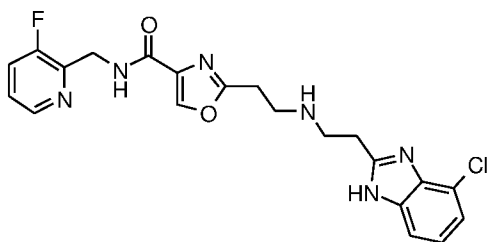


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (350 мг, 1,04 ммоль), N-(2,3-дифтор-6-нітрофеніл)проп-2-енамід (K10) (250 мг, 1,10 ммоль) і DBU (465 мкл, 3,11 ммоль) в MeCN (10 мл) дали інтермедіат (193 мг) після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ). Отриманий інтермедіат потім реагував з порошком заліза (88 мг, 1,57 ммоль) в AcOH (2 мл), даючи указану в заголовку сполуку (14 мг, 8%) у вигляді біло-жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-30% MeOH/ДХМ) з подальшою основною преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,55 - 8,47 (м, 2H), 8,38 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,74 - 7,67 (м, 1H), 7,44 - 7,36 (м, 1H), 7,23 (дд, J = 8,8, 3,6 Гц, 1H), 7,17 - 7,09 (м, 1H), 4,61 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,02 - 2,91 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод г): $[m/z]$: 445,2 $[M+H]^+$

2-(2-[[2-(4-хлор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 226)



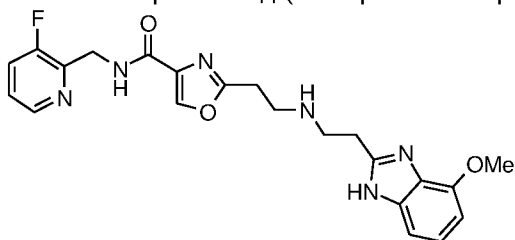
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (340 мг, 1,01 ммоль), N-(3-хлор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (H) (245 мг, 1,08 ммоль) і DBU (147 мкл, 0,98 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (81 мг, 1,45 ммоль) в AcOH (4 мл), даючи

указану в заголовку сполуку (31 мг, 19%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51 (м, 2H), 8,38 (дт, J = 4,6, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J = 10,0, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,19 (дд, J = 7,7, 0,8 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 5,6, 1,3 Гц, 2H), 3,09 - 2,95 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 443,1 [M+H]⁺

N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-{[2-(4-метокси-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил] аміно}етил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 227)



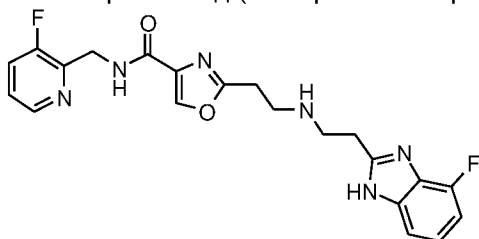
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (301 мг, 0,89 ммоль), N-(2-метокси-6-нітрофеніл)проп-2-енамід (I) (198 мг, 0,89 ммоль) і DBU (0,4 мл, 2,68 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який частково очищували методом колонкової флеш-хроматографії при елюванні в градієнті 0-10% MeOH в ДХМ. Отриманий інтермедіат потім реагував з порошком заліза (86 мг) в AcOH (3 мл), даючи

указану в заголовку сполуку (2 мг, 1%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,60 - 7,54 (м, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 1H), 7,09 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,70 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,22 - 3,16 (м, 4H), 3,14 - 3,05 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод г): [m/z]: 439,2 [M+H]⁺

2-(2-{[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 228)



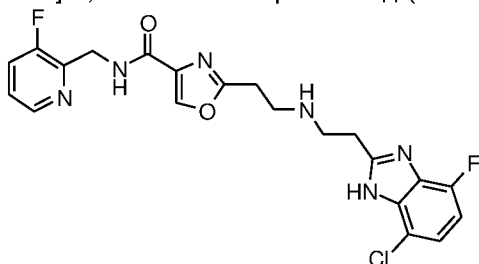
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (200 мг, 0,59 ммоль), N-(3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (G) (198 мг, 0,89 ммоль) і DBU (266 мкл, 1,78 ммоль) в MeCN (10 мл) дали інтермедіат, який частково очищували методом колонкової флеш-хроматографії при елюванні в градієнті 0-10% MeOH в ДХМ. Отриманий інтермедіат потім реагував з порошком заліза (114 мг) в AcOH (2 мл), даючи

указану в заголовку сполуку (10 мг, 5%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елювання в градієнті 0-30% MeOH/ДХМ) і кр-НН флеш-хроматографією (елювання в градієнті 0-4% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,53 - 8,45 (м, 2H), 8,39 - 8,35 (м, 1H), 7,72 - 7,67 (м, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 - 7,05 (м, 1H), 6,93 - 6,88 (м, 1H), 4,61 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 3,01 - 2,91 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод г): [m/z]: 427,1 [M+H]⁺

5 2-(2-([2-(7-хлор-4-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 247)

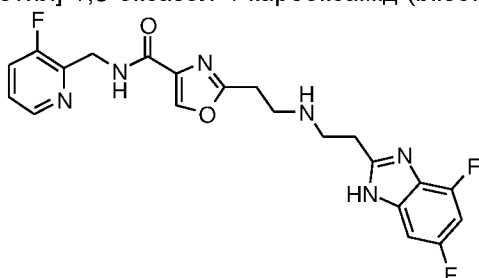


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (300 мг, 0,89 ммоль), N-(6-хлор-3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (K2) (272 мг, 0,89 ммоль) і DBU (0,398 мл, 2,67 ммоль) в MeCN (15 мл) дали сирий проміжний продукт, який очищували методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-15% MeOH в ДХМ. Отриманий інтермедіат потім реагував з порошком заліза (145 мг) в AcOH (3 мл), даючи указану в заголовку сполуку (7 мг, 2%) у вигляді бежевої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-35% MeOH/ДХМ), з подальшою кр-НН колонковою хроматографією (елюювання в градієнті 0-15% MeOH/ДХМ) і основною преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,63 - 7,56 (м, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 1H), 7,16 (дд, J = 8,6, 3,9 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 10,2, 8,6 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,16 - 3,11 (м, 6H), 3,07 - 3,03 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 461,1 [M+H]⁺

20 2-(2-([2-(4,6-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 249)

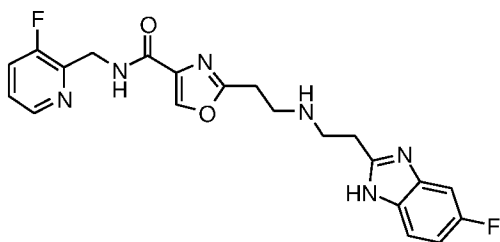


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (500 мг, 1,48 ммоль), N-(2,4-дифтор-6-нітрофеніл)проп-2-енамід (K4) (338 мг, 1,48 ммоль) і DBU (0,664 мл, 4,45 ммоль) в MeCN (15 мл) дали сирий проміжний продукт, який частково очищували методом колонкової флеш-хроматографії із застосуванням градієнта 0-20% MeOH в ДХМ. Отриманий інтермедіат потім реагував з порошком заліза (145 мг) в AcOH (4 мл), даючи указану в заголовку сполуку (23 мг, 8%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ), з подальшою кр-НН флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-5% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,53 - 8,46 (м, 2H), 8,41 - 8,36 (м, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 1H), 7,14 (дд, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,96 (тд, J = 10,7, 2,2 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 5,7, 1,4 Гц, 2H), 3,02 - 2,90 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод г): [m/z]: 445,2 [M+H]⁺

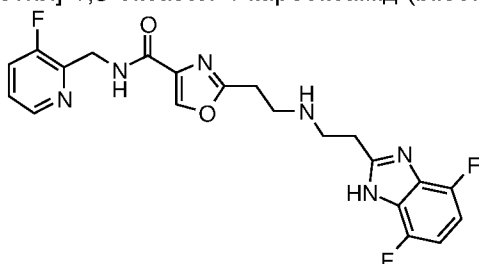
25 2-(2-([2-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 250)



Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (1,07 г, 2,59 ммоль, 82% чистоти), N-(5-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (J) (0,54 г, 2,59 ммоль) і DBU (1,28 мл, 8,54 ммоль) в MeCN (30 мл) за кімнатної температури протягом 20 годин дали суміш моно : біс-алкільованих (1:1,4) адуктів (1,1 г), яка реагувала з порошком заліза (0,52 г) в AcOH (8 мл), даючи указану в заголовку сполуку (90 мг, 9%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-30% MeOH/ДХМ), з подальшою кр-НН колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-2% MeOH/ДХМ), потім методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ) і основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,52 - 8,47 (м, 2H), 8,39 - 8,36 (м, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,46 - 7,36 (м, 2H), 7,24 (дд, J = 9,6, 2,3 Гц, 1H), 6,99 - 6,89 (м, 1H), 4,61 (дд, J = 5,7, 1,3 Гц, 2H), 3,02 - 2,89 (м, 8H).

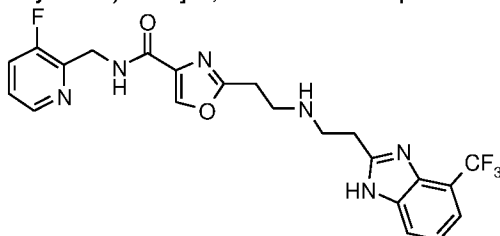
ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 427,2 [M+H]⁺
2-(2-[[2-(4,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 251)



Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (400 мг, 1,19 ммоль), N-(3,6-дифтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (K6) (316 мг, 1,20 ммоль) і DBU (0,53 мл, 3,56 ммоль) в MeCN (15 мл) дали сирий проміжний продукт, який частково очищували методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-20% MeOH в ДХМ. Цей інтермедіат потім реагував з порошком заліза (230 мг) в AcOH (4 мл), даючи указану в заголовку сполуку (63 мг, 14%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ), з подальшою кр-НН флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-5% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,52 - 8,46 (м, 2H), 8,38 (м, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 1H), 6,95 - 6,91 (м, 2H), 4,62 (дд, J = 5,6, 1,4 Гц, 2H), 3,03 - 2,90 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод г): [m/z]: 445,2 [M+H]⁺
N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-[2-((2-[4-(трифторметил)-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]етил)аміно)етил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 256)



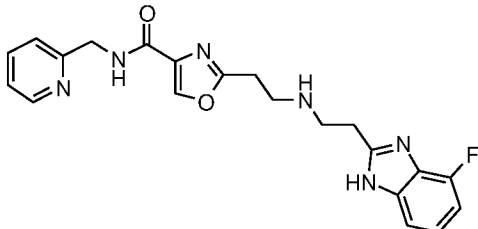
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (300 мг, 0,89 ммоль), N-[2-нітро-6-(трифторметил)феніл]проп-2-енамід (K8) (272 мг, 0,90 ммоль) і DBU (398 мкл, 2,67 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який частково очищували методом колонкової флеш-хроматографії із застосуванням градієнта 0-10% MeOH в ДХМ. Отриманий інтермедіат

потім реагував з порошком заліза (177 мг) в AcOH (3 мл), даючи указану в заголовку сполуку (99 мг, 26%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-25% MeOH/ДХМ), з подальшою кр-НН флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-6% MeOH/ДХМ).

5 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,53 - 8,47 (м, 2H), 8,40 - 8,37 (м, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,45 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 - 7,38 (м, 1H), 7,28 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 3,01 (с, 4H), 3,00 - 2,93 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод г): [m/z]: 477,4 [M+H]⁺

10 2-(2-{{2-(4-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил}аміно}етил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 236)

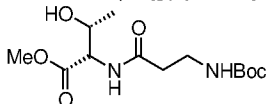


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (236) (350 мг, 0,95 ммоль), N-(3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (G) (206 мг, 0,95 ммоль), DBU (1,0 мл, 2,85 ммоль) в MeCN (15 мл) дали суміш, яку частково очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-15% MeOH/ДХМ). Отриману суміш потім вводили в реакцію з порошком заліза (136 мг) в AcOH (4 мл), отримуючи указану в заголовку сполуку (9 мг, 4%) у вигляді блідо-коричневої твердої сполуки після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ), кр-НН колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ) і основної преп-ВЕРХ.

20 ¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,52 - 8,47 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,80 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,30 (м, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 - 7,10 (м, 1H), 6,96 - 6,88 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,17 - 3,08 (м, 6H), 3,08 - 3,02 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 409,1 [M+H]⁺

25 Метил 2-(3-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}пропанамідо)-3-гідроксибутаноат (315)

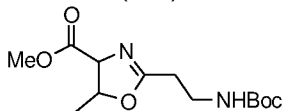


Аналогічно до загальної методики 13, метил L-треонінат гідрохлорид (1:1) (11 г, 64,9 ммоль), N-(трет-бутоксикарбоніл)-бета-аланін (12,3 г, 64,9 ммоль), TEA (9,94 мл, 71,3 ммоль) і DCC (14,7 г, 71,3 ммоль) в ДХМ (250 мл) дали вказану в заголовку сполуку (16,4 г, 72,4%, 87% чистоти) у вигляді в'язкої жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/ гептан).

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 6,35 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,59 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,36 (кв.д, J = 6,4, 2,5 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,45 (кв, J = 5,9 Гц, 2H), 2,57 - 2,46 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,23 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

35 ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 291,05 [M+H]⁺

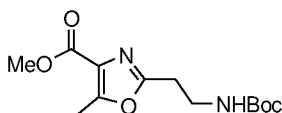
Метил 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-5-метил-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (316)



Аналогічно до загальної методики 14, метил 2-(3-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}пропанамідо)-3-гідроксибутаноат (315) (1 г, 2,87 ммоль, 87% чистоти), DAST (0,45 мл, 3,44 ммоль) і K₂CO₃ (0,79 г, 5,73 ммоль) в безводному ДХМ (25 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,61 г, 67%) у вигляді блідо-жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/ гептан).

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,22 (розшир.с, 1H), 4,87 (д.кв., J = 9,9, 6,3 Гц, 1H), 4,76 (дт, J = 10,1, 1,2 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,52 - 3,37 (м, 2H), 2,53 - 2,44 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,29 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Метил 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (317)

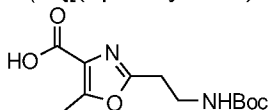


Аналогічно до загальної методики 15, метил 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно} етил)-5-метил-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (316) (0,61 г, 1,98 ммоль), бром(трихлор)метан (0,59 мл, 5,95 ммоль) і DBU (0,89 мл, 5,95 ммоль) в ДХМ (15 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,42 г, 71%) у вигляді темно-помаранчевої олії, яка затвердівала при відстоюванні, після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,94 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,55 (кв, J = 6,2 Гц, 2H), 2,93 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 284,95 [M+H]⁺

2-(2-{{(Трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (318)

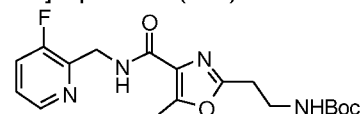


Аналогічно до загальної методики 5, метил 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (317) (0,42 г, 1,42 ммоль), LiOH (0,067 г, 2,84 ммоль) в ТГФ (8 мл) і воді (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,4 г, 98%) у вигляді блідо-помаранчевої олії, яка затвердівала при відстоюванні.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 12,72 (с, 1H), 6,90 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 3,25 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H) [CH₃ пік, перекривання з сигналами DMSO].

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 293,00 [M+Na]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-{{(3-фторпіридин-2-іл)метил}карбамоїл}-5-метил-1,3-оксазол-2-іл)етил]карбамат (319)

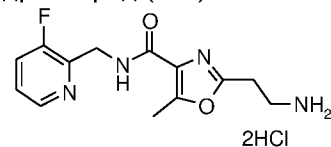


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (318) (0,4 г, 1,39 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,415 г, 2,09 ммоль), DIPEA (0,8 мл, 4,59 ммоль) і НАТУ (0,79 г, 2,09 ммоль) в ДМФА (6 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,653 г, 79%, 64% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,44 - 8,30 (м, 2H), 7,75 - 7,64 (м, 1H), 7,46 - 7,34 (м, 1H), 6,97 (розшир.с, 1H), 4,60 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 3,34 - 3,24 (м, 2H), 2,83 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 379,05 [M+H]⁺

2-(2-аміноетил)-N-{{(3-фторпіридин-2-іл)метил}-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (320)

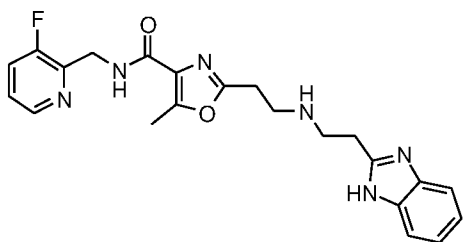


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(4-{{(3-фторпіридин-2-іл)метил}карбамоїл}-5-метил-1,3-оксазол-2-іл)етил]карбамат (319) (0,65 г, 1,10 ммоль, 64% чистоти) і 12M HCl (1,16 мл, 11,04 ммоль) в MeOH (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,51 г, 76% чистоти) у вигляді гігроскопічної не зовсім білої твердої речовини. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,55 (дд, J = 5,3, 1,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,10 (м, 1H), 7,86 - 7,75 (м, 1H), 3,70 (дд, J = 11,2, 7,3 Гц, 3H), 3,43 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,17 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H) [CH₂ пік, перекривання з сигналами H₂O].

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 279,2 [M+H]⁺

N-{{(3-фторпіридин-2-іл)метил}-5-метил-2-[2-{{(2-нітрофеніл)карбамоїл}етил} аміно)етил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 230)



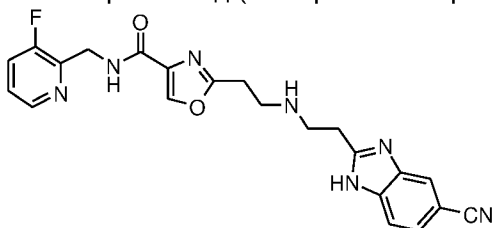
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (320) (0,51 г, 1,11 ммоль, 76% чистоти), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (0,4 г, 2,09 ммоль) і DBU (0,69 мл, 4,59 ммоль) в MeCN (15 мл) за кімнатної температури протягом 20 годин дали суміш моно : біс-алкільованих (1:3,6) адуктів, яка реагувала з порошком заліза (0,31 г) в AcOH (3,5 мл), отримуючи указану в заголовку сполуку (0,12 г, 20%) у вигляді світло-зеленої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-30% MeOH/ДХМ), з подальшою колонковою флеш-хроматографією (КР-НН, елюювання в градієнті 0-5% MeOH/ДХМ), і фінальним очищенням методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в плавному градієнті 0-30% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,33 - 8,30 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,54 (м, 1H), 7,48 - 7,40 (м, 2H), 7,38 - 7,33 (м, 1H), 7,18 - 7,14 (м, 2H), 4,65 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,15 - 3,07 (м, 6H), 2,97 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 423,1 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 12:

2-(2-{[2-(5-ціано-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 265)



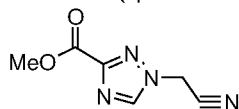
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (235) (400 мг, 1,19 ммоль) і N-(4-ціано-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (K12) (325 мг, 1,49 ммоль) і DBU (0,53 мл, 3,56 ммоль) в MeCN (12 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (239 мг, 4,28 ммоль) в AcOH (4 мл), даючи указану в заголовку сполуку (24 мг, 5%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51 - 8,46 (м, 2H), 8,39 - 8,36 (м, 1H), 8,01 - 7,95 (м, 1H), 7,72 - 7,67 (м, 1H), 7,63 - 7,59 (м, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,38 (м, 1H), 4,63 - 4,59 (м, 2H), 3,02 - 2,91 (м, 8H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 434,2 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 13:

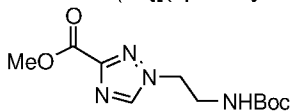
Метил 1-(ціанометил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (239)



Метил 1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (5 г, 39,34 ммоль) і 2-бромацетонітрил (2,7 мл, 39,34 ммоль) в ДМФА (45 мл) перемішували 5 хвилин. Добавляли K₂CO₃ (5,44 г, 39,34 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 23 годин. Розчинник випаровували у вакуумі, добавляли воду (20 мл), і водний шар екстрагували етилацетатом (8 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали 5%-ним водним розчином LiCl (2 × 20 мл), насиченим розчином хлориду натрію (2 × 20 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи суміш регіоізомерів (1,5:1) у вигляді темно-коричневої олії (5,27 г). Отриманий сирий продукт очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті от 10 до 100% EtOAc/гептан), отримуючи указану в заголовку сполуку (3,5 г, 45%) у вигляді блідо-коричневої олії, яка затвердівала при відстоюванні.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,30 (с, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,94 (с, 3H).

Метил 1-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (240)

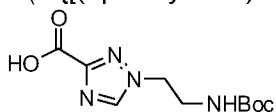


Метил 1-(ціанометил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (239) (1 г, 6,02 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (2,63 г, 12,04 ммоль) і TEA (1,7 мл, 12,04 ммоль) в EtOH (30 мл) перемішували 5 хвилин, потім добавляли 10% паладій на вуглеці (128 мг, 0,602 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню 18 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь целіт, і отриманий залишок промивали EtOH (30 мл). Фільтрат випаровували, отримуючи коричневу олію, яка кристалізувалась при відстоюванні (1,95 г). Очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0 - 100% EtOAc/гептан) дали вказану в заголовку сполуку (1,35 г, 69,7%) у вигляді блідо-коричневої твердої сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,13 (с, 1H), 4,69 (розшир.с, 1H), 4,40 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,60 (псевдо кв, J = 5,9 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 271,1 [M+H]⁺

1-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонова кислота (241)

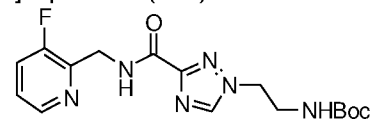


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 5, LiOH (0,11 г, 4,72 ммоль) і метил 1-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (240) (0,87 г, 2,69 ммоль) в суміші ТГФ (20 мл)/вода (5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,71 г, 100%) у вигляді твердої речовини кремового кольору. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,54 (с, 1H), 6,97 (розшир.с, 1H), 4,26 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,34 (псевдо кв, J = 5,8 Гц, 2H) перекривання з піком води, 1,34 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 257,05 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(3-[[3-фторпіридин-2-іл]метил]карбамоїл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл]етил]карбамат (242)

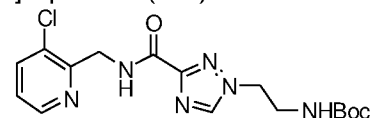


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонова кислота (241) (0,5 г, 1,95 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,58 г, 2,93 ммоль), DIPEA (1,7 мл, 9,76 ммоль), HATU (1,11 г, 2,93 ммоль) в ДМФА (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,55 г, 76%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0 - 10% MeOH/ДХМ), з подальшим другим очищенням методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0 - 10% MeOH/EtOAc).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,74 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,39 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,78 - 7,63 (м, 1H), 7,42 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,64 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 4,28 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,36 (псевдо кв, J = 5,9 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 365,15 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(3-[[3-хлорпіридин-2-іл]метил]карбамоїл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл]етил]карбамат (243)

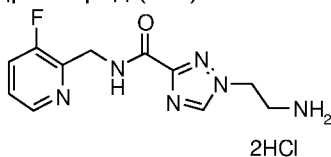


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонова кислота (241) (0,58 г, 2,26 ммоль), (3-хлорпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (0,732 г, 3,4 ммоль), HATU (1,29 г, 3,4 ммоль), DIPEA (1971 мкл, 11,32 ммоль) в ДМФА (11 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,87 г, 96%) у вигляді коричневої піни після очищування методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0 - 10% MeOH/ДХМ.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,73 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,52 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,67 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,28 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,36 (псевдо кв, J = 6,1 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 381,05 $[M+H]^+$

1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
дигідрохлорид (244)

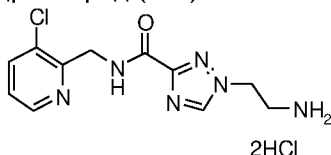


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12 М НСІ (2,48 мл) і трет-бутил N-[2-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл]-1H-1,2,4-триазол-1-іл)етил] карбамат (242) (0,54 г, 1,49 ммоль) в MeOH (10 мл) при 40°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,52 г, 100%) у вигляді не зовсім білої піни. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,89 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,39 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 3H), 7,80 - 7,67 (м, 1H), 7,43 (дт, J = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,32 (кв, J = 5,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 265,05 $[M+H]^+$

1-(2-аміноетил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
дигідрохлорид (245)

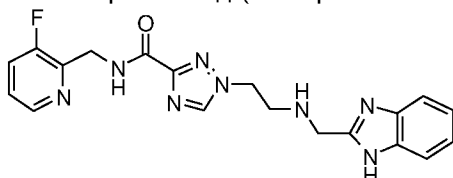


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12М НСІ (3,6 мл) і трет-бутил N-[2-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)карбамоїл]-1H-1,2,4-триазол-1-іл)етил] карбамат (243) (0,87 г, 2,17 ммоль) в MeOH (15 мл) при 40°C протягом 3 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,84g, 99%) у вигляді світло-помаранчевої піни.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,89 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,53 (дд, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,35 (с, 3H), 7,99 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,58 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,33 (кв, J = 5,8 Гц, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,69 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 280,95 $[M+H]^+$

1-[2-((1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно)етил]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (ілюстративний приклад № 169)

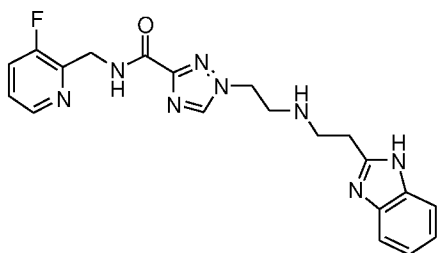


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1H-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (104 мг, 0,71 ммоль), 1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід дигідрохлорид (244) (200 мг, 0,59 ммоль) і DIPEA (0,41 мл, 2,37 ммоль) в MeOH (8 мл) за кімнатної температури протягом 17 годин, з подальшим додаванням NaBH_4 (32 мг, 0,86 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (79 мг, 34%) у вигляді бежевої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,76 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,38 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,70 (псевдо т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,49 (ушир.д, J = 38,6 Гц, 2H), 7,40 - 7,43 (м, 1H), 7,12 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 4,64 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,34 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,02 (т, J = 5,9 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]$: 395,2 $[M+H]^+$

1-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (ілюстративний приклад № 181)

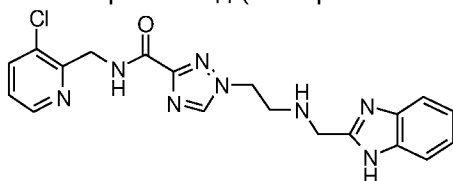


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 8, DBU (0,39 мл, 2,58 ммоль), 1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід дигідрохлорид (244) (300 мг, 0,86 ммоль) і N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (165 мг, 0,86 ммоль) в MeCN (14 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали сирий проміжний продукт (0,364 г) у вигляді суміші моно:біс алкільованих (2:1) адуктів. Отриману суміш розчиняли в AcOH (5 мл), добавляли залізо (112 мг), і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 4 годин, отримуючи указану в заголовку сполуку (20 мг, 11%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (х 2) (КР-НН, елюювання в градієнті 0-30% MeOH/ДХМ і 5-20% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,75 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,41 - 8,35 (м, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,45 (розшир.с, 2H), 7,43 - 7,38 (м, 1H), 7,13 - 7,07 (м, 2H), 4,64 (дд, J = 5,6, 1,3 Гц, 2H), 4,31 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,99 (дт, J = 12,3, 6,0 Гц, 4H), 2,94 - 2,89 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 409,3 [M+H]⁺

1-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (ілюстративний приклад № 170)



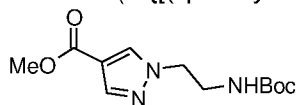
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1H-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (156 мг, 1,07 ммоль), 1-(2-аміноетил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід дигідрохлорид (245) (350 мг, 0,89 ммоль) і DIPEA (0,62 мл, 3,56 ммоль) в MeOH (10 мл) при 40°C протягом 2 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (50,5 мг, 1,34 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (190 мг, 52%) у вигляді твердої речовини кремового кольору після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,75 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,51 (дд, J = 4,7, 1,1 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,49 (ушир.д, J = 37,6 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,12 (с, 2H), 4,67 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,35 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,03 (т, J = 5,9 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 411,3 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 14

Метил 1-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-1H-піразол-4-карбоксилат (246)

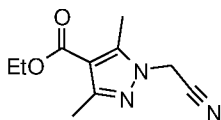


DIAD (9,39 мл, 43,61 ммоль) добавляли каплями в крижаний розчин метил 1H-піразол-4-карбоксилату (5 г, 39,65 ммоль), трет-бутил (2-гідроксиетил)карбамату (6,13 мл, 39,65 ммоль) і PPh₃ (11,44 г, 43,61 ммоль) в ТГФ (300 мл). Реакційну суміш потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1,5 годин. Реакцію гасили водою (150 мл) і розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували розчинник, отримуючи сирий продукт. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 15-100% EtOAc/гептан) дало вказану в заголовку сполуку (11,3 г, 68%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,93 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,25 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,61 - 3,54 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 270,1 [M+H]⁺

Етил 1-(ціанометил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксилат (247)

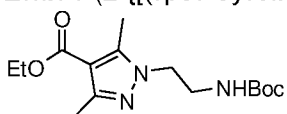


Суміш етил 3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбоксилату (2 г, 11,89 ммоль), бромацетонітрилу (1,24 мл, 17,84 ммоль), K_2CO_3 (3,29 г, 23,78 ммоль) і ацетону (6 мл) нагрівали при 100°C в мікрохвильовій печі 1 годину. Добавляли ще бромацетонітрил (0,828 мл, 11,89 ммоль), і отриману суміш нагрівали при 100°C в мікрохвильовій печі ще 1 годину. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, отриманий залишок розчиняли в воді (100 мл) і екстрагували етилацетатом (5 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували ($MgSO_4$), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ дала указану в заголовку сполуку (2,22 г, 71%) у вигляді помаранчевої твердої речовини.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 5,42 (с, 2H), 4,21 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,28 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 207,95 $[M+H]^+$

Етил 1-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбоксилат (248)

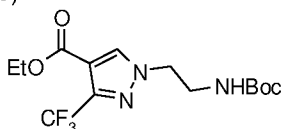


Суспензію етил 1-(ціанометил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбоксилату (247) (2,22 г, 9,64 ммоль), БОС ангідриду (4,21 г, 19,27 ммоль), ТЕА (2,69 мл, 19,27 ммоль) і паладію на вуглєці (10% wt, 0,103 г, 0,964 ммоль) в EtOH (100 мл) перемішували в атмосфері водню 28 годин. Реакційну суміш фільтрували, і отриманий залишок промивали MeOH. Об'єднані фільтрати випаровували у вакуумі, і отриманий залишок розділяли між водою (100 мл) і EtOAc (50 мл). Фази розділяли, водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари висушували ($MgSO_4$), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 70-100% EtOAc/гептан дало указану в заголовку сполуку (1,52 г, 51%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 6,90 (с, 1H), 4,18 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 4,02 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,21 (кв, J = 6,1 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,38 - 1,28 (с, 9H), 1,26 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 312,45 $[M+H]^+$

Етил 1-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксилат (248)

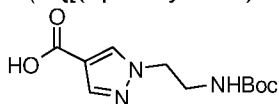


Розчин етил 3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксилату (3 г, 14,41 ммоль), трет-бутил (2-гідроксиетил)карбамату (2,45 мл, 15,85 ммоль) і PPh_3 (4,16 г, 15,85 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Добавляли ще (2-гідроксиетил)карбамат (2,45 мл, 15,85 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 48 годин. Реакцію гасили водою (30 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (30 мл), висушували ($MgSO_4$), фільтрували і випаровували, отримуючи жовту олію. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 5-80% TBME/гептан) дало залишок, який повторно очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 5-60% TBME/гептан), отримуючи указану в заголовку сполуку (1,19 г, 21%) у вигляді білої твердої речовини.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,97 (с, 1H), 4,72 (розшир.с, 1H), 4,32 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 4,32 - 4,27 (м, 2H), 3,59 (псевдо кв, J = 5,9 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,35 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 374 $[M+Na]^+$

1-(2-{{(Трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-1Н-піразол-4-карбонова кислота (249)



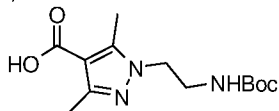
Аналогічно до загальної методики 5, LiOH (0,72 г, 30,08 ммоль) і 1-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}етил)-1Н-піразол-4-карбонова кислота (249)

карбоніл]аміно}етил)-1H-піразол-4-карбоксилат (246) (54%, 5 г, 10,03 ммоль) в ТГФ (80 мл) і воді (30 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин дали вказану в заголовку сполуку (2,6 г, 96,5%). Сполуку використовували потім без очищування.

1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,06 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,23 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,46 (псевдо кв, J = 5,5 Гц, 2H), 1,42 (д, J = 19,0 Гц, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 255,95 [M+H]⁺

1-(2-{{Трет-бутоксикарбоніл]аміно}етил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбонова кислота (250)

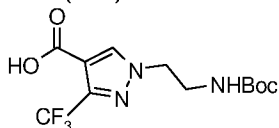


Аналогічно до загальної методики 5, етил 1-(2-{{трет-бутоксикарбоніл]аміно}етил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксилат (247) (1 г, 2,58 ммоль, 80% чистоти) і LiOH (0,37 г, 15,49 ммоль) в ТГФ (60 мл) і воді (30 мл) при 70°C дали вказану в заголовку сполуку (0,417 г, 52%, 90% чистоти) у вигляді жовтої твердої речовини.

1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,02 (с, 1H), 6,91 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,00 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,21 (кв, J = 6,0 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 284,05 [M+H]⁺

1-(2-{{Трет-бутоксикарбоніл]аміно}етил)-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота (251)

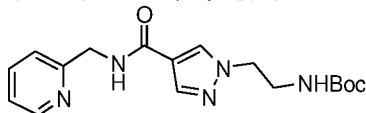


Аналогічно до загальної методики 5, LiOH (0,241 г, 10,08 ммоль) і етил 1-(2-{{трет-бутоксикарбоніл]аміно}етил)-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (248) (89%, 1,18 г, 2,99 ммоль) в суміші ТГФ/вода (25 мл/8 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,54 г, 45%) у вигляді білої твердої речовини.

1H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,03 (с, 1H), 4,80 (розшир.с, 1H), 4,36 - 4,18 (розшир.м, 2H), 3,71 - 3,54 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 346,1 [M+Na]⁺

Трет-бутил N-(2-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1H-піразол-1-іл}етил)карбамат (252)

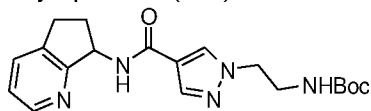


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-(2-{{трет-бутоксикарбоніл]аміно}етил)-1H-піразол-4-карбонова кислота (249) (0,50 г, 1,96 ммоль), 1-(піридин-2-іл)метанамін (0,30 мл, 2,94 ммоль), DIPEA (1,0 мл, 5,88 ммоль) і HATU (1,12 г, 2,94 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,647 г, 56%, 59% чистоти) у вигляді жовтої олії після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 3:2 EtOAc/гептан і 100% EtOAc). Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

1H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,56 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 7,68 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 - 7,20 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,71 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,25 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,58 (кв, J = 5,4 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 346,3 [M+H]⁺

Трет-бутил N-{2-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}карбамоїл)-1H-піразол-1-іл]етил}карбамат (253)

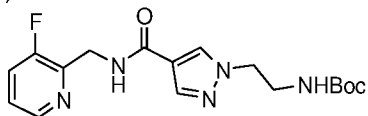


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-(2-{{трет-бутоксикарбоніл]аміно}етил)-1H-піразол-4-карбонова кислота (249) (0,7 г, 2,74 ммоль), 5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-амін гідрохлорид (0,7 г, 4,11 ммоль), DIPEA (1,4 мл, 8,23 ммоль) і HATU (1,56 г, 4,11 ммоль) в ДМФА (15 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,709 г, 70%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 80-100 % EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (MeOD-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,35 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 7,6, 5,0 Гц, 1H), 5,53 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,49 - 3,43 (м, 2H), 3,13 - 3,03 (м, 1H), 2,95 (дт, J = 16,8, 8,5 Гц, 1H), 2,66 (ддт, J = 11,3, 8,1, 3,9 Гц, 1H), 2,07 - 1,95 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

5 ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 372,1 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1H-піразол-1-іл)етил] карбамат (254)

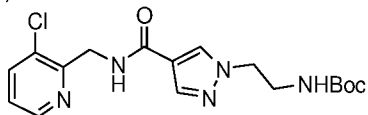


10 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-піразол-4-карбонова кислота (249) (0,35 г, 1,3 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,46 г, 1,95 ммоль), DIPEA (1,13 мл, 6,51 ммоль) і HATU (0,74 г, 1,95 ммоль) в ДМФА (7 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,4 г, 82%) у вигляді помаранчевої піни після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-50% MeOH/EtOAc).

15 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,40 - 8,37 (м, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,46 - 7,38 (м, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 4,86 (розшир.с, 1H), 4,78 (дд, J = 4,4 і 1,2 Гц, 2H), 4,26 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,64 - 3,50 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 364,40 [M+H]⁺

20 Трет-бутил N-[2-(4-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1H-піразол-1-іл)етил] карбамат (255)

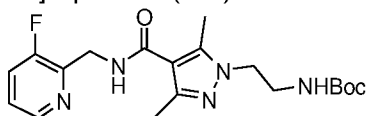


25 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-піразол-4-карбонова кислота (249) (0,7 г, 2,74 ммоль), (3-хлорпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (0,89 г, 4,11 ммоль), DIPEA (2,39 мл, 13,71 ммоль) і HATU (1,56 г, 4,11 ммоль) в ДМФА (15 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,79 г, 76%) у вигляді в'язкого коричневої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-50% MeOH/EtOAc). Отримана олія затвердіває при відстоюванні.

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,48 (дд, J = 4,7, 1,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,72 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (розшир.с, 1H), 7,23 (дд, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 4,87 (розшир.с, 1H), 4,78 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 4,26 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,59 (псевдо кв, J = 5,6 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 380,4 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)етил]карбамат (256)

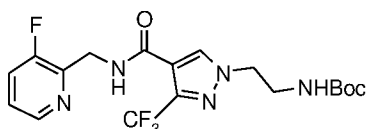


35 Аналогічно до загальної методики 6, 1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбонова кислота (250) (0,42 г, 1,33 ммоль, 90% чистоти), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,47 г, 2,0 ммоль), DIPEA (1,16 мл, 6,67 ммоль) і HATU (0,76 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) і ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,40 г, 77%) у вигляді безбарвної скловидної твердої маси після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 60-100% EtOAc/гептан).

40 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500МГц): δ [м.д.] = 8,38 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,81 - 7,77 (м, 1H), 7,71 - 7,65 (м, 1H), 7,39 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 6,94 - 6,89 (м, 1H), 4,59 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,99 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,20 (кв, J = 6,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

45 ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 392,1 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)етил]карбамат (257)

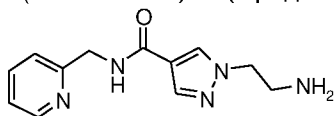


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-(2-((трет-бутокси) карбоніл)аміно)етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота (251) (90%, 0,54 г, 1,53 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,23 г, 1,8 ммоль), DIPEA (0,87 мл, 5,01 ммоль) і HATU (0,57 г, 1,5 ммоль) в ДМФА (3 мл) і ТГФ (15 мл) за кімнатної температури протягом 72 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,646 г, 65%) після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 5-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,40 - 8,35 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 - 7,37 (м, 1H), 7,31 - 7,23 (м, 4H), 4,80 (дд, J = 4,3, 1,2 Гц, 2H), 4,30 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,60 (псевдо кв, J = 6,0 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 432,1 [M+H]⁺

1-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (258)



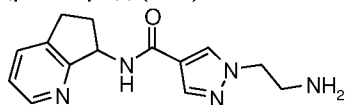
2HCl

Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12 М HCl (6,5 мл) і трет-бутил N-(2-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1H-піразол-1-іл}етил)карбамат (252) (0,647 г, 1,11 ммоль, 59% чистоти) в MeOH (6,5 мл) за кімнатної температури протягом 2,5 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,513 г, кільк.) у вигляді блідо-жовтої олії. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,16 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,27 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,05 - 2,78 (м, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 246 [M+H]⁺

1-(2-аміноетил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (259)

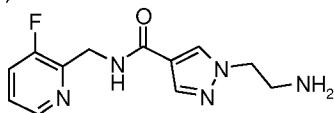


2HCl

Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12 М HCl (3,2 мл) і трет-бутил N-{2-[4-({5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}карбамоїл)-1H-піразол-1-іл]етил} карбамат (253) (0,709 г, 1,909 ммоль) в MeOH (20 мл) за кімнатної температури протягом 20 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,745 г, кільк.) у вигляді сірої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄): δ [м.д.] = 8,60 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 7,7, 6,0 Гц, 1H), 5,80 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,53 - 4,49 (м, 2H), 3,46 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,39 - 3,35 (м, 1H), 3,18 (дт, J = 17,0, 8,5 Гц, 1H), 2,83 - 2,74 (м, 1H), 2,41 - 2,31 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 272,05 [M+H]⁺

1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (260)



2HCl

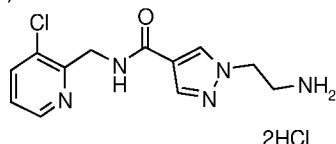
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12 М HCl (3,67 мл) і трет-бутил N-[2-{4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1H-піразол-1-іл]етил]карбамат (254) (0,4 г, 1,1 ммоль) в MeOH (5 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,38 г, кільк.) у вигляді кремової піни. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,65 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,12 (розшир.с, 3H), 8,00 - 7,97 (м, 1H), 7,73 - 7,68 (м, 1H), 7,43 - 7,39 (м, 1H), 4,59 (дд, J = 5,6, 1,5 Гц, 2H), 4,40 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,25 (псевдо гепт, J = 5,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 264,05 [M+H]⁺

1-(2-аміноетил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид

(261)



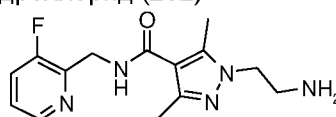
2HCl

Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12 М НСІ (6,5 мл) і трет-бутил N-[2-(4-[[[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1H-піразол-1-іл)етил]карбамат (255) (0,79 г, 1,97 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 25 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,7 г, 95%) у вигляді бежевої твердої речовини. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,69 (дд, J = 5,5, 1,2 Гц, 1H), 8,51 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 8,3, 5,5 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,51 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,46 (т, J = 5,6 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 279,9 [M+H]⁺

1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (262)



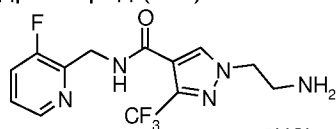
2HCl

Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(4-[[[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)етил]карбамат (256) (0,4 г, 1,02 ммоль) і 12 М НСІ (1,7 мл) в MeOH (5 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,399 г, 93% чистоти) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500МГц): δ [м.д.] = 8,64 (дд, J = 5,5, 1,2 Гц, 1H), 8,33 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,97 - 7,92 (м, 1H), 4,86 - 4,85 (м, 2H), 4,34 - 4,29 (м, 2H), 3,40 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 292 [M+H]⁺

1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (263)



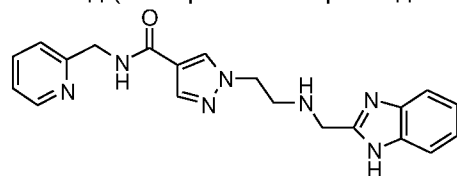
2HCl

Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12 М НСІ (2,1 мл) і трет-бутил N-[2-(4-[[[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)етил]карбамат (257) (80%, 0,68 г, 1,26 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 17 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,588 г, 93,4%) у вигляді рожевої твердої речовини. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,80 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42 - 8,36 (м, 1H), 8,23 (с, 3H), 7,78 - 7,68 (м, 1H), 7,48 - 7,39 (м, 1H), 4,59 (дд, J = 5,5, 1,3 Гц, 2H), 4,50 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,29 (кв, J = 5,7 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,69 (с, 7H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 332,2 [M+H]⁺

1-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-(піридин-2-ілметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 92)



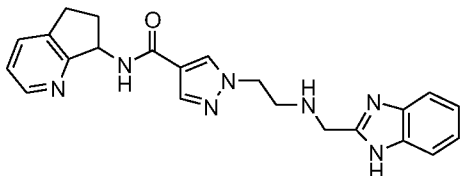
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (258) (256 мг, 0,805 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (129 мг, 0,885 ммоль) і DIPEA (0,70 мл, 4,02 ммоль) в MeOH (7 мл) за кімнатної температури протягом 65 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (46 мг, 1,21 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (58 мг, 19%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищування методом препаративної ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,68 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 4,2

Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,74 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,29 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 7,1, 5,1 Гц, 1H), 7,18 - 7,05 (м, 2H), 4,49 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,22 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,97 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,45 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 376,2 [M+H]⁺

- 5 1-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 132)

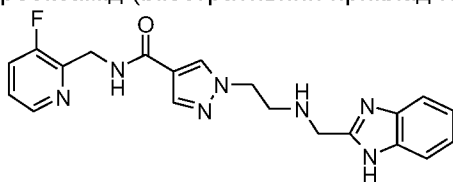


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1-(2-аміноетил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (259) (150 мг, 0,38 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (67 мг, 0,46 ммоль) і DIPEA (0,267 мл, 1,53 ммоль) в MeOH (6 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (22 мг, 0,57 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (23 мг, 15%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (кр-NH, елюювання в градієнті 0-20% MeOH/EtOAc).

1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,35 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,28 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 5,54 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,09 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,08 - 3,04 (м, 1H), 2,99 - 2,91 (м, 1H), 2,71 - 2,63 (м, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 402,1 [M+H]⁺

- 20 1-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 145)

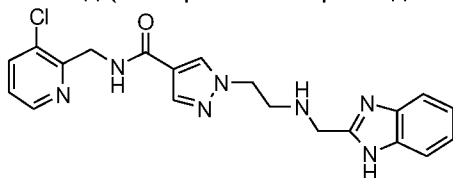


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (260) (200 мг, 0,59 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (104 мг, 0,71 ммоль) і DIPEA (0,41 мл, 2,38 ммоль) в MeOH (8 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (32,7 мг, 0,87 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (91 мг, 40%) у вигляді безбарвної плівки після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-NH, елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ), з подальшою основною преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (розшир.с, 1H), 8,53 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,70 - 7,65 (м, 1H), 7,59 - 7,41 (м, 2H), 7,41 - 7,37 (м, 1H), 7,12 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 4,57 (дд, J = 5,7, 1,6 Гц, 2H), 4,21 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,90 (розшир.с, 2H), 2,96 (псевдо розшир.с, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 394,1 [M+H]⁺

- 35 1-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 138)



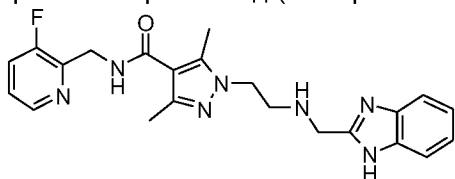
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1-(2-аміноетил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (261) (200 мг, 0,54 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (94,5 мг, 0,65 ммоль) і DIPEA (0,38 мл, 2,16 ммоль) в MeOH (8 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (30,6 мг, 0,81 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (127 мг, 56%) у вигляді світло-зеленої піни після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,51 - 8,46 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,58 - 7,41 (розшир.м, 2H), 7,37 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,17

- 7,08 (м, 2H), 4,62 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,23 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,92 (розшир.с, 2H), 2,98 (розшир.с, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 410,2 [M+H]⁺

1-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 142)

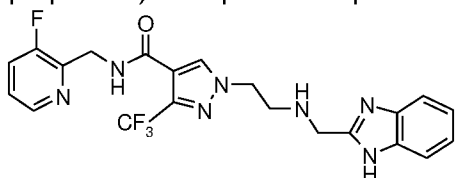


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (262) (150 мг, 0,384 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (73 мг, 0,499 ммоль), DIPEA (0,268 мл, 1,537 ммоль) і MgSO₄ (100 мг) в MeOH (7 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (22 мг, 0,576 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (14 мг, 9%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,40 - 8,37 (м, 1H), 7,84 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 7,46 - 7,42 (м, 1H), 7,40 (дт, J = 8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,17 - 7,09 (м, 2H), 4,59 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 4,05 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 2,90 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 422,3 [M+H]⁺

1-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 156)

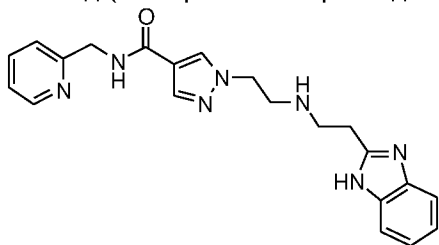


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (263) (81%, 100 мг, 0,20 ммоль), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (35 мг, 0,24 ммоль) і DIPEA (0,14 мл, 0,8 ммоль) в MeOH (5 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (22 мг, 0,6 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (12 мг, 13%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,45 - 7,38 (м, 2H), 7,12 (т, 2H), 4,71 - 4,45 (м, 2H), 4,29 (т, 2H), 3,92 (с, 2H), 2,99 (с, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 462,1 [M+H]⁺

1-(2-{[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-(піридин-2-ілметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 109)



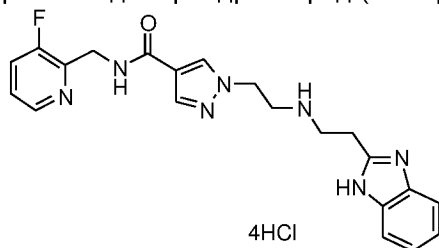
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 7, 1-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (258) (250 мг, 0,79 ммоль), 2-(2-хлоретил)-1H-бензімідазол гідрохлорид (340 мг, 1,58 ммоль) і DIPEA (2,1 мл, 11,8 ммоль) в ДМФА (7,5 мл) за кімнатної температури протягом 6 днів дали вказану в заголовку сполуку (17 мг, 5%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищення методом препаративної ВЕРХ, з подальшою (КР-НН) колонковою флеш-хроматографією з використанням від 4:6 EtOAc/гептан до 100% EtOAc, потім 20% MeOH: 80% ДХМ, потім преп-ВЕРХ (MeCN/вода, 2 mM NH₄HCO₃).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,10 (с, 1H), 8,68 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,33 (м, 2H), 7,29 (д, J = 7,9

Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 7,4, 4,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 6,0, 2,8 Гц, 2H), 4,49 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,19 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,00 - 2,93 (м, 4H), 2,91 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,05 (с, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 390,2 [M+H]⁺

1-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід тетрагідрохлорид (ілюстративний приклад № 111)

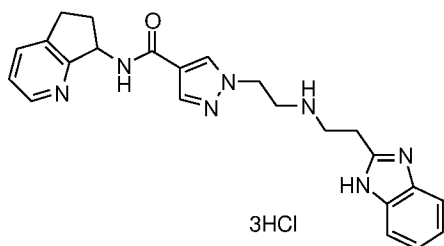


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 7, 1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (260) (0,7 г, 2,08 ммоль), 2-(2-хлоретил)-1H-бензimidазол (0,451 г, 2,499 ммоль) і DIPEA (5,4 мл, 31,23 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 30°C протягом 6 днів дали продукт у формі вільної основи (63 мг) після очищення методом колонкової хроматографії на силікагелі (кр-НН, елювання в градієнті 0-40% MeOH/EtOAc), з подальшою основною преп-ВЕРХ. Продукт у формі вільної основи розчиняли в MeOH (3 мл) і 12 М HCl (2 мл) за кімнатної температури на 2 години, отримуючи указану в заголовку сполуку (65 мг, 5,6%) у вигляді коричневої твердої речовини.

1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,46 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,81 (дд, J = 6,2, 3,2 Гц, 3H), 7,63 (дд, J = 6,2, 3,1 Гц, 3H), 4,78 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,72 (д, J = 7,6 Гц, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 408,2 [M+H]⁺

1-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1H-піразол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 131)

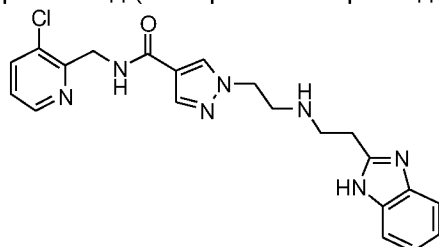


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 7, 1-(2-аміноетил)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (259) (0,2 г, 0,51 ммоль), 2-(2-хлоретил)-1H-бензimidазол гідрохлорид (0,13 г, 0,61 ммоль) і DIPEA (0,44 мл, 2,55 ммоль) в ДМФА (3 мл) за кімнатної температури протягом 72 годин, потім при 40°C протягом 21 години дали продукт у формі вільної основи (55 мг) після очищення методом основної преп-ВЕРХ. Продукт у формі вільної основи потім розчиняли в MeOH (3 мл) і 12 М HCl (0,5 мл) за кімнатної температури на 2 години, отримуючи указану в заголовку сполуку (0,049 г, 18%) у вигляді коричневої твердої речовини.

1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,60 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,95 - 7,91 (м, 1H), 7,83 - 7,79 (м, 2H), 7,65 - 7,62 (м, 2H), 5,80 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,68 - 4,64 (м, 2H), 3,77 - 3,70 (м, 6H), 3,34 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 3,23 - 3,17 (м, 1H), 2,83 - 2,75 (м, 1H), 2,39 - 2,30 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 416,1 [M+H]⁺

1-(2-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно)етил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 144)



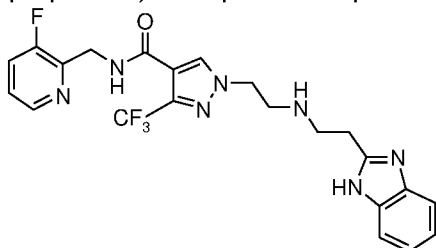
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 7, 1-(2-аміноетил)-N-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (261) (0,45 г, 1,28 ммоль), 2-(2-хлоретил)-

1H-бензimidазол (0,28 г, 1,53 ммоль) і DIPEA (3,3 мл, 19,14 ммоль) в ДМФА (7 мл) за кімнатної температури протягом 66 годин, потім при 40°C протягом 90 годин, дали вказану в заголовку сполуку (112 мг, 21%) у вигляді безбарвної плівки після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ), з подальшою основною преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,10 (с, 1H), 8,52 - 8,44 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,55 - 7,38 (розшир.м, 2H), 7,37 (дд, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,13 - 7,07 (м, 2H), 4,63 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,20 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,99 - 2,93 (м, 4H), 2,93 - 2,89 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 424,1 [M+H]⁺

1-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 162)



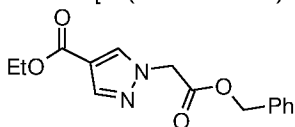
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 8, DBU (62,94 мкл, 0,42 ммоль), 1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (263) (81%, 140 мг, 0,28 ммоль) і N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (52,84 мг, 0,27 ммоль) в MeCN (5 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали залишок (0,160 г) у вигляді суміші моно:біс-алкільованих (1:1) адуктів.

Отриманий залишок розчиняли в AcOH (4 мл). Добавляли залізо (0,03 г), і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли водою (5 мл). Суміш охолоджували в крижаній бані і підлучували до pH 12 за допомогою 10 М розчину NaOH. Добавляли воду (10 мл), і отриману суміш екстрагували сумішю CHCl₃:ІПС (4:1, 4 × 30 мл). Об'єднані органічні шари висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 5-10% MeOH/ДХМ, потім 0-10% 7 N NH₃ в MeOH/ДХМ), з подальшим очищенням методом основної преп-ВЕРХ, дали вказану в заголовку сполуку (19 мг, 13,9%) у вигляді безбарвної олії.

1H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,11 (розшир.с, 1H), 8,69 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,42 - 8,35 (м, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 1H), 7,52 - 7,36 (розшир.м, 2H), 7,43 - 7,37 (м, 1H), 7,15 - 7,06 (розшир.м, 2H), 4,59 - 4,55 (м, 2H), 4,26 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,02 - 2,94 (м, 4H), 2,94 - 2,89 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 476,2 [M+H]⁺

Етил 1-[2-(бензилокси)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-карбоксилат (268)

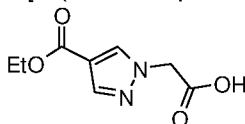


Бензил бромацетат (2,82 мл, 18 ммоль) добавляли каплями в крижану суспензію етил 1H-піразол-4-карбоксилату (2,3 г, 16 ммоль) і K₂CO₃ (3,4 г, 25 ммоль) в ДМФА (20 мл). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Отриману суміш розбавляли додаванням диетилового ефіра (100 мл) і промивали водою (2 × 40 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (5 × 20 мл). Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елюванні в градієнті 0-100% ДХМ/гептан дали вказану в заголовку сполуку (1,57 г, 33%) у вигляді безбарвної олії.

1H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,01 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,44 - 7,32 (м, 5H), 5,24 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,32 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 288,95 [M+H]⁺

2-[4-(Етоксикарбоніл)-1H-піразол-1-іл]оцтова кислота (269)

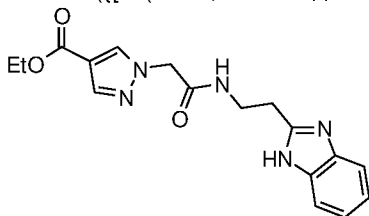


Суспензію етил 1-[2-(бензилокси)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-карбоксилату (268) (1,57 г, 5,44 ммоль) і паладію на вуглеці (10% вес., 0,590 г, 0,55 моль) в EtOH (50 мл) перемішували в атмосфері водню 2,5 години. Отриману суміш фільтрували крізь шар целіту, і отриманий залишок промивали MeOH. Об'єднані фільтрати випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (0,99 мг, 92%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,07 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,34 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 198,9 [M+H]⁺

Етил 1-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]карбамоїл)метил-1H-піразол-4-карбоксилат (270)

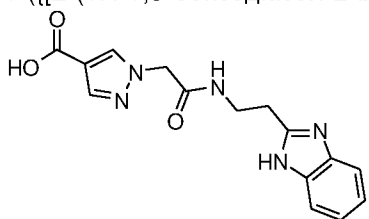


Аналогічно до загальної методики 6, НАТУ (1,1 г, 2,88 ммоль), 2-[4-(етоксикарбоніл)-1H-піразол-1-іл]оцтова кислота (269) (0,476 г, 2,4 ммоль), 2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етан-1-амін дигідрохлорид (0,62 г, 2,64 ммоль) і DIPEA (1,67 мл, 9,61 ммоль) в ТГФ (30 мл) за кімнатної температури протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,676 г, 82%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-8% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,01 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,36 (м, 3H), 4,90 (с, 2H), 4,28 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,80 (кв, J = 5,9 Гц, 3H), 3,39 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,34 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 342,1 [M+H]⁺

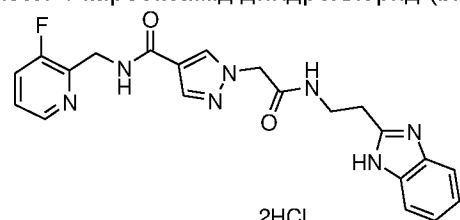
1-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]карбамоїл)метил-1H-піразол-4-карбонова кислота (271)



Аналогічно до загальної методики 5, етил 1-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]карбамоїл)метил-1H-піразол-4-карбоксилат (270) (667 мг, 1,95 ммоль) і LiOH (140 мг, 5,85 ммоль) в суміші ТГФ/вода (30 мл/4 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали сиру указану в заголовку сполуку (420 мг) у вигляді білого залишку.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 314 [M+H]⁺

1-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]карбамоїл)метил-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (ілюстративний приклад № 117)



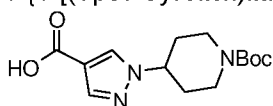
Аналогічно до загальної методики 6, сира 1-([2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]карбамоїл)метил-1H-піразол-4-карбонова кислота (271) (200 мг), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (140 мг, 0,7 ммоль), DIPEA (0,44 мл, 2,55 ммоль) і НАТУ (290 мг, 0,76 ммоль) в ТГФ (10 мл) і ДМФА (2 мл) дали вказану в заголовку сполуку у вигляді вільної основи після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ), з подальшою основною преп-ВЕРХ. Отриману вільну основу переводили в ди-НCl сіль (28 мг, 9%) після реакції з 12M HCl (1 мл) в MeOH (5 мл).

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 - 7,92 (м, 2H), 7,76 (дт, J = 6,7, 3,4 Гц, 2H), 7,67 (дт, J = 8,8, 4,8 Гц, 1H), 7,59 (дт, J = 6,2, 3,4 Гц, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,79 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 3,77 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,39 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 422,2 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 15:

1-{1-[(Трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]-1Н-піразол-4-карбонова кислота (272)

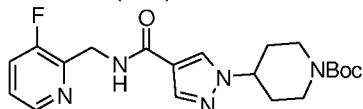


Етил 1Н-піразол-4-карбоксилат (0,2 г, 1,427 ммоль), трет-бутил 4-[(метилсульфоніл)окси]піперидин-1-карбоксилат (0,362 г, 1,296 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемішували 5 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і порціями добавляли NaH (0,234 г, 5,85 ммоль). Коли припиняв виділятися газ, реакцію нагрівали при 50°C протягом 26 годин. Реакційну суміш охолоджували, гасили водою (15 мл) і випаровували насухо. Добавляли воду (40 мл), і водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл). Водний шар підкисляли насиченим розчином KHSO₄ до pH 3 і екстрагували етилацетатом (4 × 20 мл). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи указану в заголовку сполуку (0,331 г, 79%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

1Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,29 (с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 4,44 - 4,36 (м, 1Н), 4,08 - 3,97 (м, 2Н), 2,89 (с, 2Н), 2,01 - 1,95 (м, 2Н), 1,79 (кв.д, J = 12,4, 4,4 Гц, 2Н), 1,41 (с, 9Н).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 318,0 [M+Na]⁺

Трет-бутил 4-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат (273)

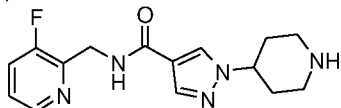


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]-1Н-піразол-4-карбонова кислота (272) (301 мг, 1,02 ммоль), 3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (358 мг, 1,53 ммоль), DIPEA (0,8 мл), HATU (581 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (15 мл) і ДМФА (3 мл) дали вказану в заголовку сполуку (315 мг, 65%) у вигляді скловидної твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан).

1Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 8,37 (дт, J = 4,6 і 1,5 Гц, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,71 - 7,64 (м, 1Н), 7,42 - 7,36 (м, 1Н), 4,57 (дд, J = 5,7, 1,5 Гц, 2Н), 4,44 - 4,32 (м, 1Н), 4,04 - 3,96 (м, 2Н), 2,89 (розшир.с, 2Н), 2,01 (с, 2Н), 1,74 (кв.д, J = 12,4, 4,4 Гц, 2Н), 1,41 (с, 9Н).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 404,1 [M+H]⁺

N-[(3-Фторпіридин-2-іл)метил]-1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (274)



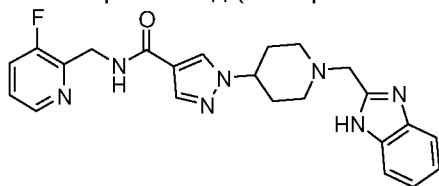
2HCl

Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, 12М HCl (1,1 мл) і трет-бутил 4-(4-[[3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл]-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (273) (315 мг, 0,664 ммоль) в MeOH (4 мл) при 35°C протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (277 мг) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

1Н-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,54 - 8,47 (м, 1Н), 8,22 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 8,00 - 8,11 (м, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,69 - 7,78 (м, 1Н), 4,80 (с, 2Н), 4,66 - 4,56 (м, 1Н), 3,56 (дт, J = 13,1, 3,4 Гц, 2Н), 3,22 (тд, J = 12,8, 3,4 Гц, 2Н), 2,38 - 2,19 (м, 4Н).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 304 [M+H]⁺

1-[1-(1Н-1,3-бензодіазол-2-ілметил)піперидин-4-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 150)



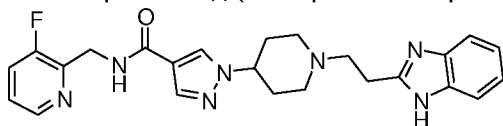
Аналогічно до загальної методики 7, 2-(хлорметил)-1Н-бензимидазол (71 мг, 0,424 ммоль),

N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (274) (99 мг, 0,326 ммоль) і DIPEA (0,171 мл, 0,98 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 30°C протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (21 мг, 15%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшим очищенням методом колонкової флеш-хроматографії (кр-

5 NH, елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ EtOAc).
 1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,28 (с, 1H), 8,52 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71 - 7,65 (м, 1H), 7,54 (розшир.с, 1H), 7,44 (розшир.с, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 1H), 7,14 (розшир.с, 2H), 4,58 (дд, J = 5,7, 1,6 Гц, 2H), 4,26 - 4,12 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,95 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 2,32 - 2,23 (м, 2H), 2,05 - 1,94 (м, 4H).

10 ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 434,3 [M+H]⁺

1-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]піперидин-4-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 198)



Аналогічно до загальної методики 8, DBU (0,28 мл, 1,89 ммоль), N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід дигідрохлорид (274) (248 мг, 0,47 ммоль) і N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (154 мг, 0,8 ммоль) в MeCN (10 мл) за кімнатної температури протягом 17 годин дали цільовий інтермедіат (200 мг, 82%) після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-25% MeOH/EtOAc), з отриманням указаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

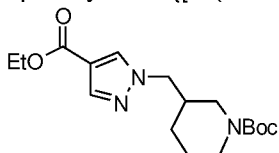
20 ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 496,1 [M+H]⁺

Отриманий інтермедіат потім реагував з порошком заліза (87 мг, 1,56 ммоль) в AcOH (3 мл) при 80°C протягом 1,5 годин, даючи указану в заголовку сполуку (72 мг, 33%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні 0 - 20% MeOH/ДХМ.

25 1H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,51 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,72 - 7,65 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 - 7,37 (м, 2H), 7,11 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 4,58 (дд, J = 5,7, 1,6 Гц, 2H), 4,22 - 4,12 (м, 1H), 3,07 - 2,96 (м, 4H), 2,82 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,23 - 2,14 (м, 2H), 2,05 - 1,97 (м, 2H), 1,95 - 1,86 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 448,3 [M+H]⁺

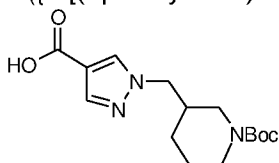
30 Трет-бутил 3-{[4-(етоксикарбоніл)-1H-піразол-1-іл]метил}піперидин-1-карбоксилат (275)



Етил 1H-піразол-4-карбоксилат (334 мг, 2,38 ммоль), трет-бутил 3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (667 мг, 3,1 ммоль) і трифенілфосфін (1,25 г, 4,8 ммоль) розчиняли в ТГФ (30 мл) і охолоджували на крижаній бані. Добавляли каплями DIAD (0,94 мл, 4,8 ммоль). Суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли додаванням етилацетату (80 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (50 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (50 мл). Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-40% EtOAc/гептан дало сиру указану в заголовку сполуку (2,23 г) у вигляді безбарвної олії. Сирий продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

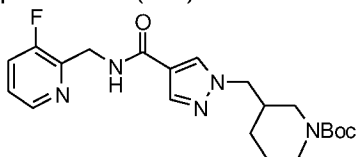
ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 338,15 [M+H]⁺

1-({1-[(Трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-іл]метил}-1H-піразол-4-карбонова кислота (276)



45 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 5, трет-бутил 3-{[4-(етоксикарбоніл)-1H-піразол-1-іл]метил}піперидин-1-карбоксилат (275) (2,23 г, 4,69 ммоль, 71% чистоти) і LiOH (1,12 г, 0,05 моль) в суміші ТГФ/вода (20 мл/20 мл) дали сирий продукт (638 мг, 16%, 38% чистоти) у вигляді безбарвної олії.

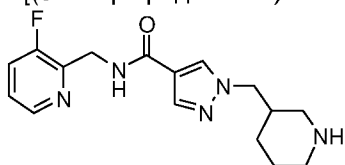
ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 310,05 $[M+H]^+$
Трет-бутил 3-[(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1Н-піразол-1-іл)метил] піперидин-1-карбоксилат (277)



5 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-[(1-[(трет-бутокс)карбоніл]піперидин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота (276) (0,638 г, 2,06 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (А2) (0,451 г, 2,27 ммоль), DIPEA (1,26 мл, 7,2 ммоль) і НАТУ (1,18 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (40 мл) і ДМФА (5 мл) дали сиру указану в заголовку
10 сполуку (0,348 г, 32%, 79% чистоти) у вигляді гігроскопічної жовтої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан, потім 4-8% MeOH/EtOAc).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 418,15 $[M+H]^+$

N-[(3-Фторпіридин-2-іл)метил]-1-(піперидин-3-ілметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід (278)

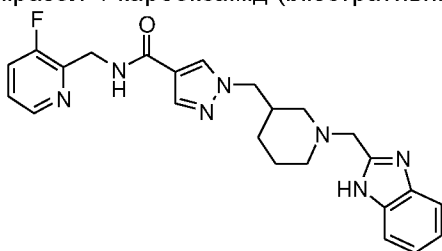


15 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, трет-бутил 3-[(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1Н-піразол-1-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат (277) (348 мг, 0,83 ммоль) і 12 М НСІ (0,69 мл) дали вказану в заголовку сполуку (182 мг, 64%) у формі вільної основи після очищування на SCX-2 картриджі з промиванням ДХМ і MeOH, потім елюючи 7н. розчином аміаку в MeOH.

20 ¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (дт, J = 4,7, 1,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,60 (ддд, J = 9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 4,18 (тд, J = 7,1, 2,6 Гц, 2H), 3,29 - 3,22 (м, 1H), 3,19 - 3,13 (м, 1H), 2,81 (тд, J = 12,5, 3,1 Гц, 1H), 2,70 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 2,42 - 2,30 (м, 1H), 1,94 - 1,85 (м, 1H), 1,83 - 1,66 (м, 2H), 1,35 - 1,22 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 318,10 $[M+H]^+$

25 1-[(1-(1Н-1,3-бензодіазол-2-ілметил)піперидин-3-іл)метил]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 153)

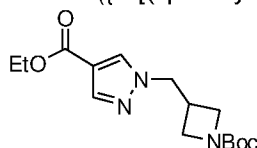


30 Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 7, N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1-(піперидин-3-ілметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід (278) (180 мг, 0,57 ммоль), 2-(хлорметил)-1Н-1,3-бензодіазол (189 мг, 1,13 ммоль) і DIPEA (180 мг, 1,4 ммоль) в ДМФА (8 мл) дали вказану в заголовку сполуку (66 мг, 25%) після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

35 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,20 (с, 1H), 8,54 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J = 4,6, 1,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,71 - 7,65 (м, 1H), 7,53 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 2H), 7,18 - 7,07 (м, 2H), 5,75 (с, 0H), 4,60 - 4,54 (м, 2H), 4,12 - 3,99 (м, 2H), 3,67 (кв, J = 14,0 Гц, 2H), 2,71 - 2,62 (м, 3H), 2,17 - 2,04 (м, 2H), 1,96 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 1,67 - 1,58 (м, 1H), 1,54 - 1,38 (м, 2H), 1,05 - 0,91 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]$: 448,3 $[M+H]^+$

Етил 1-[(1-[(трет-бутокс)карбоніл]азетидин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат (279)



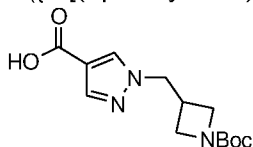
40 Етил 1Н-піразол-4-карбоксилат (0,55 г, 3,92 ммоль), трет-бутил 3-(бромметил) азетидин-1-

карбоксилат (0,982 г, 3,92 ммоль) і карбонат калію (1,08 г, 8 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Отриману суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (4 × 50 мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (1,33 г) у вигляді блідо-жовтої олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,92 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 4,38 - 4,26 (м, 4H), 4,06 (т, J = 9,0 Гц, 2H), 3,74 (дд, J = 9,0, 5,1 Гц, 2H), 3,17 - 3,01 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 310,15 [M+H]⁺

1-({1-[(Трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]метил}-1H-піразол-4-карбонова кислота (280)

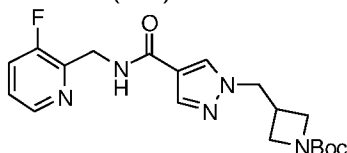


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 5, LiOH (2,06 г, 86 ммоль) і етил 1-({1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]метил}-1H-піразол-4-карбоксилат (279) (1,33 г, 4,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) і воді (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,02 г, 83%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,31 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,36 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 3,94 - 3,81 (м, 2H), 3,72 - 3,61 (м, 2H), 3,07 - 2,89 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 304,05 [M+Na]⁺

Трет-бутил 3-[(4-{[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1H-піразол-1-іл)метил] азетидин-1-карбоксилат (281)

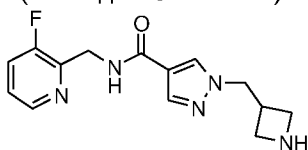


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 6, 1-({1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]метил}-1H-піразол-4-карбонова кислота (280) (500 мг, 1,78 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (389 мг, 1,96 ммоль), DIPEA (1,1 мл, 6 ммоль) і НАТУ (740 мг, 2 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (624 мг, 89%) у вигляді безбарвної олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елюванні в градієнті 50 - 100% EtOAc/гептан, потім 0 - 10% MeOH/EtOAc.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (дт, J = 4,7, 1,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,24 - 7,20 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 4,5, 1,3 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 3,97 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 3,66 (дт, J = 7,6, 3,9 Гц, 2H), 3,02 - 2,98 (м, 1H), 1,36 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 390,1 [M+H]⁺

1-(Азетидин-3-ілметил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (282)

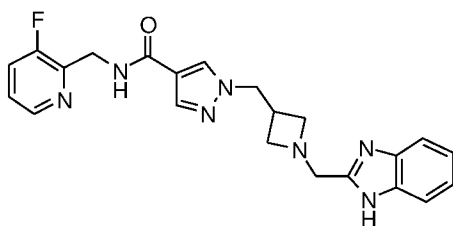


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 2, трет-бутил 3-[(4-{[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1H-піразол-1-іл)метил]азетидин-1-карбоксилат (281) (624 мг, 1,6 ммоль) і 12 М НСІ (2 мл) в MeOH (20 мл) дали вільну основу указаної в заголовку сполуки (248 мг, 54%) у вигляді білої твердої речовини після очищення на SCX-2 картриджі, з промиванням ДХМ і MeOH, потім елюючи 7н. розчином аміаку в MeOH.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,42 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,44 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,34 - 7,25 (м, 1H), 4,81 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 4,42 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 3,82 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 3,55 - 3,47 (м, 2H), 3,28 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 290 [M+H]⁺

1-[[1-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)азетидин-3-іл]метил]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 187)

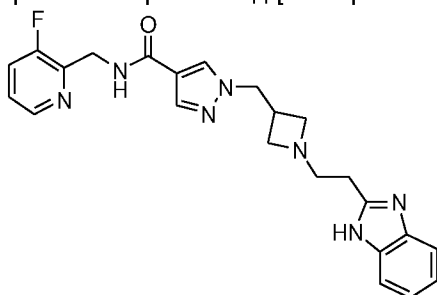


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1-(азетидин-3-ілметил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (281) (50 мг, 0,17 ммоль), 1H-бензimidазол-2-карбальдегід (37,9 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,06 мл, 0,34 ммоль) і MgSO₄ (300 мг) в MeOH (5 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин, з подальшим додаванням NaBH₄ (7 мг, 0,17 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (32 мг, 43%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,08 (с, 1H), 8,54 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,68 (ддд, J = 10,1, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,40 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,15 - 7,10 (м, 2H), 4,57 (дд, J = 5,6, 1,5 Гц, 2H), 4,35 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,38 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 3,12 - 3,05 (м, 2H), 2,89 - 2,79 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 420,1 [M+H]⁺

1-([1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл)метил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід [ілюстративний приклад № 192]



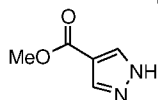
Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 8, 1-(азетидин-3-ілметил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (281) (200 мг, 0,69 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (139,5 мг, 0,73 ммоль) і DBU (0,12 мл, 0,83 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (130 мг) в AcOH (3 мл). Очищення методом основної преп-ВЕРХ з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ) дало вказану в заголовку сполуку (67 мг, 25%) у вигляді білої твердої речовини.

1H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (дт, J = 4,5, 1,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,61 (ддд, J = 9,8, 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,52 (тд, J = 6,1, 3,1 Гц, 2H), 7,40 (дт, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,17 (м, 2H), 4,73 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 4,37 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 3,45 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 3,14 - 3,07 (м, 2H), 3,00 (д.кв., J = 13,8, 7,0 Гц, 1H), 2,94 (с, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 434,2 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 16

Метил 1H-піразол-4-карбоксилат (282)

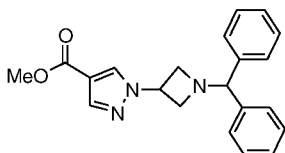


1H-піразол-4-карбонову кислоту (20 г, 178,4 ммоль) і сірчану кислоту (39,65 мл) в MeOH (200 мл) нагрівали при 70°C протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і випаровували у вакуумі. Додавали водний розчин NaOH доводячи рН до ~6. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл), і об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку (18,5 г, 78%) у вигляді білої твердої речовини.

1H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,10 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 126,85 [M+H]⁺

Метил 1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксилат (283)

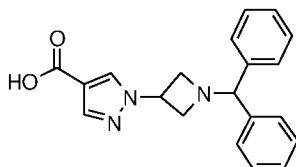


Суспензію метил 1H-піразол-4-карбоксилат (282) (3,34 г, 26,48 ммоль), 1-(дифенілметил)азетидин-3-іл метансульфонат (10,93 г, 34,43 ммоль) і карбонат калію (10,98 г, 79 ммоль) в ДМФА (70 мл) нагрівали при 100°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою (150 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 150 мл), об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (5 × 100 мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Отриманий залишок очищували флеш-хроматографією крізь шар силікагелю (~15 г) (елюювання сумішю 10-20% EtOAc/гептан), елюент випаровували у вакуумі, і указану в заголовку сполуку (4,03 г, 44%) отримували у вигляді білої твердої речовини після осадження із суміші EtOAc/гептан.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 – 7,42 (м, 4H), 7,36 – 7,17 (м, 6H), 4,98 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,75 – 3,69 (тд, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H), 3,54 – 3,45 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 348,10 [M+H]⁺

1-[1-(Дифенілметил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбонова кислота (284)

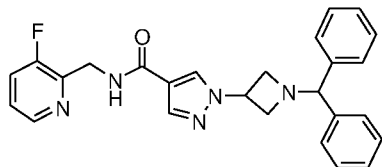


Аналогічно до загальної методики 5, метил 1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксилат (283) (2,1 г, 6,04 ммоль) і LiOH (1,45 г, 60 ммоль) в суміші ТГФ/вода (20 мл/20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,95 г, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,15 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 – 7,70 (м, 4H), 7,51 – 7,37 (м, 6H), 5,65 – 5,55 (м, 1H), 5,55 – 5,42 (м, 1H), 4,84 – 4,69 (м, 2H), 4,39 – 4,25 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 334,1 [M+H]⁺

1-[1-(Дифенілметил)азетидин-3-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (285)

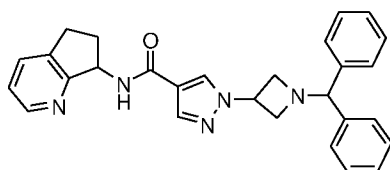


Аналогічно до загальної методики 6, 1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбонова кислота (284) (1,18 г, 2,46 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,587 г, 2,95 ммоль), DIPEA (1,71 мл, 9,82 ммоль) і НАТУ (1,21 г, 3,19 ммоль) в ТГФ (50 мл) і ДМФА (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,06 г, 82%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 60-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,59 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,68 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,47 (м, 4H), 7,39 (м, 1H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 7,19 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 5,04 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,62 – 4,56 (м, 3H), 3,59 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 3,35 (с, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 442,15 [M+H]⁺

N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід (286)

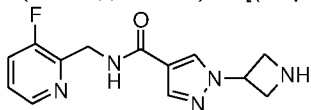


Аналогічно до загальної методики 6 1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-

карбонова кислота (284) (500 мг, 1,5 ммоль), 5Н,6Н,7Н-циклопента[б]піридин-7-амін дигідрохлорид (404 мг, 1,95 ммоль), DIPEA (0,86 мл, 5 ммоль) і НАТУ (0,74 г, 2 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали сиру указану в заголовку сполуку (949 мг) у вигляді білого залишку, який використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

5 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 450,15 $[M+H]^+$

1-(Азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксамід (287)

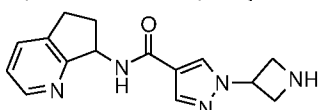


1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксамід (285) (1,06 г, 2,01 ммоль) і Pd/C (10%) (0,20 г, 0,201 ммоль) суспендували в EtOH (11 мл).
10 Добавляли розчин TEA (0,849 мл, 6,04 ммоль) і мурашиної кислоти (0,228 мл, 6,04 ммоль) в EtOH (11 мл), і реакційну суміш перемішували при кип'ятінні 2 години. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар целіту, і отриманий залишок промивали MeOH (10 мл). Фільтрат випаровували у вакуумі, отримуючи сирий продукт. Очищення на картриджі SCX-2, промивання ДХМ і MeOH, і елюювання 7 н. розчином аміаку/MeOH дали вказану в заголовку сполуку (0,354 г, 56%) у вигляді безбарвної олії.

1Н-ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,57 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,37 (д, J = 4,6 Гц, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,72 - 7,65 (м, 1Н), 7,40 (дд, J = 8,5, 4,3 Гц, 1Н), 5,18 (п, J = 7,3 Гц, 1Н), 4,58 (дд, J = 5,6, 1,4 Гц, 2Н), 3,84 (т, J = 7,7 Гц, 2Н), 3,73 (т, J = 8,1 Гц, 2Н).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 276,1 $[M+H]^+$

20 1-(Азетидин-3-іл)-N-{5Н,6Н,7Н-циклопента[б]піридин-7-іл}-1Н-піразол-4-карбоксамід (288)

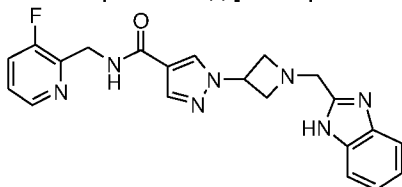


Сирий N-{5Н,6Н,7Н-циклопента[б]піридин-7-іл}-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (286) (949 мг) і паладій (10 вес.% на вуглеці, 0,12 г, 0,11 ммоль) суспендували в EtOH (20 мл). TEA (454 мкл, 3 ммоль), добавляли мурашину кислоту (125 мкл, 3 ммоль) в EtOH (20 мл), і отриману суміш нагрівали при кип'ятінні 1 годину. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь шар целіту. Отриманий залишок промивали MeOH, і об'єднані фільтрати випаровували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в мінімальній кількості MeOH і очищували пропусканням крізь картридж SCX-2, промиваючи ДХМ і MeOH і елюючи 7 н. розчином аміаку в MeOH. Випаровування елюента
30 дало указану в заголовку сполуку (342 мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини.

1Н-ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,40 – 8,34 (м, 3Н), 7,94 (с, 1Н), 7,68 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,22 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1Н), 5,48 – 5,40 (м, 1Н), 5,18 (м, 1Н), 3,88 – 3,81 (м, 2Н), 3,78 – 3,71 (м, 2Н), 2,98 (ддд, J = 16,0, 8,9, 3,0 Гц, 1Н), 2,86 (дт, J = 16,0, 8,3 Гц, 2Н), 2,47 (дд, J = 6,5, 4,8 Гц, 1Н), 1,95 – 1,84 (м, 1Н).

35 ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 284,05 $[M+H]^+$

1-[1-(1Н-1,3-бензодіазол-2-ілметил)азетидин-3-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксамід [ілюстративний приклад № 136]

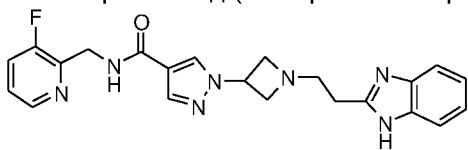


Аналогічним чином, застосовуючи Загальну методику 3, 1-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксамід (287) (196 мг, 0,71 ммоль), 1Н-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (125 мг, 0,85 ммоль) і $MgSO_4$ (100 мг) в MeOH (8 мл) за кімнатної температури протягом 3 днів, з подальшим додаванням $NaBH_4$ (81 мг, 2,1 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (82 мг, 28%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

45 1Н-ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 12,32 (с, 1Н), 8,58 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 8,39 - 8,37 (м, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,69 (ддд, J = 10,0, 8,3, 1,2 Гц, 1Н), 7,61 - 7,45 (м, 2Н), 7,40 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1Н), 7,17 - 7,10 (м, 2Н), 5,06 (м, 1Н), 4,59 (дд, J = 5,7, 1,5 Гц, 2Н), 3,92 (с, 2Н), 3,85 - 3,81 (м, 2Н), 3,61 - 3,57 (м, 2Н).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]$: 406,2 $[M+H]^+$

1-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 167)

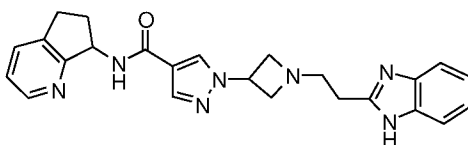


Аналогічно до загальної методики 8, 1-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід (287) (364 мг, 1,32 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (254 мг, 1,32 ммоль) і DBU (0,197 мл, 1,32 ммоль) в MeCN (12 мл) дали сирий проміжний продукт, який потім вводили в реакцію з AcOH (8 мл) і порошком заліза (62 мг), отримуючи указану в заголовку сполуку (104 мг, 43 %) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,15 (с, 1H), 8,56 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,71 - 7,65 (м, 1H), 7,49 (розшир.с, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 4,98 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,59 - 4,56 (м, 2H), 3,69 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 3,38 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,94 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 7,0 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 420,3 [M+H]⁺

1-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1H-піразол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 191)



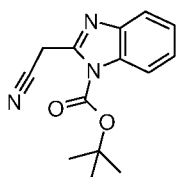
Аналогічно до загальної методики 8, 1-(азетидин-3-іл)-N-{5H,6H,7H-циклопента[b]піридин-7-іл}-1H-піразол-4-карбоксамід (288) (342 мг, 1,21 ммоль), N-(2-нітрофеніл) проп-2-енамід (D) (244 мг, 1,27 ммоль) і DBU (0,22 мл, 1,5 ммоль) в MeCN (10 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (170 мг, 3 ммоль) в AcOH (4 мл), даючи указану в заголовку сполуку (145 мг, 44%) у вигляді білої твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,78 - 7,73 (м, 1H), 7,52 (дд, J = 5,4, 3,0 Гц, 2H), 7,30 (дд, J = 7,6, 5,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,18 (м, 2H), 5,56 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 5,06 (м, 1H), 3,86 (тд, J = 7,3, 1,6 Гц, 2H), 3,64 - 3,58 (м, 2H), 3,11 - 3,07 (м, 3H), 3,03 - 2,92 (м, 3H), 2,69 (м, 1H), 2,02 (м, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 428,2 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 18:

Трет-бутил 2-(ціанометил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (296)

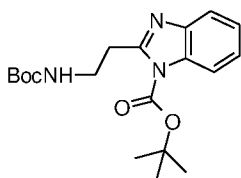


2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)ацетонітрил (1 г, 6,36 ммоль) і ТЕА (887 мкл, 6,36 ммоль) розчиняли в ТГФ (20 мл) і добавляли ВОС ангідрид (1,64 г, 7,51 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в хлороформі і промивали 1М водним розчином HCl (50 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (50 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (50 мл). Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищування методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 10-30% EtOAc/гептан дала указану в заголовку сполуку (923 мг, 56%) у вигляді помаранчевої твердої речовини після розтирання в суміші ДХМ/гептан.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,00 - 7,91 (м, 1H), 7,84 - 7,74 (м, 1H), 7,48 - 7,36 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 1,77 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 158,35 [M+H-Boc]⁺

Трет-бутил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (297)

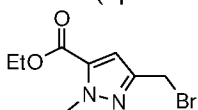


Суспензію трет-бутил 2-(ціанометил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилату (296) (597 мг, 2,32 ммоль), TEA (258 мг, 2,55 ммоль), Boc_2O (557 мг, 2,55 ммоль) і Pd (10 вес.% на вуглеці, 247 мг, 0,23 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували в атмосфері водню 16 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту, і отриманий залишок промивали MeOH і 7н. розчином аміаку в MeOH. Об'єднані фільтрати випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-60% EtOAc/гептан дало указану в заголовку сполуку (748 мг, 89%) у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 7,99 - 7,90 (м, 1H), 7,75 - 7,67 (м, 1H), 7,39 - 7,31 (м, 2H), 5,50 (с, 1H), 3,76 (кв, J = 5,7 Гц, 2H), 3,36 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 1,73 (с, 9H), 1,43 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 362,1 $[M+H]^+$

Етил 3-(бромметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат (298)

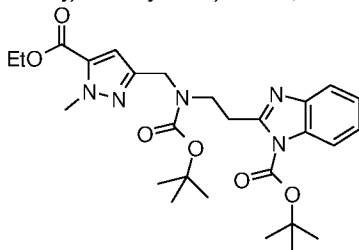


Етил 1,3-диметил-1H-піразол-5-карбоксилат (433 мг, 2,57 ммоль), NBS (0,623 г, 3,5 ммоль) і AIBN (40 мг) в ДХЕ (10 мл) нагрівали при 80°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-10% Et_2O /гептан дало указану в заголовку сполуку (419 мг, 66%) у вигляді білої воскоподібної твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 6,90 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,36 (кв, J = 7,1 Гц, 3H), 4,18 (с, 3H), 1,40 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 246,75 /248,75 $[M+H]^+$

Трет-бутил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл){[5-(етоксикарбоніл)-1-метил-1H-піразол-3-іл]метил}аміно)етил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (299)

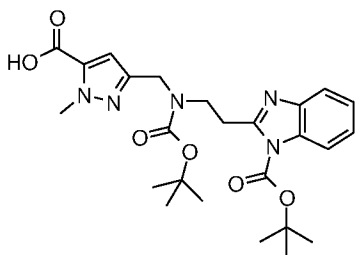


Трет-бутил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (298) (263 мг, 0,73 ммоль) в ТГФ (5 мл) охолоджували в крижаній бані. Добавляли NaBH_4 (60% в мінеральній олії, 60 мг, 1,5 ммоль), і отриману суміш перемішували протягом 5 мин. Добавляли етил 3-(бромметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат (297) (90 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (2 мл), суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 10 мин. Реакцію гасили прикапуванням води, потім додатково розбавляли водою і екстрагували ДХМ (3 $\times$ 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 0-80% EtOAc/гептан дало указану в заголовку сполуку (126 мг, 66%) у вигляді безбарвної олії.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 7,68 - 7,62 (м, 1H), 7,32 - 7,27 (м, 1H), 7,18 - 7,13 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,19 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 4,09 - 4,06 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,18 (дд, J = 8,4, 6,8 Гц, 2H), 1,39 (с, 18H), 1,23 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 528,2 $[M+H]^+$

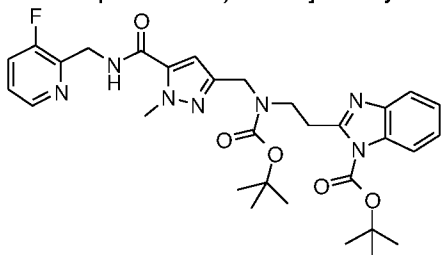
3-((Трет-бутоксикарбоніл)(2-{1-((трет-бутоксикарбоніл)-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил)аміно}метил)-1-метил-1H-піразол-5-карбонова кислота (300)



Аналогічно до загальної методики 5, трет-бутил 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)}(5-
(етоксикарбоніл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)метил}аміно}етил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат
(299) (126 мг, 0,24 ммоль) і LiOH (17 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (5 мл) і воді (5 мл) дали вказану в
5 заголовку сполуку (152 мг) у вигляді блідо-жовтої олії.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 500,15 $[M+H]^+$

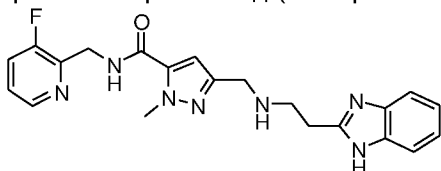
Трет-бутил 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)}(5-{{(3-фторпіридин-2-іл)метил}карбамоїл}-1-
метил-1H-піразол-3-іл)метил}аміно}етил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат (301)



Аналогічно до загальної методики 6, трет-бутил 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)}(5-
(етоксикарбоніл)-1-метил-1H-піразол-3-іл)метил}аміно}етил)-1H-1,3-бензодіазол-1-карбоксилат
(300) (130 мг, 0,26 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (А2) (57 мг, 0,29
ммоль), DIPEA (150 мкл, 0,86 ммоль) і НАТУ (119 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (10 мл) дали сиру
указану в заголовку сполуку (317 мг, 30% чистоти) у вигляді білої твердої речовини, яку
15 використовували в наступній стадії без очищування.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 608,2 $[M+H]^+$

3-{{[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}метил}-N-{{(3-фторпіридин-2-іл)метил}-1-метил-
1H-піразол-5-карбоксамід (ілюстративний приклад № 220)



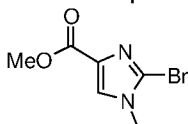
Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил 2-(2-{{(трет-бутоксикарбоніл)}(5-{{(3-
фторпіридин-2-іл)метил}карбамоїл}-1-метил-1H-піразол-3-іл)метил}аміно}етил)-1H-1,3-
бензодіазол-1-карбоксилат (301) (30%, 317 мг, 0,16 ммоль) і 12 М HCl (0,63 мл) в MeOH (5 мл)
при 60°C протягом 15 хвилин дали вказану в заголовку сполуку (44 мг, 69%) у вигляді білої
твердої речовини після очищування методом основної преп-ВЕРХ.

1H-ЯМР (DMSO-d₆, 500МГц): δ [м.д.] = 8,93 (м, 1H), 8,34 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,72 - 7,63
(м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,52 (дд, J = 7,0, 1,4 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 1H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 6,71 (с,
1H), 5,41 (с, 2H), 4,57 - 4,49 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,05 - 2,96 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]$: 408,1 $[M+H]^+$

Приведена вище Загальна схема 19

Метил 2-бром-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (302)



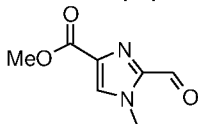
В розчин метил 1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (5 г, 46,38 ммоль) в ТГФ (100 мл) при
перемішуванні добавляли NBS (8,25 г, 46,38 ммоль). Реакційну суміш залишали
перемішуватися за кімнатної температури протягом 72 годин. Отриману суміш випаровували, і
35 отриманий сирий залишок розчиняли в EtOAc (80 мл), промивали насиченим водним розчином
Na₂S₂O₃ (100 мл) і розчином NaOH з pH ~ 12 (50 мл). NaOH розчин екстрагували сумішю 1:4
ІПС : CHCl₃ (5 × 10 мл), органічні шари поєднували, висушували над MgSO₄, фільтрували і

випаровували, отримуючи сирий продукт. Очищення методом колонкової хроматографії з градієнтом 0-100% EtOAc/гептан дала очищений продукт, який розчиняли в pH~12 розчині NaOH (50 мл) і екстрагували дихлорметаном. Органічні шари поєднували, висушували над MgSO₄, фільтрували і випаровували, отримуючи указану в заголовку сполуку (5,58 г, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,08 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,63 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 218,8, 220,75 [M+H]⁺

Метил 2-форміл-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (303)

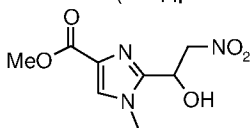


В продуктний азотом розчин метил 2-бром-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (302) (200 мг, 0,91 ммоль) в ТГФ (1 мл) при -40°C при перемішуванні добавляли каплями 2М розчин iPrMgCl в ТГФ (3,31 мл, 6,62 ммоль). Через 20 хвилин реакційну суміш охолоджували до -78°C і добавляли каплями ДМФА (1,08 мл, 13,96 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, через 40 хвилин реакцію гасили насиченим розчином NaHCO₃ (10 мл), отримуючи густу білу емульсію. Отриманий продукт екстрагували етилацетатом (5 × 10 мл). Об'єднані органічні шари висушували над MgSO₄, фільтрували і випаровували, отримуючи сирий продукт. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з градієнтом 0-70% EtOAc/гептан дало указану в заголовку сполуку (128 мг, 66%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,74 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 168,9 [M+H]⁺

Метил 2-(1-гідрокси-2-нітроетил)-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (304)



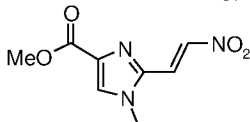
В розчин метил 2-форміл-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (303) (523 мг, 1,47 ммоль), MeOH (12 мл) і нітрометану (78,9 мкл, 1,47 ммоль) при перемішуванні каплями добавляли 1М розчин NaOH (12 мл), і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом всього експерименту.

Через 1 годину розчин підкисляли за допомогою 2М HCl до ~pH 4 і випаровували, видаляючи метанол. Водний шар екстрагували сумішю 1:4 ІПС/CHCl₃ (4 × 10 мл), і об'єднані органічні шари висушували над MgSO₄, фільтрували і випаровували, отримуючи сирий продукт, який очищували методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з градієнтом 0-80% EtOAc/гептан, отримуючи кінцевий продукт (165 мг, 36%) у вигляді не зовсім білої олії.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,94 (с, 1H), 6,35 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,40 (м, 1H), 5,13 (дд, J = 13,3, 4,0 Гц, 1H), 4,90 (дд, J = 13,3, 9,4 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,73 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 229,9 [M+H]⁺

Метил 1-метил-2-[(E)-2-нітроетенил]-1H-імідазол-4-карбоксилат (305)

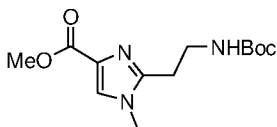


Розчин метил 2-(1-гідрокси-2-нітроетил)-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (304) (197 мг, 0,64 ммоль) і оцтового ангідриду (3,5 мл) при перемішуванні нагрівали до 45°C. Через 4 години реакційну суміш випаровували, отримуючи жовтий залишок, який розділяли між насиченим водним розчином NaHCO₃ (20 мл) і EtOAc (20 мл). Органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (4 × 5 мл). Об'єднані органічні шари висушували над MgSO₄, фільтрували і випаровували, отримуючи сирий продукт, очищували методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з градієнтом 20-100% EtOAc/гептан, отримуючи цільовий продукт (97 мг, 60%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,19 (с, 1H), 8,02 - 7,93 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 211,9 [M+H]⁺

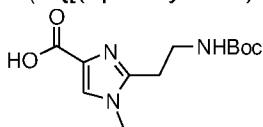
Метил 2-(2-[(трет-бутокси)карбоніл]аміно)етил)-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (306)



В продукт азотом розчин метил 1-метил-2-[(E)-2-нітроетенил]-1H-імідазол-4-карбоксилату (305) (110 мг, 0,44 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонату (386,5 мг, 1,77 ммоль) і EtOH (5 мл) при перемішуванні добавляли Pd/C (10%) (47,1 мг, 0,04 ммоль). Реакційну суміш продували (× 3) азотом, потім воднем. Через 48 годин реакційну суміш фільтрували в вакуумі крізь скляний фільтр, застосовуючи метанол (20 мл) для промивання осаду на фільтрі, і фільтрат випаровували, отримуючи сирий продукт. Отриманий сирий продукт очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-8% MeOH/ДХМ), отримуючи очищений продукт (75 мг, 26%) у вигляді жовтої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 284 $[M+H]^+$

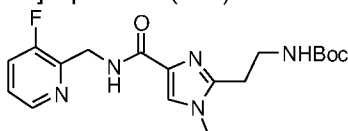
2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-1-метил-1H-імідазол-4-карбонова кислота (307)



Аналогічно до загальної методики 5, метил 2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (306) (0,5 г, 0,79 ммоль) і LiOH (0,19 г, 7,94 ммоль) в ТГФ (20 мл) і воді (10 мл) дали сирий продукт у вигляді жовтої твердої речовини (0,703 г, кільк.).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 270,05 $[M+H]^+$

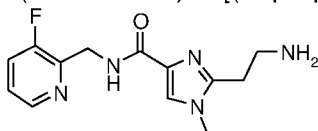
Трет-бутил N-[2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)етил]карбамат (308)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил)-1-метил-1H-імідазол-4-карбонова кислота (307) (0,703 г, 0,79 ммоль), НАТУ (0,604 г, 1,59 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,316 г, 1,58 ммоль) і DIPEA (0,968 мл, 5,56 ммоль) в ТГФ (20 мл) і ДМФА (5 мл) за кімнатної температури протягом 3 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,092 г, 30%) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-9% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 378,15 $[M+H]^+$

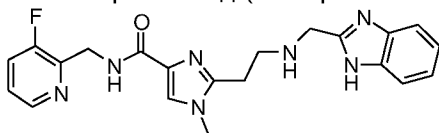
2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід (309)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)етил]карбамат (308) (94 мг, 0,25 ммоль) і 12M HCl (0,415 мл, 4,98 ммоль) в MeOH (4 мл) при 40°C протягом 2 годин дали продукт (9 мг, 13%) у вигляді коричневої твердої речовини після колонкової флеш-хроматографії з 7M NH₃/MeOH (× 3).

ВЕРХ-МС (Метод D): $[m/z]$: 278,05 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 210)



Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід (309) (9 мг, 0,032 ммоль), безводний MgSO₄ (150 мг), 1H-бензімідазол-2-карбальдегід (6,2 мг, 0,042 ммоль) і DIPEA (11,3 мкл, 0,065 ммоль) в MeOH (2 мл) протягом 72 годин, після додавання NaBH₄ (1,8 мг, 0,049 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (4,1 мг, 30%) у вигляді коричневої твердої речовини після очищення методом

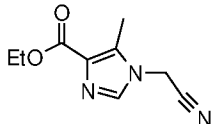
колонкової флеш-хроматографії з градієнтом 0-50% MeOH/ДХМ.

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,18 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,49 - 7,44 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 2H), 7,28 - 7,22 (м, 1H), 7,11 - 7,06 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,97 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 6,6 Гц, 2H).

5 ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 408,1 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 20:

Етил 1-(ціанометил)-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (310)

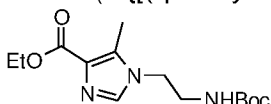


В продукт азотом розчин NaH (60% в олії) (0,856 г, 21,41 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C при перемішуванні каплями добавляли розчин етил 4-метил-1H-імідазол-5-карбоксилату (3 г, 19,46 ммоль) в ДМФА (25 мл). Через 10 хвилин бромацетонітрил (1,63 мл, 23,35 ммоль) добавляли каплями в утворений розчин, отримуючи червону суміш. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 16 годин реакційну суміш випаровували, і отриманий залишок розбавляли додаванням насиченого водного розчину NaHCO₃ (40 мл). Розчин екстрагували етилацетатом (6 × 20 мл), об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (4 × 15 мл), висушували над MgSO₄, фільтрували і випаровували, отримуючи сирий продукт. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії з градієнтом 0-6% MeOH/ДХМ дало вказану в заголовку сполуку (1,3 г, 35%) у вигляді помаранчевої твердої речовини.

20 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,76 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,22 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,27 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 194 [M+H]⁺

Етил 1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-4-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (311)

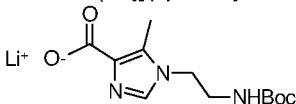


25 В продукт азотом розчин етил 1-(ціанометил)-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (310) (0,72 г, 3,73 ммоль), EtOH (20 мл), TEA (0,675 мл, 4,85 ммоль) і ди-трет-бутил дикарбонату (1,06 г, 4,85 ммоль) при перемішуванні за кімнатної температури добавляли Pd/C (10%) (0,397 г, 0,37 ммоль). Реакційну суміш продували азотом (× 3), і потім воднем. Через 16 годин реакційну суміш фільтрували крізь скляний фільтр, і осад на фільтрі промивали 7M NH₃/MeOH (40 мл). Фільтрат випаровували, отримуючи сирий продукт, який потім очищували методом колонкової флеш-хроматографії із застосуванням градієнта 0-10% MeOH/ДХМ, отримуючи цільовий продукт (1,07 г, 84%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

35 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 7,53 (с, 1H), 7,01 - 6,93 (м, 1H), 4,19 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,97 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,19 (кв, J = 6,0 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,37 - 1,32 (м, 9H), 1,28 - 1,23 (м, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 298,1 [M+H]⁺

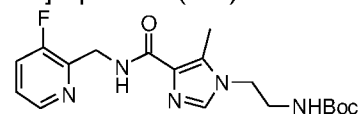
Літію 1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (312)



40 В розчин етил 1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (311) (1,07 г, 3,12 ммоль), ТГФ (35 мл) і води (10 мл) при перемішуванні добавляли LiOH (0,224 г, 9,36 ммоль), реакційну суміш нагрівали до 50°C. Через 24 години реакційну суміш випаровували, отримуючи літієву сіль продукту (0,670 г) у вигляді жовтої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 270,05 [M+H]⁺

45 Трет-бутил N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-5-метил-1H-імідазол-1-іл)етил]карбамат (313)



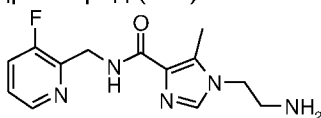
Аналогічно до загальної методики 6, к літію 1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) етил)-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (312) (0,670 г, 2,488 ммоль), ТГФ (30 мл), ДМФА (10 мл) і

DIPEA (1,733 мл, 9,952 ммоль) за кімнатної температури добавляли НАТУ (1,419 г, 3,732 ммоль) і (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (0,743 г, 3,732 ммоль). Через 2 години реакційну суміш випаровували, і отриманий залишок розчиняли в насиченому водному розчині NaHCO_3 (100 мл), який екстрагували етилацетатом (6 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (3 × 20 мл), висушували над MgSO_4 , фільтрували і випаровували, отримуючи сирий продукт, який потім очищували методом колонкової хроматографії на силікагелі з градієнтом 0-10 % MeOH в ДХМ, отримуючи помаранчеву олію, потім очищували за допомогою колонкової хроматографії на kp-NH силікагелі з градієнтом 0-100 % EtOAc в гептані, отримуючи кінцевий продукт (0,320 г, 31%) у вигляді жовтої олії.

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,39 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,22 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 7,70 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 6,98 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 3,96 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,19 (кв, J = 5,9 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,39 - 1,20 (м, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 378,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (314)



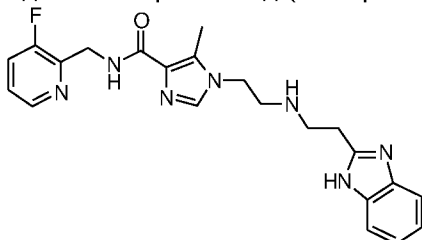
2HCl

Аналогічно до загальної методики 2, в перемішували розчин трет-бутил N-[2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-5-метил-1H-імідазол-1-іл)етил]карбамату (313) (0,320 г, 0,776 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури добавляли конц. HCl (1,293 мл, 15,52 ммоль), реакційну суміш нагрівали до 50°C. Через 2 години реакційну суміш випаровували, отримуючи цільовий продукт (0,294 г, кільк.) у вигляді жовтої твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (Метанол- d_4 , 500 МГц): δ [м.д.] = 9,03 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,58 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,48 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 277,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1-(2-{[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 219)



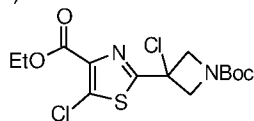
Аналогічно до загальної методики 8, 1-(2-аміноетил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (314) (0,294 г, 0,77 ммоль), DBU (0,347 мл, 2,33 ммоль) і N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (0,332 г, 1,73 ммоль) в MeCN (20 мл), після колонкової хроматографії на силікагелі (0-3 % MeOH в ДХМ) і подальшої реакції з AcOH (2 мл) і порошком заліза (0,041 г), дали вказану в заголовку сполуку (0,030 г, 30%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини, після очищення методом основної преп-ВЕРХ, з подальшою колонковою флеш-хроматографією (kp-NH , елювання в градієнті 0-5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$).

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 12,09 (розшир.с, 1H), 8,39 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,22 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,75 - 7,66 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,53 - 7,35 (м, 3H), 7,13 - 7,06 (м, 2H), 4,60 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,97 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,00 - 2,93 (м, 2H), 2,94 - 2,88 (м, 2H), 2,84 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод г): $[m/z]$: 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приведена вище Загальна схема 21:

Етил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)-3-хлоразетидин-3-іл]-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбоксилат (321)



Етил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (161) (1,15 г, 3,68 ммоль) і гексахлоретан (0,83 г, 3 ммоль) розчиняли в ТГФ (40 мл) і охолоджували до -78°C.

Добавляли каплями 2М NaHMDS (1,75 мл), і реакційну суміш залишали перемішуватися при -78°C протягом 30 хвилин. Добавляли ще 2М NaHMDS (0,6 мл), і реакційну суміш залишали перемішуватися при -78°C протягом ще 30 хвилин. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl, нагрівали до кімнатної температури, розбавляли водою і екстрагували ДХМ (3 × 80 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. В сирому продукті були ідентифіковані два основних компоненти. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 2-15% EtOAc/гептан) дало

указану в заголовку сполуку (456 мг, 32%) у вигляді блідо-жовтої олії.

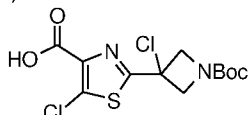
¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,72 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 4,37 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 4,32 (м,

2H), 1,40 (с, 9H), 1,35 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 402,9 [M+Na]⁺

2-{1-[(Трет-бутоксикарбоніл)-3-хлоразетидин-3-іл]-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

(322)

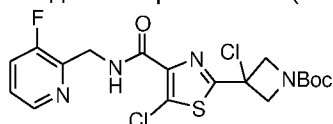


Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)-3-хлоразетидин-3-іл]-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбоксилат (321) (450 мг, 1,18 ммоль) і LiOH (0,08 г, 4 ммоль) в ТГФ (5 мл) і воді (5 мл) дали сиріу указану в заголовку сполуку (461 мг) у вигляді безбарвної олії, яка кристалізувалась при відстоюванні.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 4,76 (дд, J = 9,6, 1,0 Гц, 2H), 4,45 (дд, J = 9,6, 1,0 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 378,85 [M+Na]⁺

Трет-бутил 3-хлор-3-(5-хлор-4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (323)

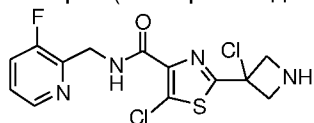


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)-3-хлоразетидин-3-іл]-5-хлор-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (322) (460 мг, 1,3 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (311 мг, 1,56 ммоль), DIPEA (0,75 мл, 4 ммоль) і НАТУ (0,59 г, 2 ммоль) в ДХМ (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (479 мг, 80%) після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 10-50% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34 (дт, J = 4,7, 1,1 Гц, 1H), 8,26 - 8,20 (м, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 1H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 4,75 (м, 2H), 4,70 (м, 2H), 4,35 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 460,95 [M+H]⁺

5-хлор-2-(3-хлоразетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (324)

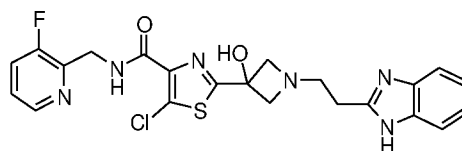
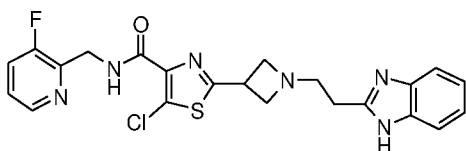


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил 3-хлор-3-(5-хлор-4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (323) (479 мг, 1,04 ммоль) і 12М HCl (2 мл) в MeOH (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (375 мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини після очищення на SCX-2 картриджі, з промиванням ДХМ і MeOH, потім елюювання 7н. розчином аміаку в MeOH.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,05 - 8,96 (м, 1H), 8,40 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,78 - 7,66 (м, 1H), 7,48 - 7,37 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 5,8, 1,6 Гц, 2H), 4,41 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 4,07 (д, J = 10,5 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 360,8 [M+H]⁺

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл]-5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 209) і 2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-3-гідроксiazетидин-3-іл]-5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 211)



Аналогічно до загальної методики 8, 5-хлор-2-(3-хлоразетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (324) (375 мг, 1,04 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (219 мг, 1,14 ммоль) і DBU (0,17 мл, 1,14 ммоль) в MeCN (20 мл) дали сиру суміш, яка реагувала з порошком заліза (0,2 г) в AcOH (5 мл). Очищення методом основної преп-ВЕРХ з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ) дало вказану в заголовку сполуку (ілюстративний приклад № 209) (60 мг, 14%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,14 (с, 1H), 8,77 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,75 - 7,67 (м, 1H), 7,56 - 7,37 (м, 3H), 7,12 (дд, J = 5,9, 2,6 Гц, 2H), 4,66 - 4,60 (м, 2H), 3,89 (ддд, J = 13,1, 7,4, 5,6 Гц, 1H), 3,61 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,94 - 2,88 (м, 2H), 2,87 - 2,81 (м, 2H). Один CH₂ сигнал перекривався з сигналами води.

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 471,1 [M+H]⁺

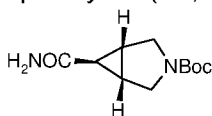
Побічний продукт також виділяли методом основної преп-ВЕРХ, отримуючи 2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-3-гідроксизетидин-3-іл}-5-хлор-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 211) (2 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,16 (с, 1H), 8,86 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,35 (дт, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,67 (м, 1H), 7,54 - 7,48 (м, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 2H), 7,15 - 7,07 (м, 2H), 4,65 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,70 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 3,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 3,01 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,87 (т, J = 7,2 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод C): [m/z]: 487,1 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 22:

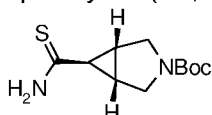
Трет-бутил (1R,5S,6S)-6-карбамоїл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (325)



Аналогічно до загальної методики 12, (1R,5S,6S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота (1 г, 4,4 ммоль), TEA (1,04 мл, 0,01 моль), ізобутил хлорформіат (0,86 мл, 0,01 моль) і 28%-ний водний NH₃ (1,33 мл, 0,07 моль) в ТГФ (15 мл) дали сирий вказаний в заголовку продукт (1,20 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Цю речовину напряду використовували в наступній стадії.

ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 249,05 [M+Na]⁺

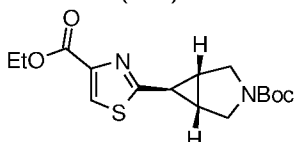
Трет-бутил (1R,5S,6S)-6-карбамотіоїл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (326)



Аналогічно до загальної методики 11, трет-бутил (1R,5S,6S)-6-карбамотіоїл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (325) (1,2 г, 5,3 ммоль) і реагент Лоусона (1,18 г, 2,9 ммоль) в ДХМ (40 мл) дали вказану в заголовку сполуку (939 мг, 73%) у вигляді білої піни після очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елюванні в градієнті 0-10% EtOAc/гептан.

ВЕРХ-МС (Метод A): [m/z]: 242,95 [M+H]⁺

Трет-бутил (1R,5S,6R)-6-[4-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0] гексан-3-карбоксилат (327)

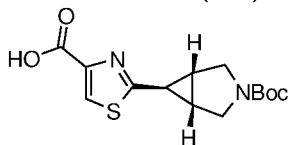


Аналогічно до загальної методики 1, трет-бутил (1R,5S,6S)-6-карбамотіоїл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (326) (939 мг, 3,87 ммоль), етил 3-бром-2-оксипропаноат (0,53 мл, 4 ммоль) і CaCO₃ (0,21 г, 2 ммоль) в EtOH (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (546 мг, 42%) у вигляді безбарвного залишку після очищення методом колонкової флеш-хроматографії при ізократичному елюванні сумішю 30% EtOAc/гептан, потім друга колонкова

флеш-хроматографія при елююванні в градієнті 0-40% EtOAc/гептан.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 339,1 $[M+H]^+$

2-[(1R,5S,6R)-3-[(Трет-бутокси)карбоніл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (328)



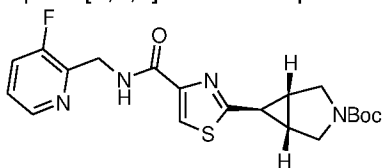
5

Аналогічно до загальної методики 5, трет-бутил (1R,5S,6R)-6-[4-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (327) (546 мг, 1,61 ммоль) і LiOH (0,12 г, 5 ммоль) в ТГФ (20 мл) і воді (10 мл) дали сиру указану в заголовку сполуку (500 мг, 1,61 ммоль) у вигляді блідо-жовтої олії, яку використовували в наступній стадії без очищування.

10

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 311,1 $[M+H]^+$

Трет-бутил (1R,5S,6S)-6-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (329)



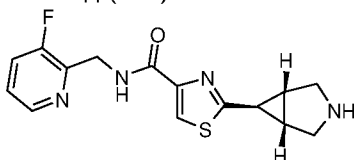
15

Аналогічно до загальної методики 6, 2-[(1R,5S,6R)-3-[(трет-бутокси)карбоніл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (328) (500 мг, 1,61 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (352,7 мг, 1,77 ммоль), DIPEA (0,93 мл, 5,31 ммоль) і НАТУ (0,74 г, 1,93 ммоль) в ДХМ (30 мл) дали вказану в заголовку сполуку (650 мг, 96%) у вигляді безбарвної піни після очищування методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 20-100% EtOAc/гептан.

20

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 419,1 $[M+H]^+$

2-[(1R,5S,6S)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (330)



25

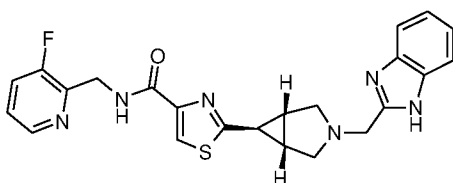
Аналогічно до загальної методики 4, трет-бутил (1R,5S,6S)-6-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (329) (624 мг, 1,49 ммоль) і 12M HCl (2 мл) в MeOH (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (475 мг, 83%) після очищування на SCX-2 картриджі, з промиванням ДХМ і MeOH, потім елюючи 7 н. розчином аміаку в MeOH.

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,65 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,39 (дт, J = 4,6, 1,3 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,75 - 7,69 (м, 1H), 7,45 - 7,39 (м, 1H), 4,67 - 4,63 (м, 2H), 3,05 (м, 3H), 2,78 (д, J = 11,4 Гц, 2H), 2,38 (т, J = 3,3 Гц, 1H), 2,03 - 2,00 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 319,05 $[M+H]^+$

2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (331)



35

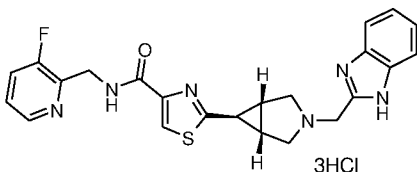
Аналогічно до загальної методики 3, 2-[(1R,5S,6S)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (330) (200 мг, 0,63 ммоль), 1H-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (110,17 мг, 0,75 ммоль), DIPEA (0,33 мл, 2 ммоль) і MgSO_4 (300 мг) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин, з подальшим додаванням NaBH_4 (48 мг, 1,3 ммоль), дали вказану в заголовку сполуку (62 мг, 22%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після розтирання отриманого залишку в 1:1 суміші DMSO/MeCN, з подальшим промиванням MeOH.

40

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,63 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,76 - 7,67 (м, 1H), 7,55 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (м, 1H), 7,20 - 7,09 (м, 2H), 4,66 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,15 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 2,96 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 2,66 - 2,60 (м, 2H), 2,14 - 2,10 (м, 2H).

5 ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 449,1 [M+H]⁺

2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 213)

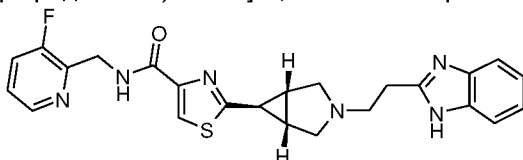


10 2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (331) (20 мг, 0,44 ммоль) суспендували в MeOH (3 мл) і добавляли 12М HCl (0,5 мл), що призводило до розчинення. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (25 мг, кільк.) у вигляді жовтої твердої речовини.

15 ¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,58 - 8,55 (м, 1H), 8,19 - 8,13 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86 - 7,78 (м, 3H), 7,66 - 7,61 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,60 - 3,52 (м, 2H), 3,22 - 3,13 (м, 2H), 3,11 (т, J = 3,1 Гц, 1H), 2,43 (с, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 449,1 [M+H]⁺

20 2-[(1R,5S,6S)-3-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 218)

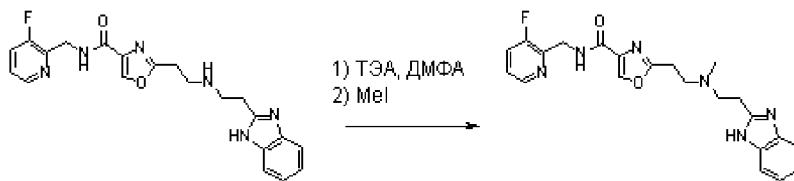


Аналогічно до загальної методики 8, 2-[(1R,5S,6S)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (330) (264 мг, 0,83 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (175 мг, 0,91 ммоль) і DBU (0,14 мл, 0,91 ммоль) в MeCN (15 мл)
25 дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (180 мг, 3,2 ммоль) в AcOH (5 мл), даючи указану в заголовку сполуку (4 мг, 1%) у вигляді безбарвного залишку після послідовного очищення методом флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ), основної преп-ВЕРХ і колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-5% MeOH/ДХМ).

30 ¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,61 (ддд, J = 9,7, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,43 - 7,38 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 4,77 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,58 (м, 2H), 2,15 (с, 2H).

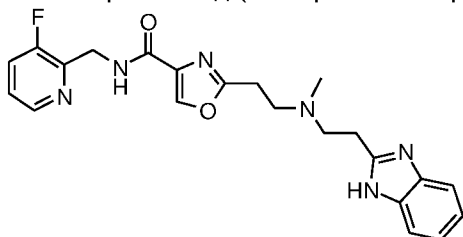
ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 463,1 [M+H]⁺

Загальна схема 23



35

2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил](метил)аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 223)



2-(2-[[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно]етил)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-

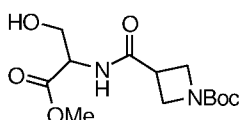
оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 127) (59 мг, 0,14 ммоль), TEA (60 мкл, 0,43 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Добавляли MeI (8,9 мкл, 0,14 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Реакційну суміш знову обробляли MeI (62,9 мкл, 0,79 ммоль) і TEA (80 мкл, 0,58 ммоль) і залишали перемішуватися за кімнатної температури протягом 2 днів. Отриману суміш інтенсивно випаровували у вакуумі, отримуючи жовту олію (200 мг), яку очищували методом основної преп-ВЕРХ, потім кр-НН колонкової хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ) і колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ), отримуючи указану в заголовку сполуку (13 мг, 21%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,34 - 8,29 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,61 - 7,54 (м, 1H), 7,44 (розшир.с, 2H), 7,38 - 7,33 (м, 1H), 7,19 - 7,13 (м, 2H), 4,69 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,09 - 3,04 (м, 2H), 3,04 - 2,99 (м, 2H), 2,98 - 2,91 (м, 4H), 2,39 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод г): [m/z]: 423,1 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 25:

Трет-бутил 3-[(3-гідрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-іл)карбамоіл]азетидин-1-карбоксилат (339)

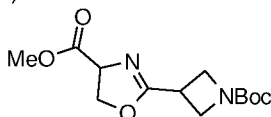


Розчин метил серинату гідрохлориду (1:1) (2,3 г, 14,78 ммоль) і TEA (2,27 мл, 16,26 ммоль) в ДХМ (150 мл) при перемішуванні охолоджували до 0°C. Добавляли 1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонову кислоту (2,97 г, 14,78 ммоль), потім порціями DCC (3,36 г, 16,26 ммоль), після чого реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 24 години реакційну суміш випаровували і розчиняли в EtOAc (~250 мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися при 50°C протягом 45 хвилин. Осад потім отфільтровували, і фільтрат випаровували, отримуючи сирий продукт у вигляді білої твердої речовини. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії при елююванні в градієнті 100% TBME і потім ДХМ/MeOH дало указану в заголовку сполуку (4,5 г, 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 6,75 (д, 1H), 4,66 (дт, 1H), 4,14 - 4,02 (м, 4H), 3,99 (дд, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,29 (ддд, 1H), 1,42 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 246,95 [M+Bu]⁺

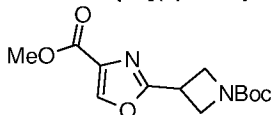
Метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (340)



Аналогічно до загальної методики 14, трет-бутил 3-[(3-гідрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-іл)карбамоіл]азетидин-1-карбоксилат (339) (4,5 г, 13,4 ммоль) і DAST (2,3 мл, 17,42 ммоль) в ДХМ (120 мл) дали вказану в заголовку сполуку (3,3 г, 78%) у вигляді блідо-жовтої олії. Сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 4,78 (м, 1H), 4,60 - 4,53 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,12 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,48 - 3,36 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

Метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксилат (341)

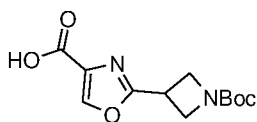


Аналогічно до загальної методики 15, метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (340) (3,3 г, 10,45 ммоль), DBU (2,21 мл, 14,77 ммоль) і бром(трихлор)метан (2,57 мл, 26,12 ммоль) в ДХМ (25 мл) дали вказану в заголовку сполуку (2,3 г, 70%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії із застосуванням градієнта 0-10 % MeOH в ДХМ.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,21 (с, 1H), 4,30 - 4,24 (м, 4H), 3,96 - 3,89 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 305,00 [M+Na]⁺

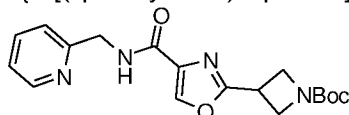
2-{1-[(Трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (342)



Аналогічно до загальної методики 5, метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксилат (341) (2,3 г, 7,33 ммоль) і LiOH (0,26 г, 0,01 моль) в ТГФ (35 мл) і воді (8,5 мл) за кімнатної температури протягом 4 годин дали вказану в заголовку сполуку (2,0 г, 86%) у вигляді блідо-жовтої олії. Отриманий сирий продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищування.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 290,95 $[M+Na]^+$

2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (343)

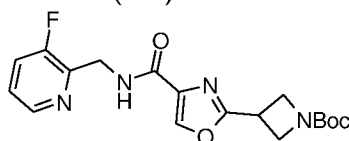


Аналогічно до загальної методики 6, трет-бутил 3-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл}азетидин-1-карбоксилат (342) (1 г, 3,17 ммоль), піридин-2-ілметанамін (0,343 г, 3,17 ммоль), TEA (0,42 мл, 3,17 ммоль) і НАТУ (1,81 г, 4,75 ммоль) в ДМФА (10 мл) за кімнатної температури протягом 48 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,07 г, 32%) у вигляді коричневої олії після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 40-80 % EtOAc/гептан).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,55 - 8,51 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,61 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 7,4, 4,9 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 5,5Hz, 2H), 4,22 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 4,16 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 2H), 3,86 - 3,78 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 359,10 $[M+H]^+$

Трет-бутил 3-(4-{[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-оксазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (344)

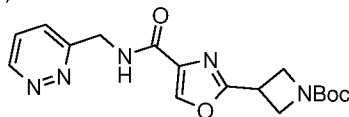


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (342) (1,0 г, 3,48 ммоль), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,83 г, 4,17 ммоль), DIPEA (2,42 мл, 13,91 ммоль) і НАТУ (1,59 г, 4,17 ммоль) в ТГФ (50 мл) і ДМФА (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (1,56 г, 90%) у вигляді жовтої олії після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 20-100 % EtOAc/гептан).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 250 МГц): δ [м.д.] = 8,68 - 8,54 (м, 2H), 8,38 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,75 - 7,63 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 4,66 - 4,57 (м, 2H), 4,31 - 4,15 (м, 2H), 4,11 - 3,95 (м, 3H), 1,39 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 377,15 $[M+H]^+$

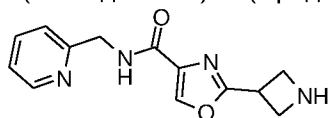
Трет-бутил 3-{4-[(піридазин-3-ілметил)карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл}азетидин-1-карбоксилат (345)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (342) (0,8 г, 2,98 ммоль), 1-(піридазин-3-іл)метанамін (0,42 г, 3,28 ммоль, 85% чистоти), DIPEA (779 мкл, 4,47 ммоль) і НАТУ (1,36 г, 3,58 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,90 г, 84%) у вигляді коричневого залишку після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 50-100% EtOAc/гептан, потім 0-20% MeOH/EtOAc).

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 360,00 $[M+H]^+$

2-(Азетидин-3-іл)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (346)

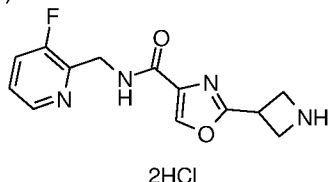


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил 3-{4-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-1,3-

оксазол-2-іл}азетидин-1-карбоксилат (343) (1,07 г, 2,99 ммоль) і 12М НСІ (2 мл) в МеОН (20 мл) при 50°C протягом 30 хвилин дали вказану в заголовку сполуку (0,457 г, 59 %) у вигляді жовтої твердої речовини після очищення на SCX-2 картриджі (10 г), при промиванні ДХМ і МеОН, і потім елюювання 7 н. NH₃/МеОН. потім основний елюент випаровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку у формі вільної основи.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 259,00 $[M+H]^+$

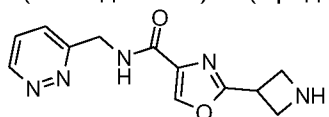
2-(Азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (347)



Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил 3-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-оксазол-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (344) (1,56 г, 3,12 ммоль) і конц. НСІ (5,2 мл, 62,51 ммоль) в МеОН (25 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,31 г, кільк.) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Отриманий сирий продукт використовували в наступній стадії без очищення.

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 277,05 $[M+H]^+$

2-(Азетидин-3-іл)-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (348)

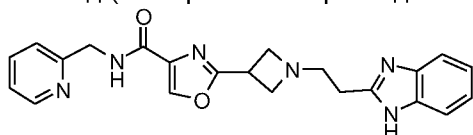


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил 3-{4-[(піридазин-3-ілметил)карбамоїл]-1,3-оксазол-2-іл}азетидин-1-карбоксилат (345) (900 мг, 2,5 ммоль) і ТФОК (10 мл, 130,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) за кімнатної температури протягом 40 хвилин дали вказану в заголовку сполуку (447 мг, 69%) у вигляді бежевої твердої речовини після очищення на SCX-2 картриджі (10 г), з промиванням ДХМ і МеОН і потім елююванням 7 н. NH₃/МеОН. потім основний елюент випаровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку у формі вільної основи.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 9,14 (дд, J = 4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,95 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 8,5, 4,7 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,13 - 3,99 (м, 1H), 3,89 - 3,70 (м, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 260,00 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 207)

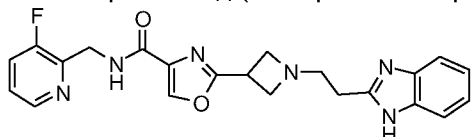


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (346) (457 мг, 1,769 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (408 мг, 2,123 ммоль) і DBU (0,32 мл, 2,123 ммоль) в МеСН (20 мл) дали сирий проміжний продукт, який очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-5 % МеОН/ДХМ). Отриманий інтермедіат потім реагував з порошком заліза (134 мг) в АсОН (3 мл), даючи вказану в заголовку сполуку (26 мг, 8%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,50 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,40 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,29 (м, 1H), 7,22 - 7,16 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,88 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 3,75 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,54 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 3,05 - 2,99 (м, 2H), 2,99 - 2,93 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод г): $[m/z]$: 403,2 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 208)



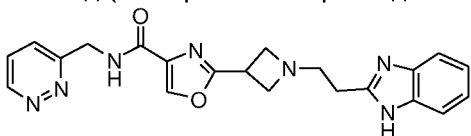
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-

оксазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (347) (0,657 г, 1,571 ммоль), DBU (0,703 мл, 4,713 ммоль) і *N*-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (0,332 г, 1,728 ммоль) в MeCN (30 мл) за кімнатної температури протягом 4 годин дали сирий проміжний продукт, який очищували методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-3 % MeOH/ДХМ), отримуючи жовту олію (0,778 г). Потім вона реагувала з порошком заліза (0,191 г) в AcOH (4 мл) при 80°C протягом 2 годин, даючи указану в заголовку сполуку (0,072 г, 15 %) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 0-3% MeOH/ДХМ), з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,36 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,62 - 7,56 (м, 1H), 7,50 (розшир.с, 2H), 7,41 - 7,36 (м, 1H), 7,22 - 7,17 (м, 2H), 4,75 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 3,88 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 3,75 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 3,04 - 2,99 (м, 2H), 2,99 - 2,93 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 421,1 [M+H]⁺

2-{1-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 244)

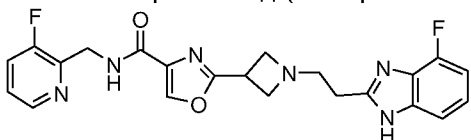


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (348) (440 мг, 1,7 ммоль), *N*-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (326 мг, 1,7 ммоль) і DBU (279 мкл, 1,87 ммоль) в MeCN (20 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (302 мг, 5,41 ммоль) в AcOH (5 мл), даючи указану в заголовку сполуку (82 мг, 15%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,12 (дд, J = 4,5, 2,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,76 - 7,69 (м, 2H), 7,51 (с, 2H), 7,24 - 7,19 (м, 2H), 4,88 (с, 2H), 3,93 - 3,85 (м, 1H), 3,78 - 3,74 (м, 2H), 3,58 - 3,53 (м, 2H), 3,07 - 3,01 (м, 2H), 3,01 - 2,95 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 404,2 [M+H]⁺

2-{1-[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 239)

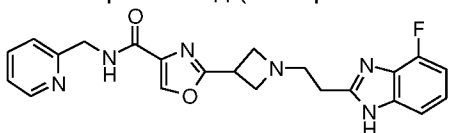


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід; біс(трифтороцтова кислота) (347) (700 мг, 1,39 ммоль), DBU (1,04 мл, 6,94 ммоль) і *N*-(3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (G) (292 мг, 1,39 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (173 мг, 3,1 ммоль) в AcOH (5 мл), даючи указану в заголовку сполуку (98 мг, 29%) у вигляді блідо-рожевої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-8% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,38 (дт, J = 4,6, 1,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,62 (ддд, J = 9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дт, J = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,1, 4,8 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 10,8, 8,0 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 3,94 - 3,86 (м, 1H), 3,78 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 3,57 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 3,08 - 3,03 (м, 2H), 3,02 - 2,97 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 439,2 [M+H]⁺

2-{1-[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 258)



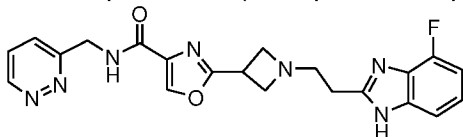
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-(піридин-2-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (346) (0,88 г, 3,21 ммоль), *N*-(3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (G) (0,80 г, 3,53 ммоль) і DBU (580 мкл, 3,86 ммоль) в MeCN (30 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (0,57 г, 10,24 ммоль) в AcOH (16 мл), даючи указану в заголовку сполуку (0,59 г, 55%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-15% MeOH/ДХМ) з подальшою

основною преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,51 - 8,48 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,80 (тд, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,27 (м, 2H), 7,16 (тд, *J* = 8,1, 4,8 Гц, 1H), 6,92 (дд, *J* = 10,8, 8,1 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,93 - 3,83 (м, 1H), 3,75 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 3,54 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 3,05 - 3,00 (м, 2H), 2,99 - 2,95 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [*m/z*]: 421,3 [M+H]⁺

2-{1-[2-(4-Фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]азетидин-3-іл}-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 261)

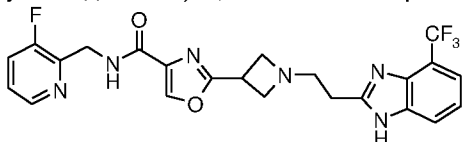


Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-(піридазин-3-ілметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (348) (417 мг, 1,61 ммоль), N-(3-фтор-2-нітрофеніл)проп-2-енамід (G) (372 мг, 1,77 ммоль) і DBU (264 мкл, 1,77 ммоль) в MeCN (50 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (261 мг, 4,67 ммоль) в AcOH (10 мл), даючи указану в заголовку сполуку (268 мг, 54%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 9,12 (дд, *J* = 4,5, 2,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,76 - 7,70 (м, 2H), 7,31 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (тд, *J* = 8,1, 4,8 Гц, 1H), 6,97 - 6,91 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,89 (п, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,74 (м, 2H), 3,58 - 3,53 (м, 2H), 3,06 - 3,02 (м, 2H), 3,02 - 2,96 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [*m/z*]: 422,2 [M+H]⁺

N-[(3-Фторпіридин-2-іл)метил]-2-(1-[2-[7-(трифторметил)-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]етил]азетидин-3-іл)-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 273)



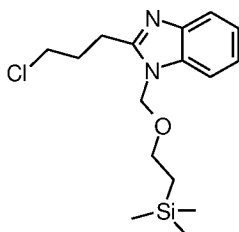
Аналогічно до загальної методики 8, 2-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (347) (393 мг, 1,42 ммоль), N-[2-нітро-6-(трифторметил)феніл]проп-2-енамід (K8) (474 мг, 1,42 ммоль, 78% чистоти) і DBU (0,23 мл, 1,56 ммоль) в MeCN (18 мл) дали сирий проміжний продукт, який реагував з порошком заліза (280 мг, 5,01 ммоль) в AcOH (8 мл), даючи указану в заголовку сполуку (197 мг, 32%) у вигляді світло-коричневої піни після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-20% MeOH/ДХМ).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,52 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,39 - 8,35 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71 - 7,65 (м, 1H), 7,48 - 7,43 (м, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 1H), 7,30 - 7,26 (м, 1H), 4,66 - 4,58 (м, 2H), 3,81 (п, *J* = 7,4 Гц, 1H), 3,63 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 3,35 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,90 (с, 4H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [*m/z*]: 489,1 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 26:

2-(3-хлорпропіл)-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-1,3-бензодіазол (349)



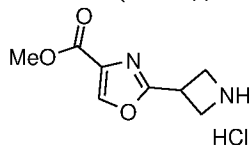
[2-(хлорметокси)етил](триметил)силан (553 мкл, 3,12 ммоль) добавляли в розчин 2-(3-хлорпропіл)-1H-1,3-бензодіазолу гідрохлориду (555 мг, 2,4 ммоль) і DIPEA (962 мкл, 5,52 ммоль) в ТГФ (25 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин, потім гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ і екстрагували етилацетатом (3 × 80 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), висушували (Na₂SO₄) і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-50% EtOAc/гептан) дало указану в заголовку сполуку (571 мг, 73%) у вигляді блідо-жовтої олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 7,85 - 7,75 (м, 1H), 7,53 - 7,44 (м, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 2H),

5,57 (с, 2H), 3,78 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,60 (дд, J = 8,6, 7,7 Гц, 2H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,59 - 2,44 (м, 2H), 0,96 (дд, J = 8,6, 7,7 Гц, 2H), 0,00 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 325,50 $[M+H]^+$

Метил 2-(азетидин-3-іл)-1,3-оксазол-4-карбоксилат гідрохлорид (350)



5

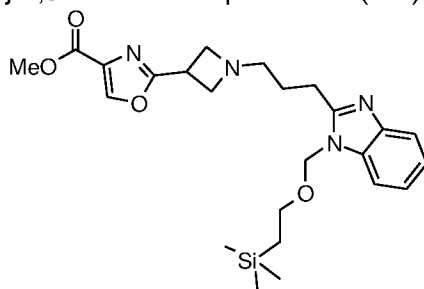
Аналогічно до загальної методики 4, метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксилат (341) (634 мг, 2,25 ммоль) і 12 М НСІ (0,89 мл) в МеОН (20 мл) при 60°C дали вказану в заголовку сполуку (201 мг, 41%) у вигляді білої твердої речовини після розтирання в суміші ДХМ/Et₂O.

10

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,91 (с, 1H), 4,36 - 4,15 (м, 5H), 3,83 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 183,20 $[M+H]^+$

Метил 2-{1-[3-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл] азетидин-3-іл}-1,3-оксазол-4-карбоксилат (351)



15

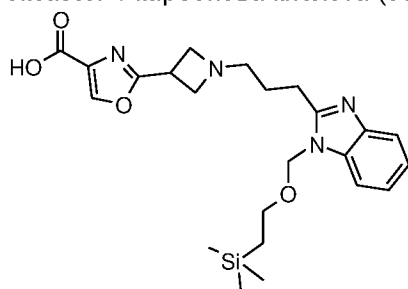
Суспензію метил 2-(азетидин-3-іл)-1,3-оксазол-4-карбоксилату гідрохлориду (350) (300 мг, 1,37 ммоль), 2-(3-хлорпропіл)-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-1,3-бензодіазолу (349) (758 мг, 2,33 ммоль), DIPEA (837 мкл, 4,8 ммоль) і KI (228 мг, 1,37 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 7 днів. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ і екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (4 × 50 мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 40-100% EtOAc/гептан, потім 2-40% MeOH/EtOAc) дало вказану в заголовку сполуку (329 мг, 46%, 91% чистоти) у вигляді жовтого залишку.

20

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 471,15 $[M+H]^+$

25

2-{1-[3-(1-{[2-(Триметилсиліл)етокси]метил}-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл] азетидин-3-іл}-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (352)



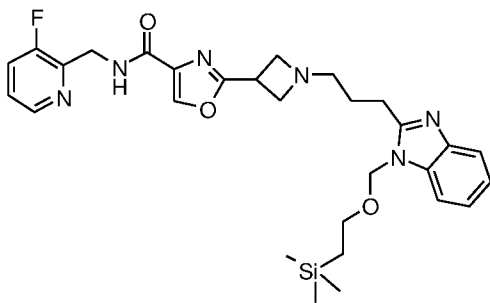
30

Аналогічно до загальної методики 5, 2-{1-[3-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]азетидин-3-іл}-1,3-оксазол-4-карбоксилат (351) (329 мг, 0,7 ммоль) і LiOH (50 мг, 2,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) і воді (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (363 мг, 91%, 80% чистоти) у вигляді жовтого залишку. Сполуку використовували в наступній стадії без очищення.

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 457,10 $[M+H]^+$

35

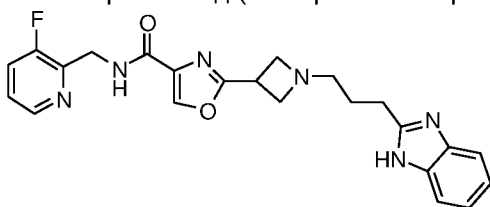
N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-{1-[3-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]азетидин-3-іл}-1,3-оксазол-4-карбоксамід (353)



Аналогічно до загальної методики 6, 2-{1-[3-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]азетидин-3-іл}-1,3-оксазол-4-карбонова кислота (352) (363 мг, 0,64 ммоль, 80% чистоти), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (152 мг, 0,76 ммоль), DIPEA (388 мкл, 2,23 ммоль) і НАТУ (290 мг, 0,76 ммоль) в ДХМ (20 мл) дали вказану в заголовку сполуку (302 мг, 84%) у вигляді блідо-жовтого залишку після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елювання в градієнті 0-40% MeOH/ДХМ).

ВЕРХ-МС (Метод М): $[m/z]$: 565,15 $[M+H]^+$

2-{1-[3-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]азетидин-3-іл}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 233)



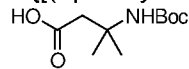
ТФОК (4 мл, 52,23 ммоль) добавляли в розчин N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-{1-[3-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)пропіл]азетидин-3-іл}-1,3-оксазол-4-карбоксаміду (353) (300 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (4 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, отриманий залишок розчиняли в воді, підлужуючи додаванням 2M водного розчину NaOH. Отриману суміш потім екстрагували сумішю 4:1 CHCl₃/ІПС (4 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в мінімальному об'ємі MeOH і загрузжали на SCX-2 картридж (10 г). Картридж промивали ДХМ, потім MeOH, і елювали 7 н. NH₃/MeOH. Основний елюент випаровували у вакуумі. Очищення отриманого залишку методом основної преп-ВЕРХ дало указану в заголовку сполуку (75 мг, 33%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (дт, J = 4,6, 1,1 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,61 (ддд, J = 9,8, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,41 (дт, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,23 – 7,17 (м, 2H), 4,77 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 3,93 – 3,84 (м, 1H), 3,75 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,94 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,66 – 2,60 (м, 2H), 1,97 – 1,88 (м, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): $[m/z]$: 435,1 $[M+H]^+$

Приведена вище Загальна схема 28:

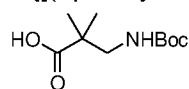
3-[[Трет-бутоксикарбоніл]аміно]-3-метилбутанова кислота (360)



1M КОН (15,19 мл) добавляли в суміш 3-аміно-3-метилбутанової кислоти (1,78 г, 15,19 ммоль) і Boc₂O (3,48 г, 15,95 ммоль) в 1,4-диоксані (30 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 40 годин. Розчинник випаровували і розбавляли водою (60 мл). Добавляли 1M LiOH до pH 13. Водну фазу екстрагували Et₂O (3 × 30 мл), потім значення pH доводили до 3 за допомогою 2M HCl і екстрагували етилацетатом (4 × 60 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (30 мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи указану в заголовку сполуку (2,13 г, 65%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Отриману сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

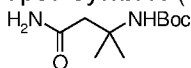
¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц): δ [м.д.] = 5,07 (с, 1H), 2,75 (с, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,40 (с, 6H).

3-[[Трет-бутоксикарбоніл]аміно]-2,2-диметилпропанова кислота (361)



1М КОН (52,08 мл, 52,08 ммоль) добавляли в суміш 3-аміно-2,2-диметилпропанової кислоти гідрохлориду (4 г, 26,04 ммоль) і Vos_2O (5,97 г, 27,34 ммоль) в 1,4-диоксані (80 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 20 годин. Розчинник випаровували і розбавляли водою (50 мл). Добавляли 1М LiOH до pH 13. Водну фазу екстрагували Et_2O (3 × 50 мл), потім значення pH доводили до 3 за допомогою 2М HCl і екстрагували етилацетатом (4 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи указану в заголовку сполуку (5,38 г, 95%) у вигляді білої твердої речовини. Отриману сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 5,01 (с, 1H), 3,29 - 3,18 (м, 2H), 1,45 (д, 9H), 1,23 (с, 6H).
Трет-бутил N-(1-карбамоїл-2-метилпропан-2-іл)карбамат (362)

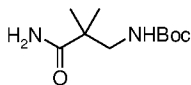


TEA (2,82 мл, 20,27 ммоль) добавляли в крижаний (0°C) розчин 3-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-3-метилбутанової кислоти (360) (2,59 г, 11,92 ммоль) в ТГФ (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім добавляли 2-метилпропіл карбохлоридат (2,78 мл, 17,88 ммоль) каплями при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім каплями добавляли 35%-ний водний розчин NH_3 (3,09 мл, 66,76 ммоль), реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Добавляли насичений водний розчин NaHCO_3 (50 мл), і водний шар екстрагували ДХМ (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи блідо-жовту олію (4,11 г). Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH-ДХМ) дала указану в заголовку сполуку (1,7 г, 55%, 84% чистоти) у вигляді прозорої олії, яка затвердівала при відстоюванні.

¹H-ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 5,85 (розшир.с, 1H), 5,39 (розшир.с, 1H), 4,89 (розшир.с, 1H), 2,64 (с, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,39 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 238,95 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Трет-бутил N-(2-карбамоїл-2,2-диметилетил)карбамат (363)

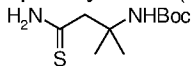


TEA (5,73 мл, 41,08 ммоль) добавляли в крижаний (0°C) розчин 3-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-2,2-диметилпропанової кислоти (361) (5,25 г, 24,16 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім каплями добавляли 2-метилпропіл карбохлоридат (4,7 мл, 36,3 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім добавляли каплями 35%-ний розчин NH_3 (7,48 мл, 135,31 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 22 годин. Добавляли насичений водний розчин NaHCO_3 (100 мл), і водний шар екстрагували ДХМ (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи не зовсім білу напівтверду речовину (6,61 г). Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ) дало указану в заголовку сполуку (3,7 г, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц): δ [м.д.] = 5,95 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,25 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,21 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 239,10 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Трет-бутил N-(1-карбамотіоїл-2-метилпропан-2-іл)карбамат (364)

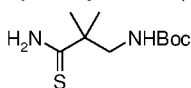


Аналогічно до загальної методики 11, реагент Лоусона (1,65 г, 4,08 ммоль) і трет-бутил N-(1-карбамотіоїл-2-метилпропан-2-іл)карбамат (362) (1,7 г, 6,6 ммоль, 84% чистоти) в ДХМ (50 мл) за кімнатної температури протягом 19 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,914 г, 60%) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-50% EtOAc/гептан), яка затвердівала при відстоюванні.

¹H-ЯМР (MeOD , 250 МГц): δ [м.д.] = 2,91 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,38 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 232,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Трет-бутил N-(2-карбамотіоїл-2,2-диметилетил)карбамат (365)

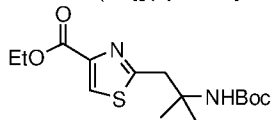


Аналогічно до загальної методики 11, реагент Лоусона (3,29 г, 8,14 ммоль) і трет-бутил N-(2-карбамоїл-2,2-диметилетил)карбамат (363) (3,2 г, 14,8 ммоль) в ДХМ (65 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,67 г, 49%) у вигляді білої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-50% EtOAc-Гептан).

¹H-ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 3,35 (с, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,25 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 254,95 [M+Na]⁺

Етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (366)

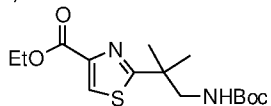


Аналогічно до загальної методики 1, трет-бутил N-(1-карбамотіоїл-2-метилпропан-2-іл)карбамат (364) (0,91 г, 3,93 ммоль), етил 3-бром-2-оксипропаноат (0,64 мл, 4,33 ммоль) і СаСО₃ (0,22 г, 2,16 ммоль) в EtOH (10 мл) дали вказану в заголовку сполуку (0,285 г, 19%) у вигляді помаранчевої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,42 (с, 1H), 4,29 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,30 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,20 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 329,00 [M+H]⁺

Етил 2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропан-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (367)

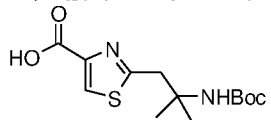


Аналогічно до загальної методики 1, трет-бутил N-(2-карбамотіоїл-2,2-диметилетил)карбамат (365) (1,67 г, 7,9 ммоль), етил 3-бром-2-оксипропаноат (1,2 мл, 7,9 ммоль) і СаСО₃ (0,4 г, 3,95 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 72 годин. В реакційну суміш потім добавляли MgSO₄ (0,8 г) і СаСО₃ (0,4 г, 3,95 ммоль) і нагрівали при 80°C протягом 7 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник випаровували, отримуючи залишок, який розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (7 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл), і об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи коричневу олію (2,61 г). Отриману олію розчиняли в ДХМ (50 мл) і добавляли TEA (2,9 мл, 20,58 ммоль), потім каплями добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (3,74 г, 17,15 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 22 годин. Реакційну суміш розбавляли додаванням ДХМ (10 мл), органічний шар промивали водою (20 мл), насиченим розчином хлориду натрію (20 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи коричневу олію (4,82 г). Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання сумішю 0-50% EtOAc-гептан) дало вказану в заголовку сполуку (1,4 г, 36%) у вигляді жовтої олії.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,06 (с, 1H), 5,19 (розшир.с, 1H), 4,40 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,50 (розшир.с, 2H), 1,44 (с, 6H), 1,42 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 329,00 [M+H]⁺

2-(2-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (368)

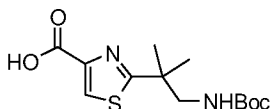


Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (366) (0,285 г, 0,867 ммоль, 85% чистоти) і LiOH (88 мг, 3,67 ммоль) в ТГФ (4 мл) і H₂O (2 мл) за кімнатної температури протягом 5 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,215 г, 66%, 68% чистоти) у вигляді темно-жовтої олії. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,35 (с, 1H), 3,38 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,21 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 301,00 [M+H]⁺

2-(1-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропан-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (369)

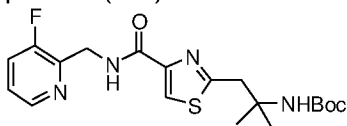


Аналогічно до загальної методики 5, етил 2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропан-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (367) (1,4 г, 4,12 ммоль) і LiOH (0,49 г, 20,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) і воді (10 мл) за кімнатної температури протягом 3 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,5 г, 98%, 83% чистоти) у вигляді жовтої олії, яка затвердівала при відстоюванні. Потім використовували без очищування.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (с, 1H), 6,98 - 6,88 (м, 1H), 3,18 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,32 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 301,05 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[1-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)-2-метилпропан-2-іл]карбамат (370)

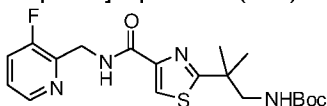


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (368) (0,28 г, 0,63 ммоль, 68% чистоти), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,20 г, 1,01 ммоль), НАТУ (0,4 г, 1,04 ммоль) і DIPEA (0,4 мл, 2,29 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин, отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,33 г, 84%, 72% чистоти) у вигляді темно-жовтої олії після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан). Потім використовували без додаткового очищування.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,58 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,39 (дт, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,78 - 7,63 (м, 1H), 7,47 - 7,35 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,67 (дд, J = 5,6, 1,3 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,23 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 409,05 [M+H]⁺

Трет-бутил N-[2-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)-2-метилпропіл]карбамат (371)

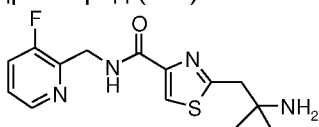


Аналогічно до загальної методики 6, 2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропан-2-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (369) (0,64 г, 1,73 ммоль, 83% чистоти), (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (A2) (0,41 г, 2,08 ммоль), НАТУ (0,79 г, 2,08 ммоль) і DIPEA (0,99 мл, 5,71 ммоль) в ДХМ (8 мл) за кімнатної температури протягом 17 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,78 г, 90% чистоти) після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-100% EtOAc/гептан) у вигляді жовтої олії, яка затвердівала при відстоюванні.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,71 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,43 - 8,33 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,76 - 7,65 (м, 1H), 7,47 - 7,34 (м, 1H), 6,97 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 5,8, 1,5 Гц, 2H), 3,25 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,34 (с, 9H).

ВЕРХ-МС (Метод А): [m/z]: 409,45 [M+H]⁺

2-(2-аміно-2-метилпропіл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (372)

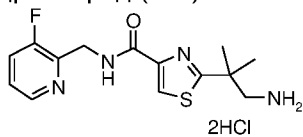


2HCl

Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[1-(4-((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)-2-метилпропан-2-іл]карбамат (370) (0,33 г, 0,58 ммоль, 72% чистоти) і 12M HCl (0,73 мл, 8,78 ммоль) в MeOH (5 мл) при 50°C протягом 2 годин дали вказану в заголовку сполуку (0,26 г, 90%, 76% чистоти) у вигляді бежевого залишку, який використовували в наступній стадії без очищування.

¹H-ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,53 (дд, J = 5,3, 1,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 - 8,06 (м, 1H), 7,82 - 7,73 (м, 1H), 4,91 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 1,46 (с, 6H).

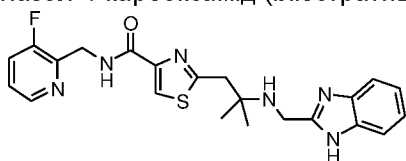
ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 308,95 у вигляді вільної основи $[M+H]^+$
 2-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід
 дигідрохлорид (373)



5 Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-[2-(4-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)-2-метилпропіл]карбамат (371) (1,78 г, 3,93 ммоль, 90% чистоти) і 12М НСІ (6,61 мл, 79,3 ммоль) в МеОН (30 мл) за кімнатної температури протягом 70 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,54 г, 98%) у вигляді коричневої піни. Потім використовували без очищування.

10 ^1H -ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,49 - 8,44 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,98 - 7,88 (м, 1H), 7,68 - 7,59 (м, 1H), 4,88 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,58 (с, 6H).

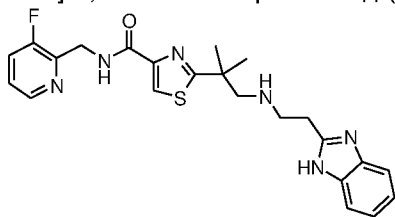
ВЕРХ-МС (Метод А): $[m/z]$: 309,00 у вигляді вільної основи $[M+H]^+$
 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)метил]аміно}-2-метилпропіл-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 231)



15 Аналогічно до загальної методики 3, 2-(2-аміно-2-метилпропіл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (372) (0,26 г, 0,52 ммоль, 77% чистоти) 1H-1,3-бензодіазол-2-карбальдегід (0,106 г, 0,73 ммоль), DIPEA (0,36 мл, 2,09 ммоль) в МеОН (5 мл) при 50°C протягом 3,5 годин, після додавання NaBH_4 (35 мг, 0,93 ммоль) при 0°C, дали вказану в заголовку сполуку (0,054 г, 24%) у вигляді твердої речовини кремового кольору після очищування методом кр-НН колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-6% МеОН/ДХМ), з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-20% МеОН/ДХМ).

25 ^1H -ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,14 - 8,12 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,52 - 7,46 (м, 1H), 7,46 - 7,41 (м, 2H), 7,27 - 7,22 (м, 1H), 7,17 - 7,12 (м, 2H), 4,70 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,27 (с, 2H), 1,25 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]$: 439,1 $[M+H]^+$
 2-(1-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]аміно}-2-метилпропан-2-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 242)



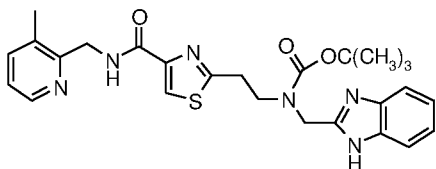
30 Аналогічно до загальної методики 8, 2-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід дигідрохлорид (373) (1,54 г, 3,85 ммоль), N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (0,81 г, 4,24 ммоль) і DBU (1,73 мл, 11,56 ммоль) в MeCN (35 мл) за кімнатної температури протягом 18 годин дали суміш моно : біс-алкільованих адуктів (3,7:1) (2,23 г) у вигляді помаранчевої олії. Потім вона реагувала з порошком заліза (0,86 г) в AcOH (10 мл) при 75°C протягом 0,5 години, даючи вказану в заголовку сполуку (0,29 г, 17%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини після очищування методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-40% МеОН/ДХМ), з подальшою кр-НН колонковою хроматографією (елюювання в градієнті 0-5% МеОН/ДХМ) і основної преп-ВЕРХ.

40 ^1H -ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,30 - 8,25 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,57 - 7,52 (м, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 2H), 7,34 - 7,29 (м, 1H), 7,18 - 7,13 (м, 2H), 4,65 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 3,09 - 3,05 (м, 2H), 3,05 - 3,01 (м, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,46 (с, 6H).

ВЕРХ-МС (Метод С): $[m/z]$: 453,1 $[M+H]^+$

Приведена вище Загальна схема 1:

45 N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-(4-[(3-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл)-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (441)

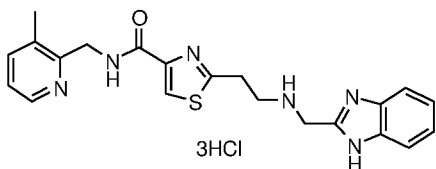


Аналогічно до загальної методики 6, 2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)](трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота (8) (2,75 г, 6,49 ммоль), 1-(3-метилпіридин-2-іл)метанамін (1,19 г, 9,74 ммоль), DIPEA (3,39 мл, 19,47 ммоль) і HATU (4,94 г, 12,98 ммоль) в ДМФА (50 мл) протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,7 г, 51%) у вигляді жовтої піни після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (Кр-НН, елюювання в градієнті 20-100% EtOAc/гептан), з подальшим азеотропним висушуванням гептаном.

¹H-ЯМР (MeOD, 250 МГц): δ [м.д.] = 8,32 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,63 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,30 - 7,14 (м, 3H), 4,74 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,40 (с, 10H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 507,1 [M+H]⁺

2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-метилпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід тригідрохлорид (ілюстративний приклад № 55)



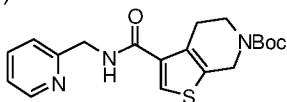
Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-[2-{4-[(3-метилпіридин-2-іл)метил]карбамоїл}-1,3-тіазол-2-іл)етил]карбамат (441) (1,7 г, 3,36 ммоль) і 4М HCl/диоксан (8,4 мл) в диоксані (30 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (1,09 г, 63%) у вигляді білої твердої речовини після розтирання в Et₂O (2 × 30 мл), ДХМ (2 × 20 мл) і Et₂O (2 × 30 мл), з подальшою перекристалізацією із суміші ДХМ/MeOH і гептану.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 10,29 (с, 1H), 9,56 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,64 - 8,57 (м, 1H), 8,37 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 7,8, 5,8 Гц, 1H), 7,73 (дт, J = 6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,41 (дт, J = 6,1, 3,3 Гц, 2H), 4,85 (д, J = 5,7 Гц, 3H), 4,74 (с, 2H), 3,64 (дт, J = 35,5, 7,0 Гц, 5H), 2,50 (с, 3H).

ВЕРХ-МС (Метод С): [m/z]: 407,05 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 41:

Трет-бутил 3-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-4H,5H,6H,7H-тієно[2,3-с]піридин-6-карбоксилат (449)

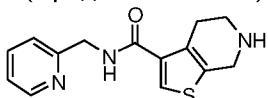


Аналогічно до загальної методики 6, 6-(трет-бутоксикарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-карбонова кислота (220 мг, 0,77 ммоль), 1-(піридин-2-іл)метанамін (88 мкл, 0,85 ммоль), DIPEA (407 мкл, 2,33 ммоль) і HATU (443 мг, 1,17 ммоль) в ДХМ (12 мл) за кімнатної температури протягом 1 години дали вказану в заголовку сполуку (466 мг) у вигляді жовтої олії після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 50-100% EtOAc/гептан).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,55 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,68 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 7,2, 5,2 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,76 - 3,61 (м, 2H), 2,99 (с, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 1H).

ВЕРХ-МС (Метод Е): [m/z]: 374,05 [M+H]⁺

N-(піридин-2-ілметил)-4H,5H,6H,7H-тієно[2,3-с]піридин-3-карбоксамід (450)

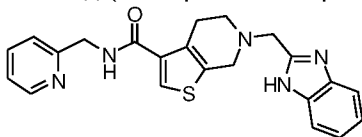


Аналогічно до загальної методики 2, трет-бутил 3-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]-4H,5H,6H,7H-тієно[2,3-с]піридин-6-карбоксилат (449) (466 мг, 1,09 ммоль) і ТФОК (940 мкл) в ДХМ (5 мл) за кімнатної температури протягом 16 годин дали вказану в заголовку сполуку (130 мг, 44%) у вигляді жовтої олії. Сполуку використовували на наступній стадії без очищення.

¹H-ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,49 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,37 - 7,27 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,21 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J = 6,0 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод Е): [m/z]: 273,95 [M+H]⁺

- 5 6-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-N-(піридин-2-ілметил)-4H,5H,6H,7H-тієно[2,3-с]піридин-3-карбоксамід (ілюстративний приклад № 48)

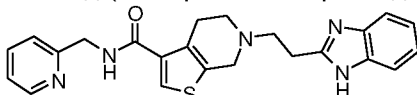


Аналогічно до загальної методики 7, N-(піридин-2-ілметил)-4H,5H,6H,7H-тієно[2,3-с]піридин-3-карбоксамід (450) (65 мг, 0,24 ммоль), K₂CO₃ (49 мг, 0,36 ммоль) і 2-(хлорметил)-1H-бензімідазол (44 мг, 0,26 ммоль) в ацетоні (3 мл) за кімнатної температури протягом 72 годин дали вказану в заголовку сполуку (25 мг, 26%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини після очищення методом колонкової флеш-хроматографії (кр-НН, елюювання в градієнті 0-10% MeOH/ДХМ), з подальшою основною преп-ВЕРХ.

- 10 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,36 (с, 1H), 8,78 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (с, 2H), 7,31 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,23 (м, 1H), 7,14 (дд, J = 5,9, 3,1 Гц, 2H), 4,49 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,89 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 5,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод D): [m/z]: 404,2 [M+H]⁺

- 15 6-[2-(1H-1,3-бензодіазол-2-іл)етил]-N-(піридин-2-ілметил)-4H,5H,6H,7H-тієно[2,3-с]піридин-3-карбоксамід (ілюстративний приклад № 49)



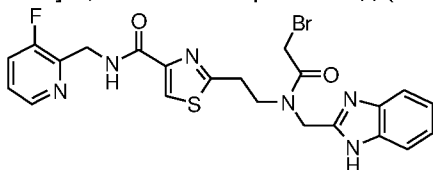
Аналогічно до загальної методики 7, N-(піридин-2-ілметил)-4H,5H,6H,7H-тієно[2,3-с]піридин-3-карбоксамід (450) (65 мг, 0,24 ммоль), K₂CO₃ (49 мг, 0,36 ммоль) і 2-(2-хлоретил)-1H-бензімідазол (47 мг, 0,26 ммоль) в ацетоні (3 мл) за кімнатної температури протягом 24 годин, після додавання ДМФА (5 мл), NaI (39 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,16 мл, 0,95 ммоль) і 2-(2-хлоретил)-1H-бензімідазолу (94 мг, 0,52 ммоль), за кімнатної температури протягом 72 годин дали вказану в заголовку сполуку (9 мг, 9%) у вигляді помаранчевої твердої речовини після очищення методом основної преп-ВЕРХ.

- 25 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ [м.д.] = 12,17 (с, 1H), 8,75 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,31 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,23 (м, 1H), 7,10 (дд, J = 6,0, 3,1 Гц, 2H), 4,48 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,05 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,96 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 5,7 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): [m/z]: 418,2 [M+H]⁺

Приведена вище Загальна схема 42:

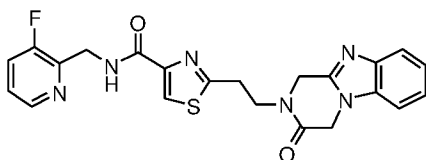
- 30 2-[2-[N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-2-бромацетамідо]етил]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (451)



2-[2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил]-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 40) (150 мг, 0,37 ммоль) і ТЕА (127 мкл, 0,91 ммоль) розчиняли в ДХМ (10 мл) і добавляли каплями бромацетил хлорид (61 мкл, 0,73 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 хвилин, потім гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ (20 мл) і екстрагували ДХМ (3 × 30 мл) і сумішю 4:1 хлороформ/ІПС (30 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na₂SO₄) і випаровували у вакуумі. Очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюювання в градієнті 0-5% MeOH/ДХМ) дало указану в заголовку сполуку (224 мг, 82% чистоти) у вигляді коричневого залишку. Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Метод М): [m/z]: 530,85/532,85 [M+H]⁺

N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-(2-{12-оксо-1,8,11-триазатрицикло[7,4,0,0^{2,7}] тридека-2(7),3,5,8-тетраєн-11-іл}етил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 275)

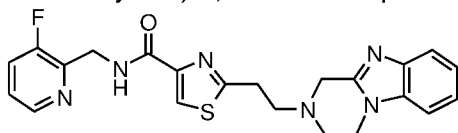


2-{2-[N-(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)-2-бромацетамідо]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (451) (220 мг, 0,41 ммоль, 82% чистоти) розчиняли в ТГФ (10 мл) і добавляли NaH (60%, 50 мг, 1,24 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хвилин. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 (20 мл) і екстрагували ДХМ (3 × 20 мл) і сумішю 4:1 хлороформ/ІПС (20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na_2SO_4) і випаровували у вакуумі. Очищення методом основної преп-ВЕРХ дало указану в заголовку сполуку (15 мг, 8%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ [м.д.] = 8,65 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,36 - 8,32 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,71 - 7,64 (м, 1H), 7,61 (дт, J = 5,4, 3,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,51 (м, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 1H), 7,26 - 7,21 (м, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,63 - 4,57 (м, 2H), 3,93 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,42 (т, J = 7,2 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): $[m/z]$: 451,2 $[M+H]^+$

N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-2-(2-{1,8,11-триазатрицикло[7,4,0,0²,7]тридека-2(7),3,5,8-тетраєн-11-іл}етил)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 276)

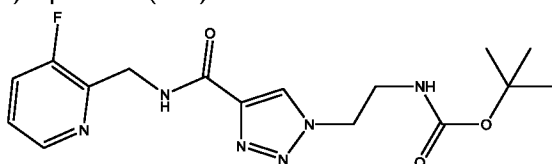


2-{2-[(1H-1,3-бензодіазол-2-ілметил)аміно]етил}-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 40) (150 мг, 0,37 ммоль) і ТЕА (509 мкл, 3,65 ммоль) поєднували в ДМФА (4 мл) і добавляли 1,2-диброметан (315 мкл, 3,65 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 100°C протягом 40 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури і гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 . Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл), об'єднані органічні екстракти промивали водним розчином LiCl (2М, 50 мл), висушували (Na_2SO_4) і випаровували у вакуумі. Очищення методом основної преп-ВЕРХ з подальшою колонковою флеш-хроматографією (елюювання в градієнті 0-4% MeOH/ДХМ) дало указану в заголовку сполуку (45 мг, 28%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

^1H -ЯМР (MeOD, 500 МГц): δ [м.д.] = 8,37 (дт, J = 4,7, 1,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,64 - 7,57 (м, 2H), 7,51 - 7,46 (м, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 1H), 7,32 - 7,26 (м, 2H), 4,80 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 4,23 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,41 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,25 - 3,20 (м, 2H), 3,16 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

ВЕРХ-МС (Метод В): $[m/z]$: 437,1 $[M+H]^+$

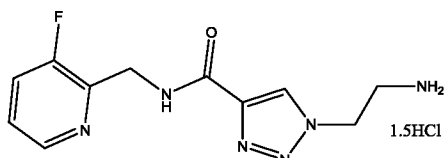
Трет-бутил (2-(4-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)етил)карбамат (452)



1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонову кислоту (комерційно доступна) (2,0 г, 7,8 ммоль) в 50 мл ДХМ охолоджували до -5°C і добавляли в отриману суміш N-метилморфолін (0,94 мл, 8,6 ммоль) і етилхлорформіат. Підчас додавання підтримували температуру нижче 0°C, і в кінці додавання суміш перемішували при 0°C одну годину. Добавляли другу порцію N-метилморфоліну (2,7 мл, 24,2 ммоль) і (3-Фторпіридин-2-іл)метаміну дигідрохлориду (A2). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Добавляли в реакційну суміш 50 мл води і екстрагували ДХМ. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували у вакуумі, отримуючи сирий продукт, який очищували методом колонкової флеш-хроматографії, отримуючи указану в заголовку сполуку (2,1 г, 74%).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,82 (т, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,65 (д, 2H), 4,46 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 1,40 - 1,24 (м, 9H).

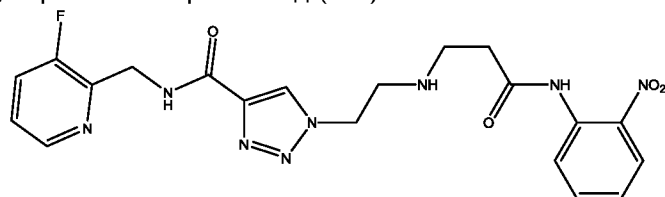
1-(2-аміноетил)-N-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід гідрохлорид (453)



16 мл конц. HCl добавляли в розчин трет-бутил (2-(4-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)етил)карбамату (452) (2,00 г, 5,49 ммоль) в 100 мл метанолу і перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Отриману суміш випаровували у вакуумі, отримуючи указану в заголовку сполуку (1,74 г, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,99 (т, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,51 (с, 3H), 8,45 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 4,78 (м, 2H), 4,71 (д, 2H), 3,37 (м, 2H).

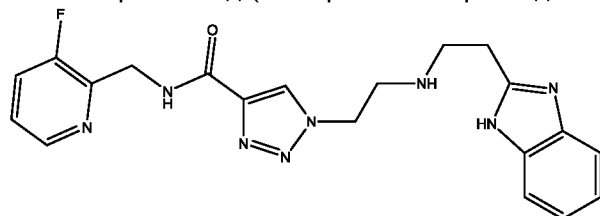
N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1-(2-((3-((2-нітрофеніл)аміно)-3-оксопропіл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (454)



1-(2-аміноетил)-N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід гідрохлорид (453) (4,46 г, 13,2 ммоль) і DBU (10,1 г, 66,1 ммоль) суспендували в 120 мл ацетонітрилу. Добавляли N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (D) (2,54 г, 13,2 ммоль) в 10 мл ацетонітрилу каплями в реакційну суміш протягом 1 години і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш випаровували насухо і повторно розчиняли в 100 мл ДХМ. Добавляли 50 мл води і екстрагували ДХМ. Органічні фази висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі, отримуючи сирий продукт, який очищували методом колонкової флеш-хроматографії, отримуючи указану в заголовку сполуку (2,1 г, 35%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ [м.д.] = 10,55 (с, 1H), 8,78 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,76-7,62 (м, 3H), 7,40 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 4,65 (д, 2H), 4,50 (м, 2H), 3,02 (т, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,51 (м, 2H).

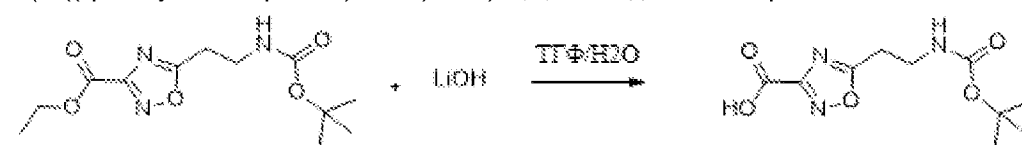
1-(2-((2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етил)аміно)етил)-N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (ілюстративний приклад № 277)

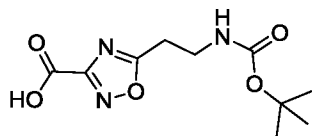


N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1-(2-((3-((2-нітрофеніл)аміно)-3-оксопропіл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (454) (900 мг, 1,97 ммоль) і порошок заліза (335 мг, 5,92 ммоль) суспендували в 10 мл оцтової кислоти і перемішували в атмосфері азота при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували насухо, і в отриманий залишок добавляли 60 мл суміші хлороформ/ізопропанол (1:4). Значення pH доводили до 11 додаванням 1 н. розчину NaOH, і фази розділяли. Після екстракції водної фази хлороформом, об'єднані органічні фази висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі, отримуючи сирий продукт, який очищували методом колонкової флеш-хроматографії, отримуючи указану в заголовку сполуку (430 мг, 53%).

¹H-ЯМР (d₄-метанол, 400 МГц): δ [м.д.] = 8,40 (с, 1H), 8,38 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,18-12 (м, 2H), 4,78 (д, 2H), 4,56 (м, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,10-3,0 (м, 4H).

5-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбонова кислота

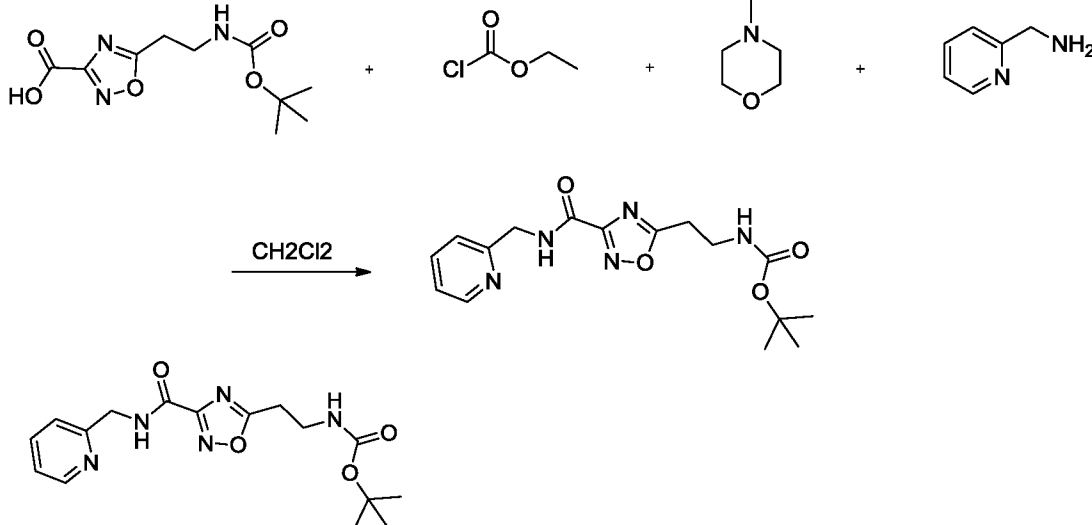




5-(2-((*tert*-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбонова кислота

В круглодонну колбу поміщали етил 5-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксилат (4 г, 14,06 ммоль), ТГФ (80 мл) і воду (20 мл) при перемшуванні за кімнатної температури. Потім в розчин добавляли гідроксид літію (1 г, 41,75 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш підкисляли до pH 2,8 (за допомогою 32%-ної водної HCl), екстрагували етилацетатом (3 × 80 мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували, отримуючи указану в заголовку сполуку у вигляді коричневої олії (2,95 г), яку використовували без очищування.

трет-бутил (2-(3-((піридин-2-ілметил)карбамоїл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл)етил) карбамат

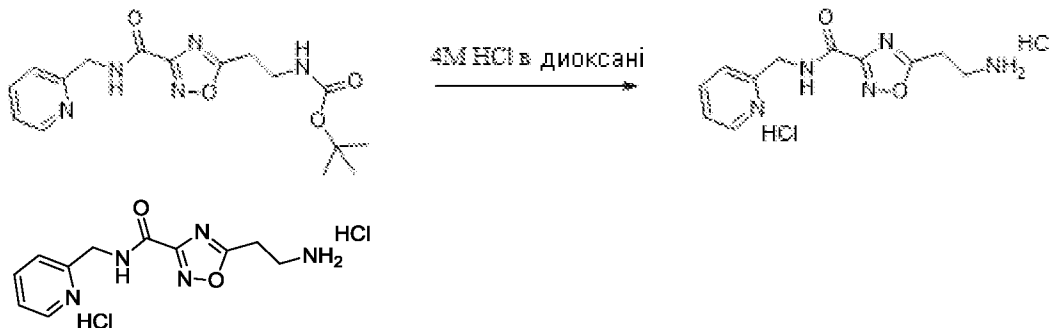


трет-бутил (2-(3-((піридин-2-ілметил)карбамоїл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл)етил)карбамат

В розчин 5-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбонової кислоти (2,95 г, 11,47 ммоль) в 100 мл дихлорметану при 0°C добавляли 4-метилморфолін (2,8 мл, 25,47 ммоль) і етилхлорформіат (1 мл, 10,46 ммоль). Після 60 хвилин перемішування при 0°C добавляли 2-піколіламін (1,7 мл, 16,82), і реакційну суміш перемішували 2 години за кімнатної температури. Реакційну суміш промивали водою (100 мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували. Сирий продукт очищували з використанням колонки 100 г SNAP Ultra (елювання з градієнтом 0 - 100% етилацетат в петролейному ефірі), отримуючи блідо-коричневу олію (2,29 г, 6,6 ммоль, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,5 (с, 1H), 8,1 (м, 2H), 7,7 (м, 1H), 7,3 (м, 2H), 6,8 (с, 1H), 4,6 (с, 2H), 3,4 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 1,4 (с, 9H).

5-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід дигідрохлорид

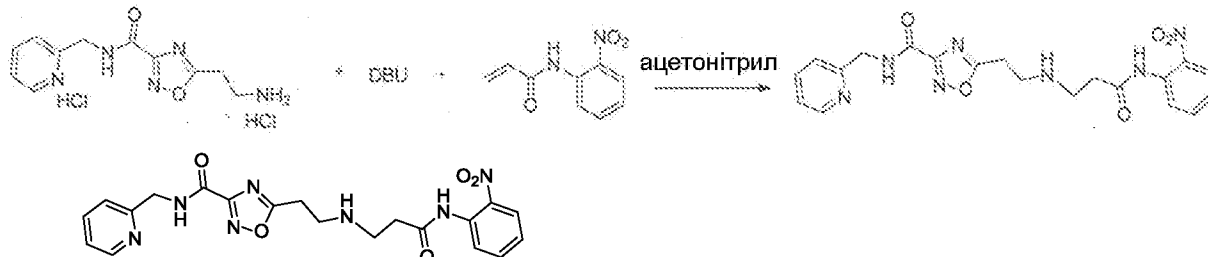


5-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід дигідрохлорид

В розчин трет-бутил (2-(3-((піридин-2-ілметил)карбамоїл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)карбамату (2,41 г, 6,94 ммоль) в діоксані (25 мл) добавляли 4М розчин HCl в діоксані (25 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин, реакційну суміш випаровували, отримуючи указану в заголовку сполуку у вигляді коричневої олії (2,83 г), яку

використовували без очищування.

5-(2-((3-((2-нітрофеніл)аміно)-3-оксопропіл)аміно)етил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід



5

5-(2-((3-((2-нітрофеніл)аміно)-3-оксопропіл)аміно)етил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід

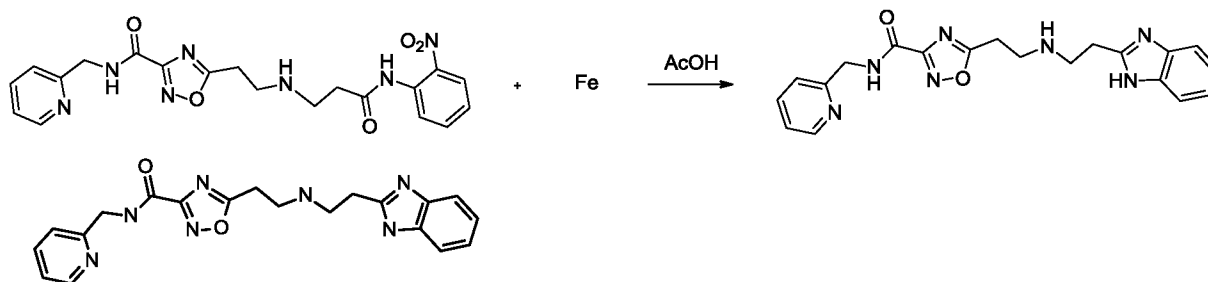
В круглодонній колбі 5-(2-аміноетил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід дигідрохлорид (3,48 г, 9,76 ммоль) суспендували в ацетонітрилі (100 мл) в атмосфері азота, добавляли каплями 1,8-діазабіциклоундец-7-ен (DBU) (7,1 мл, 47,48 ммоль, 4,9 екв.), потім N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (1,9 г, 9,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі, потім випаровували, розбавляли додаванням 100 мл дихлорметану, промивали 50 мл води, висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Сирий продукт очищували із застосуванням колонки 100 г SNAP Ultra (елюювання з градієнтом 0 - 25% метанол в дихлорметані), отримуючи світло-коричневу олію (0,74 г, 1,7 ммоль, 17%).

15

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,5 (с, 1H), 8,1 (м, 2H), 7,8 (м, 1H), 7,6 (м, 1H), 7,3 (м, 3H), 4,4 (с, 2H), 3,1 (м, 4H), 2,7 (м, 2H), 2,5 (м, 2H).

5-(2-((2-(1-Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етил)аміно)етил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід (ілюстративний приклад № 278)

20



5-(2-((2-(1-Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етил)аміно)етил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід

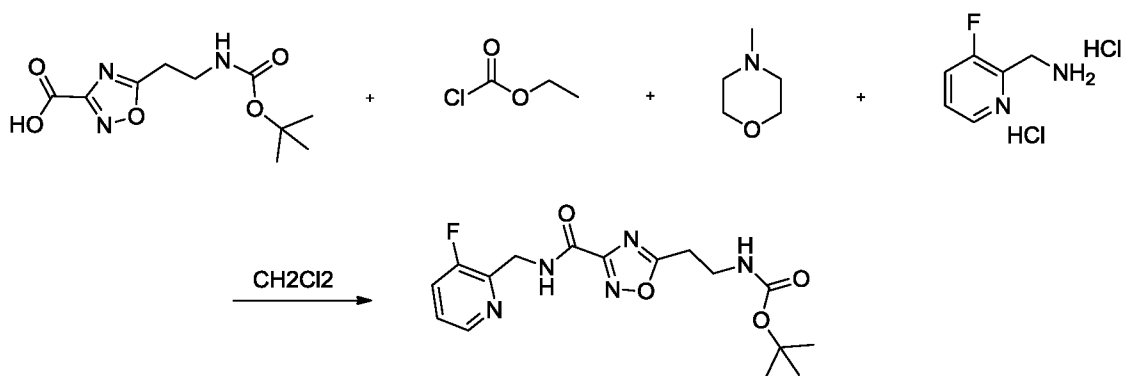
25

5-(2-((3-((2-нітрофеніл)аміно)-3-оксопропіл)аміно)етил)-N-(піридин-2-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід (0,74 г, 1,68 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (5 мл) в атмосфері азота і добавляли порошок заліза (0,3 г). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, добавляли толуол (50 мл) і випаровували отриману суміш. Добавляли суміш хлороформ : ІПС (4:1, 40 мл), реакційну суміш охолоджували до 0°C , підлужували за допомогою 6M розчину NaOH до рН 10-12, фільтрували, висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Сирий продукт очищували із застосуванням колонки 50 г SNAP KP-Sil (елюювання з градієнтом 0 - 25% метанол в дихлорметані), отримуючи світло-коричневу олію (0,31 г, 0,8 ммоль, 47%).

35

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,4 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,7 (м, 2H), 7,3 (м, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,1 (м, 2H), 4,4 (с, 2H), 3,1 (м, 4H), 2,9 (м, 2H), 2,5 (м, 2H).

трет-бутил (2-(3-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)карбамат

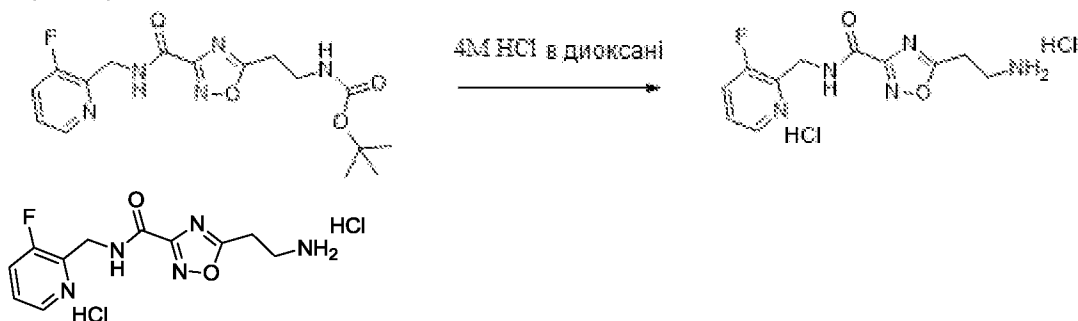


трет-бутил (2-(3-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)карбамат

5 В розчин 5-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбонової кислоти (8,16 г, 31,72 ммоль) в 400 мл дихлорметану при -5°C добавляли 4-метилморфолін (20 мл, 182 ммоль) і етилхлорформіат (2,7 мл, 28,24 ммоль). Після 60 хвилин перемішування при -5°C, добавляли (3-фторпіридин-2-іл)метанамін дигідрохлорид (9,50 г, 47,73 ммоль), і реакційну суміш перемішували 2 години за кімнатної температури. Реакційну суміш промивали водою (400 мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували. Сирий продукт очищували із застосуванням колонки 100 г SNAP Ultra (елюювання з градієнтом 0 - 100% етилацетат в петролейному ефірі), отримуючи світло-коричневу олію (4,15 г, 11,4 ммоль, 36%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,3 (с, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,3 (м, 1H), 6,9 (с, 1H), 4,6 (с, 2H), 3,4 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 1,4 (с, 9H).

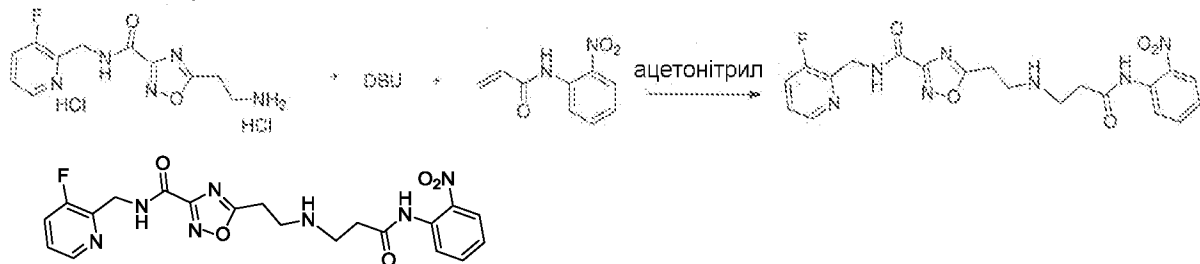
15 5-(2-аміноетил)-N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід дигідрохлорид



20 5-(2-аміноетил)-N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід дигідрохлорид

В розчин трет-бутил (2-(3-(((3-фторпіридин-2-іл)метил)карбамоїл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)карбамату (4,23 г, 11,58 ммоль) в діоксані (50 мл) добавляли 4М розчин HCl в діоксані (50 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин, реакційну суміш випаровували, отримуючи указану в заголовку сполуку у вигляді коричневої олії (3,78 г), яку використовували без очищування.

25 N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-5-(2-((3-((2-нітрофеніл)аміно)-3-оксопропіл)аміно)етил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід

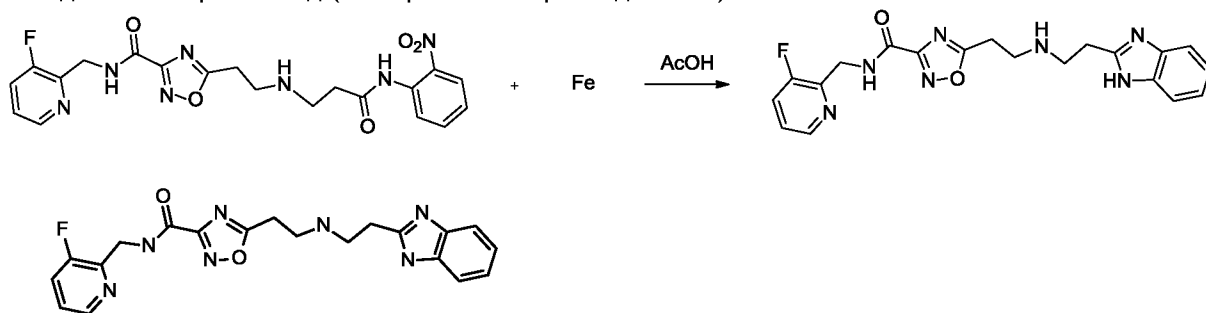


N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-5-(2-((3-((2-нітрофеніл)аміно)-3-оксопропіл)аміно)етил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід

В круглодонній колбі суспендували 5-(2-аміноетил)-N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід дигідрохлорид (3,72 г, 9,93 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) в атмосфері азота і добавляли каплями 1,8-діазабіциклоундец-7-ен (DBU) (7,42 мл, 49,65 ммоль, 5 екв.), потім N-(2-нітрофеніл)проп-2-енамід (1,91 г, 9,93). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі, потім випаровували, розбавляли додаванням 100 мл дихлорметану, промивали 50 мл води, висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Сирий продукт очищували із застосуванням колонки 100г SNAP KP-Sil (елюювання з градієнтом 0 - 25% метанол в дихлорметані), отримуючи світло-коричневу олію (1,7 г, 3,7 ммоль, 37%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,3 (с, 1H), 8,1 (м, 2H), 7,6 (м, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,3 (м, 2H), 4,5 (с, 2H), 3,0 (м, 4H), 2,7 (м, 2H), 2,5 (м, 2H).

5-(2-((2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етил)аміно)етил)-N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід (ілюстративний приклад № 279)

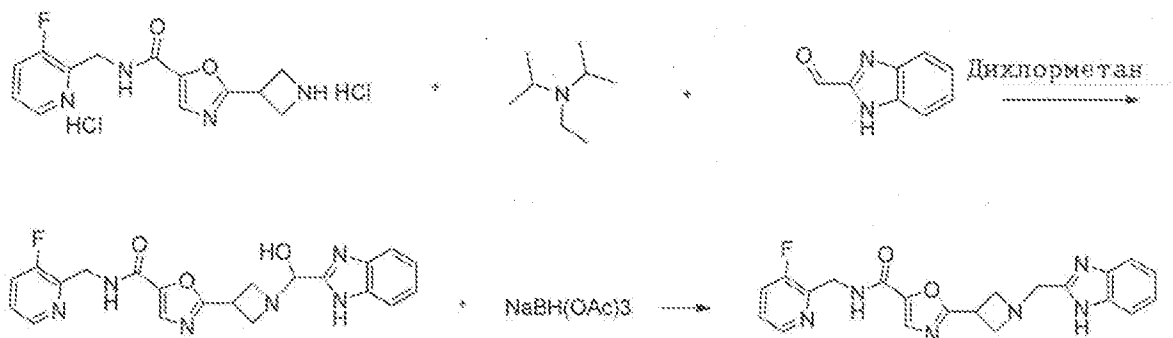


5-(2-((2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етил)аміно)етил)-N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід

N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)-5-(2-((3-((2-нітрофеніл)аміно)-3-оксопропіл)аміно)етил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід (2,3 г, 5,03 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (20 мл) в атмосфері азота і добавляли порошок заліза (1,4 г). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, добавляли толуол (200 мл) і випаровували отриману суміш. Добавляли суміш хлороформ : ІПС (4:1, 100 мл), реакційну суміш охолоджували до 0°C, підлужували за допомогою 6М розчину NaOH до pH 10-12, фільтрували, висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Сирий продукт очищували за допомогою колонки 100 г SNAP KP-Sil (елюювання з градієнтом 0 - 25% метанол в дихлорметані), отримуючи світло-коричневу олію (1,51 г, 3,7 ммоль, 74%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,2 (с, 1H), 7,5 (м, 3H), 7,3 (м, 1H), 7,1 (м, 2H), 4,5 (с, 2H), 3,1 (м, 4H), 2,9 (м, 2H), 2,4 (м, 2H).

2-(1-((1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метил)азетидин-3-іл)-N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)оксазол-5-карбоксамід (ілюстративний приклад № 280)



2-(1-((1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метил)азетидин-3-іл)-N-((3-фторпіридин-2-іл)метил)оксазол-5-карбоксамід

У круглодонній колбі, 2-(азетидин-3-іл)-N-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-1,3-оксазол-5-

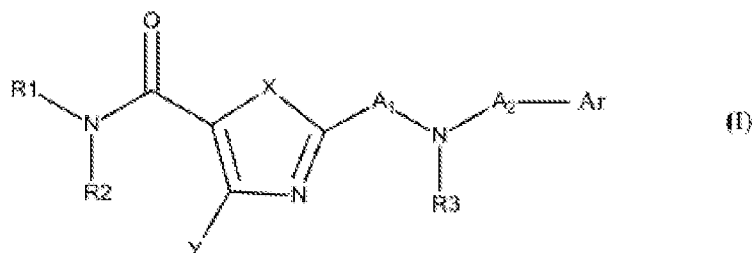
карбоксамід дигідрохлорид (вихідна сполука, аналогічна до використаної в описаному вище ілюстративному прикладі № 2) (4 г, 11,5 ммоль) розбавляли дихлорметаном (1600 мл) в атмосфері азоту, і додавали краплями дізопропілетиламін (20 мл, 115 ммоль, 11 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин за кімнатної температури й потім додавали 1Н-бензо[d]імідазол-2-карбальдегід (2 г, 13,7 ммоль, 1,3 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури 18 годин, потім додавали триацетоксидорид натрію (5 г, 23,6 ммоль, 2,3 екв.), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури 18 годин. Реакційну суміш промивали водою (1000 мл), роздільляли, сушили (MgSO_4), фільтрували й випаровували. Сирий продукт очищали із застосуванням колонки 100 г SNAP Ultra і потім колонки 55 г SNAP NH (елювання щоразу із градієнтом 0 - 25% метанол у дихлорметане), одержуючи ясно-коричневу олію (1,34 г, 3,3 ммоль, 29%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,99 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,81 (м, 2H), 4,4 (с, 2H), 3,6 (2H), 3,42 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,28 (м, 2H).

MS (ESI+): m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Інші варіанти здійснення даного винаходу

1. Сполуки, які мають формулу (I)



де

R^1 і R^2 однакові або різні й незалежно обрані із групи, яка складається з наступних представників:

- атом водню,
- необов'язково заміщений алкіл,
- необов'язково заміщений арил,
- необов'язково заміщений гетероарил, або

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 6-членний цикл, який необов'язково може містити додаткові гетероатоми;

$\text{X} \in \text{O}$ або S ;

$\text{Y} \in$ атомом водню, необов'язково заміщеним алкілом або атомом галогену,

$\text{A}^1 \in$

- необов'язково заміщеним алкандиїлом;

$\text{A}^2 \in$

- необов'язково заміщеним алкандиїлом,

- прямим зв'язком, або

- сульфонільну групу;

$\text{R}^3 \in$

- атомом водню або

- необов'язково заміщеним алкілом; або

A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 6-членне аліфатичне моно- або біциклічне кільце; або

R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 7-членний аліфатичний цикл;

і

$\text{Ar} \in$

- необов'язково заміщеним арилом,

- необов'язково заміщеним моноциклічним гетероарилом, або

- необов'язково заміщеним біциклічним гетероарилом, який може бути сконденсований із циклом, утвореним R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука, яка відповідає варіанту здійснення 1, де

R^1 і R^2 однакові або різні й незалежно обрані із групи, яка складається з наступних представників:

- атом водню,
- необов'язково заміщений алкіл, або

- R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, формують необов'язково заміщений 6-членний цикл, який необов'язково може містити додаткові гетероатоми;

$X \in O$ або S ;

$Y \in$ атомом водню або C_1 - C_3 -алкілом, таким як, бажано, атом водню або метил;

5 A^1 є необов'язково заміщеним алкандиїлом;

A^2 є

- необов'язково заміщеним алкандиїлом, або

- прямим зв'язком;

R^3 є

10 - атомом водню або

- C_1 - C_3 -алкілом; або

A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-членний аліфатичний моноциклічний цикл; або

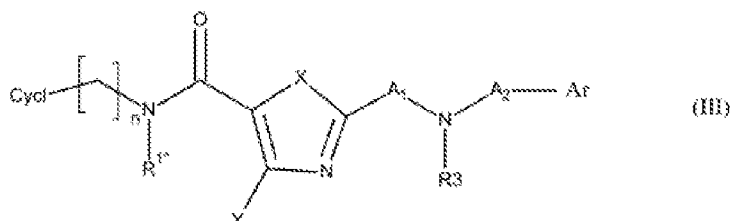
R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений

15 7-членний аліфатичний цикл; і

Ar є необов'язково заміщеним біциклічним гетероарил.

3. Сполука, яка відповідає варіанту здійснення 1 або 2, де

щонайменше один з R^1 і R^2 є лінійною, розгалуженою або циклічною алкільною групою, яка заміщена циклічною групою "Cycl", позначеною як R^{1*} , формуючи сполуки, які мають формулу (III)



де

Cycl обраний із

- необов'язково заміщеного арилу, і

25 - необов'язково заміщеного гетероарилу,

n є цілим числом від 1 до 3;

інший з R^1 або R^2 , позначений як R^{1*} , обраний з

- атома водню, і

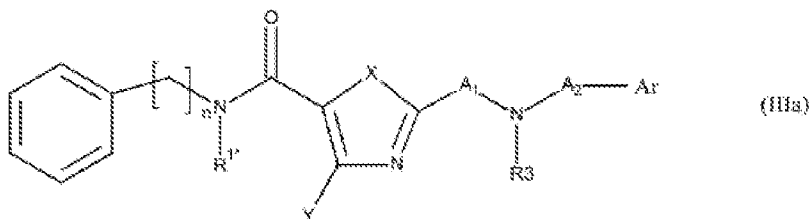
- необов'язково заміщеного алкілу, і

30 X , Y , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначені в попередніх варіантах здійснення;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

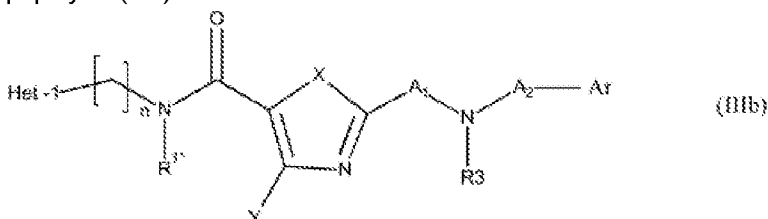
4. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення, яка відповідає наступним формулам:

- формула (IIIa)



35

- формула (IIIb)



де Het-1 є

- необов'язково заміщеним, необов'язково конденсованим 6-членним гетероарилом, або

40 - необов'язково заміщеним 5- або 6-членним аліфатичним гетероциклілом, бажано 6-

членним аліфатичним гетероциклом,

який містить 1 або 2 однакових або різних гетероати, обраних із групи, яка складається з N, O і S, бажано N;

і де в кожному випадку n є цілим числом від 1 до 3;

решта R^1 або R^2 , позначений як R^{1*} , обраний з поміж

- атома водню, і

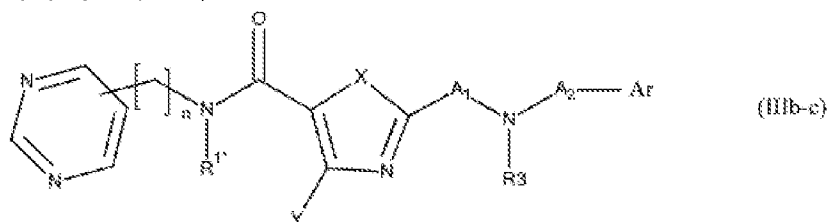
- необов'язково заміщеного алкілу; і

X, Y, R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначені в попередніх варіантах здійснення;

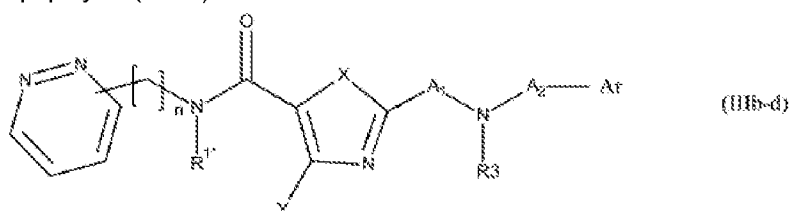
або їх фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення, яка відповідає наступним формулам:

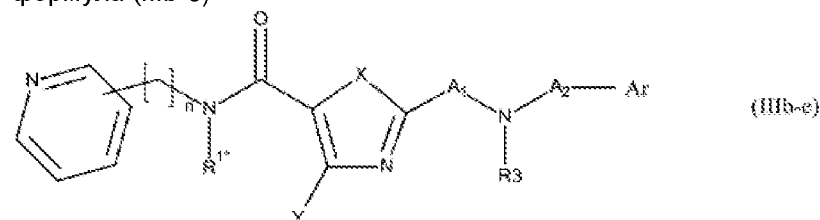
- формула (IIIb-c)



- формула (IIIb-d)



- формула (IIIb-e)



де піримідинільний, піридазинільний і піридинільний цикл кожний можуть нести від 1 до 3, бажано 1 або 2 додаткових замісників;

і де в кожному випадку n є цілим числом від 1 до 3;

решта R^1 або R^2 , позначений як R^{1*} , обраний з поміж

- атома водню, і

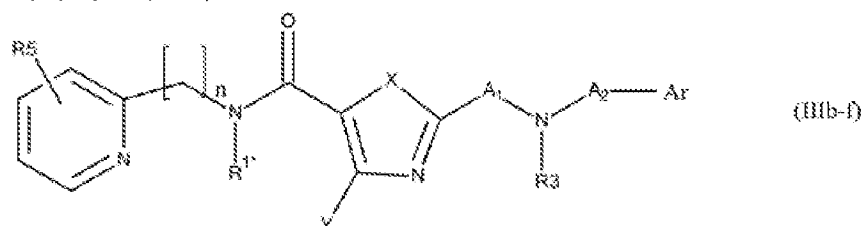
- необов'язково заміщеного алкілу; і

X, Y, R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначені в попередніх варіантах здійснення;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

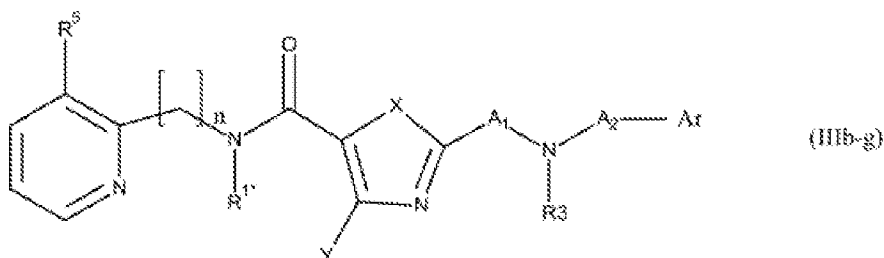
6. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення, яка відповідає наступним формулам:

- формула (IIIb-f)



де R^5 означає 1 - 3, бажано 1 або 2 необов'язкових замісників, які бажано обрані з поміж C_1 - C_3 -алкілу й атома галогену, такі як, зокрема, сполуки, які мають формулу:

- формула (IIIb-g)



де R^5 бажано обраний з поміж C_1 - C_3 -алкілу й атома галогену, такого як, бажано, F;
і де в кожному випадку n є цілим числом від 1 до 3;

решта R^1 або R^2 , позначений як R^{1*} , обраний з поміж

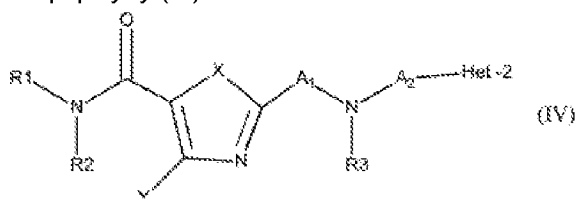
- атома водню, і

- необов'язково заміщеного алкілу; і

X , Y , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначені в попередніх варіантах здійснення;
або їх фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення, де

Ar є необов'язково заміщеним моно- або біциклічним гетероарилом, формуючи сполуки, які мають формулу (IV)



де Het-2 є

- необов'язково заміщеним, 5- або 6-членним моноциклічним гетероарилом, або

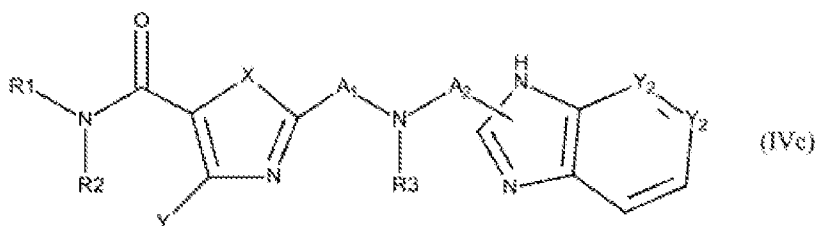
- необов'язково заміщеним біциклічним гетероарилом, який може бути сконденсований із циклом, утвореним R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані;

і де X , Y , R^3 , A^1 , A^2 і Ar мають значення, зазначені в кожному з попередніх варіантів здійснення;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

8. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення, яка відповідає формулам:

- формула (IVc)

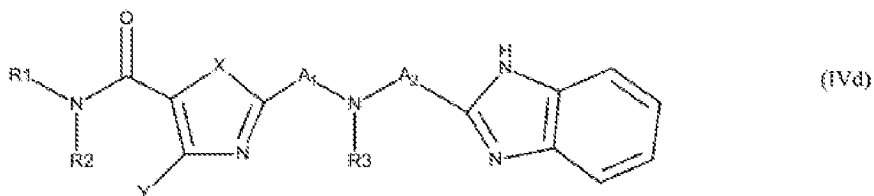


де

- обидва Y^2 є C або

- один Y^2 є N, і один Y^2 є C,

такі як, зокрема, сполуки, які мають формулу (IVd)



де в кожному випадку біциклічний гетероарильний цикл Het-2 може нести від 1 до 3 замісників, бажано 1 або 2 замісника; і де біциклічний гетероарильний цикл Het-2 у формулі (IVc) або (IVd) може бути сконденсований із циклом, утвореним R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, і

де в кожному випадку R^1 , R^2 , X , Y , R^3 , A^1 і A^2 мають значення, зазначені в попередніх

варіантах здійснення;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

9. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення, де

5 A^1 і A^2 є необов'язково заміщеним алкандиїлом, і вони однакові або різні й незалежно обрані з необов'язково заміщеного

- метилену й

- етан-1,2-диїлу, або де

- A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-членний аліфатичний моноциклічний цикл;

10 або їх фармацевтично прийнятні солі.

10. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення для застосування як лікарського засобу.

11. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення для застосування як інгібітору феропортину.

15 12. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення для застосування для пригнічення транспорту заліза, опосередкованого феропортином, або для застосування з метою профілактики й/або лікування порушень метаболізму заліза, які приводять до підвищення рівня заліза, перенасиченню залізом, захворювань, пов'язаних або спричинених підвищеним рівнем заліза або перенасиченням тканин залізом, захворювань, пов'язаних з неефективним еритропоезом, захворювань, спричинених зниженим рівнем гепсидину, або з метою обмеження

20 кількості заліза, доступного патогенним мікроорганізмам, таким як бактерія *Vibrio vulnificus*, і, таким чином, для застосування в допоміжній терапії для лікування інфекцій.

13. Сполука за кожним з попередніх варіантів здійснення для застосування згідно варіанту здійснення 12, де зазначені захворювання, пов'язані або спричинені підвищеним рівнем заліза або перенасиченням тканин залізом, включають таласемію (бета-таласемію), гемохроматоз,

25 нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера й хвороба Паркінсона, формування радикалів, активних форм кисню (ROS) і окисного стресу, ушкодження серця, печінки й ендокринної системи, спричинені перенасиченням залізом, і запалення, яке ініціюється надлишком заліза; і де захворювання, пов'язані з неефективним еритропоезом, включають мієлодиспластичний синдром (MDS, мієлодисплазія), дійсну поліцитемію.

14. Лікарський засіб, який містить одну або більше сполук за кожним із представлених вище

варіантів здійснення, бажано для застосування згідно варіантів здійснення 12 і 13, який може

додатково містити один або більше фармацевтичних носіїв і/або допоміжних речовин і/або

розчинників, і/або щонайменше одну додаткову фармацевтично активну сполуку, зокрема

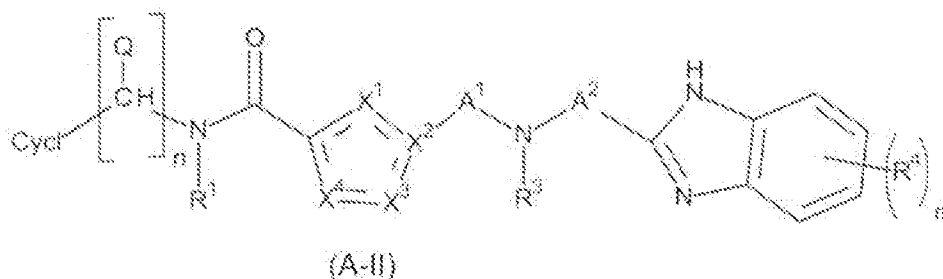
35 сполуку для профілактики й лікування перенасичення залізом, таласемії, гемохроматоза, нейродегенеративних захворювань (таких як хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона) і

пов'язаних з ними симптомів, бажано залізо-хелатуючу сполуку; де зазначений лікарський засіб бажано призначений для перорального або парентерального введення.

40

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка має формулу (A-II):



45 де

n дорівнює 0, 1, 2 або 3 і

R^4 означає замісник, який може бути незалежно вибраним з групи, яка складається з наступних представників:

- атом галогену,

50 - ціаногрупа,

- лінійний або розгалужений C_1 - C_3 -алкіл, який несе 0, 1, 2 або 3 атоми галогену,

- C_1 - C_3 -алкокси,

i

- карбоксильна група;

 X^1 є C, N, S або O; X^2 є C або N;5 X^3 є C, N, S або O; i X^4 є C, N, або S,

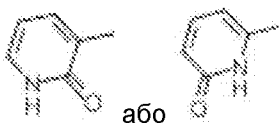
за умови, що присутні від 1 до 3 гетероатомів X,

і де X^1 , X^3 і X^4 , коли вони є C або N, можуть мати додатковий замісник, вибраний з галогену і C_1 - C_3 -алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 атоми галогену;10 R^1 вибраний з групи, яка складається з:

- атома водню i

- лінійного або розгалуженого C_1 - C_3 -алкілу;

Суcl вибраний з групи, яка складається з:

15 заміщеного або незаміщеного 5- або 6-членного моноциклічним гетероарилу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з S, O і N, де можливі замісники вибрані з галогену, ціано, незаміщених C_1 - C_3 -алкілу або C_1 - C_3 -алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 атоми галогену, або гідроксигрупи, C_1 - C_3 -алкокси, оксогрупи (=O), утворюючи оксозаміщений гетероарил формули:N-морфолінілу, амінокарбоніл $NH_2-(C=O)-$ або диметиламіногрупи;

20 Q є

- атомом водню або

- C_1 - C_4 -алкілом, який може утворювати сполучений 5- або 6-членний цикл з Суcl;

n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 8, бажано n дорівнює 0 або 1-4, бажано n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

25 A^1 є- незаміщеним лінійним або розгалуженим C_1 - C_4 -алкандіїлом; A^2 є- лінійним або розгалуженим C_1 - C_4 -алкандіїлом, який може бути заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, гідрокси, оксогрупи і аміногрупи, або

30 - прямим зв'язком;

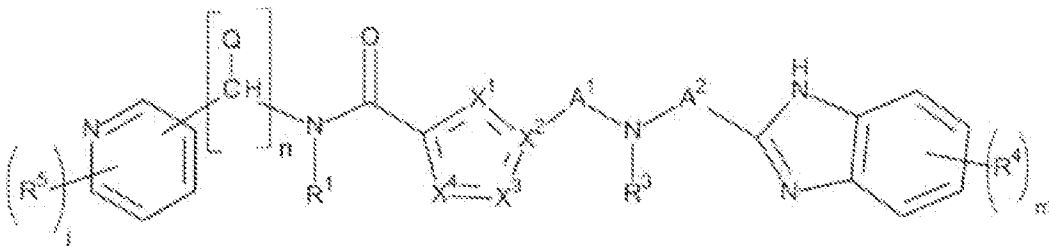
 R^3 є

- атомом водню або

- незаміщеним або заміщеним лінійним C_1 - C_3 -алкілом, де можливі замісники вибрані з бензimidазолу, циклопропілу і аміногрупи NH_2 ; або35 A^1 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-6-членне моно- або біциклічне кільце, де можливі замісники вибрані з метилу, етилу та гідроксигрупи; або R^3 і A^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-членне кільце, де можливі замісники вибрані з гетероарилу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з S, O і N, і оксогрупи;

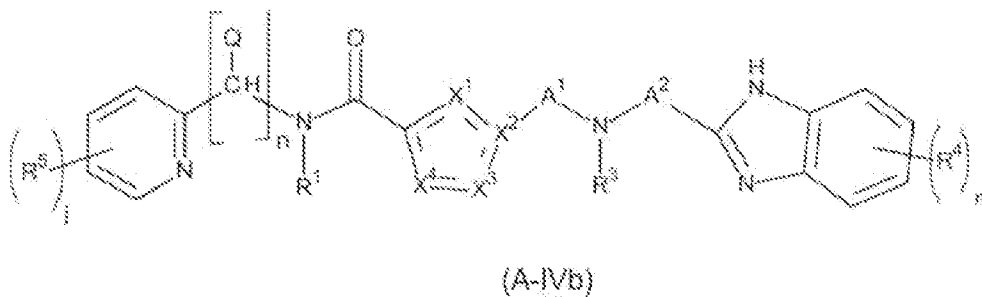
40

або її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Суcl є заміщеним або незаміщеним піридинілом, формуючи сполуки формули (A-IIIb):

45

переважно формули (A-IVb):



де

j дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 і

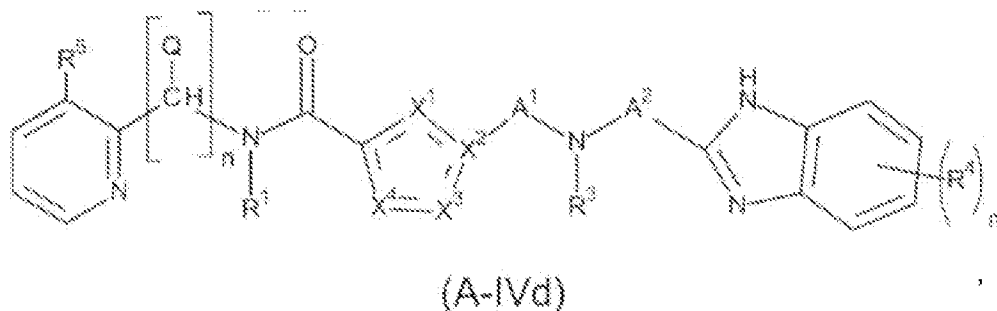
R⁵ означає замісник, який може бути незалежно вибраним із групи, яка складається з наступних представників:

- атома галогену, бажано F і Cl,
- лінійного або розгалуженого C₁-C₃-алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 замісники, вибраних з галогену і гідрокси, бажано метилу, трифторметилу, гідроксиметилу,
- гідроксигрупи,
- алкоксигрупи, бажано метоксигрупи,
- оксогрупи (=O), яка формує заміщену піридинільну групу, яка має загальну формулу:



- аміногрупи, такої як -NH₂, моно- або діалкіламіногрупа, бажано діалкіламіногрупа,
 - амінокарбонільної групи, бажано NH₂-(C=O)-,
 - ціаногрупи, і
 - гетероциклічної групи, бажано морфолінійної групи,
- переважно R⁵ означає від 1 до 3 замісників, більш переважно 1 замісник, який може бути незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних представників:
- атома галогену,
 - лінійного або розгалуженого C₁-C₃-алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 замісники, вибраних з галогену і гідрокси,
 - гідроксигрупи, і
 - алкоксигрупи,
- або її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що має формулу (A-IVd):



або її фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за будь-яким з пп. 2 або 3, яка **відрізняється** тим, що R⁵ вибраний з групи, яка складається з:

- атома галогену і
 - лінійного або розгалуженого C₁-C₃-алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 замісники, вибраних з галогену і гідрокси,
- переважно R⁵ є атомом галогену, ще переважніше R⁵ є Cl і F, і ще більш бажано R⁵ є F, або її фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за будь-яким із попередніх пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що X¹ є N,

і де присутні один або два додаткових гетероатоми X (X^2 , X^3 , X^4), і де
 X^2 є C або N;
 X^3 є C, N, S або O; і
 X^4 є C або N,
 5 формуючи групу:

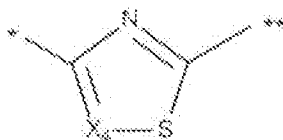


10 де * вказує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, а ** вказує точку зв'язування з A^1 -групою;
 за умови, що, у випадку двох додаткових гетероатомів, обидва є N або один є N і один (за винятком X^2) є O;
 і де X^3 і X^4 , коли вони є C або N, можуть мати додатковий замісник, вибраний з галогену і C_1 - C_3 -алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 атоми галогену,
 15 або її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що
 X^2 є C, і
 X^3 є O або S; і
 X^4 є N або C, бажано C,
 20 формуючи групу:

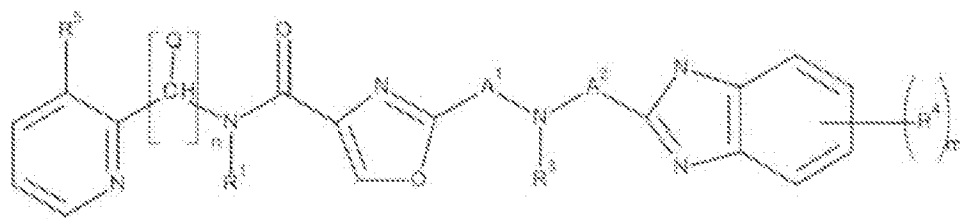


або

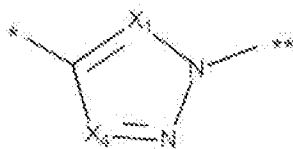


відповідно,
 де * вказує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, а ** вказує точку зв'язування з A^1 -групою;
 25 і де
 X^4 може мати додатковий замісник, вибраний з галогену і C_1 - C_3 -алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 атоми галогену,
 або її фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука за будь-яким із пп. 3-6, яка **відрізняється** тим, що має наступну формулу:
 30



або її фармацевтично прийнятні солі.
 8. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що
 35 X^2 і X^3 обидва є N,
 формуючи групу:



40 де * вказує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, а ** вказує точку зв'язування з A^1 -групою;

і де

X^1 і X^4 є C;

і де X^1 і/або X^4 можуть мати додатковий замісник, вибраний з галогену і C_1 - C_3 -алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 атоми галогену;

5 або де також X^4 є N,
формуючи групу:



10 де * вказує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, а ** вказує точку зв'язування з A^1 -групою;

і де

X^1 може мати додатковий замісник, вибраний з галогену і C_1 - C_3 -алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 атоми галогену;

15 або її фармацевтично прийнятні солі.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, яка відрізняється тим, що

X^1 , X^2 і X^4 є N, і

X^3 є C,

формуючи групу:

20



де * вказує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, а ** вказує точку зв'язування з A^1 -групою;

25 і де

X^3 може мати додатковий замісник, вибраний з галогену і C_1 - C_3 -алкілу, який несе 0, 1, 2 або 3 атоми галогену або її фармацевтично прийнятні солі.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, яка відрізняється тим, що

X^1 є O або S,

30

X^2 є C,

X^3 є N, і

X^4 є C, і де

Y^1 є

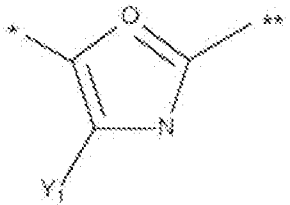
- атомом водню, або

35

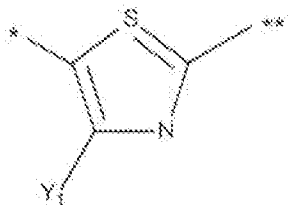
- галогеном або

- лінійний або розгалужений C_1 - C_3 -алкіл, який несе 0, 1, 2 або 3 атома галогену; і

формуючи групу:



або



відповідно,

40

де * вказує точку зв'язування з амінокарбонільною групою, а ** вказує точку зв'язування з A^1 -групою; або її фармацевтично прийнятні солі.

11. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де додаткові замісники X^1 , X^3 і X^4 вибрані з групи, яка складається з:

- Cl, і

45

метильної групи, ізопропільної групи, CF_3 -групи або метилен-заміщеної етильної групи, або її фармацевтично прийнятні солі.

12. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що
 п дорівнює 1, і/або
 Q є H, та/або
 R¹ є H,

5 або її фармацевтично прийнятні солі.

13. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що

A¹ і A² є необов'язково заміщеним алкандіілом і вони є однаковими або різними, і незалежно
 вибрані з необов'язково заміщеного:

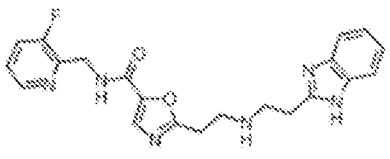
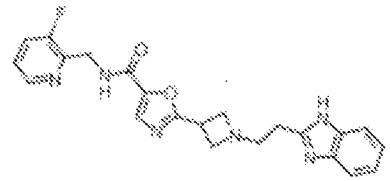
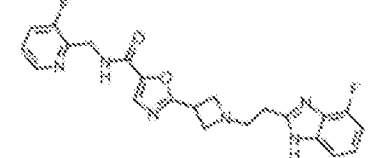
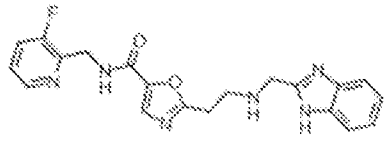
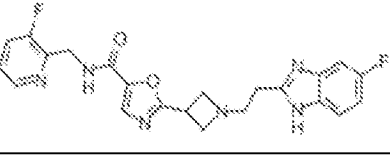
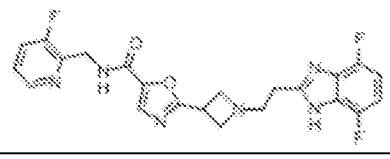
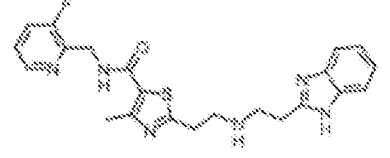
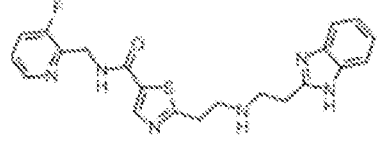
- метилену і

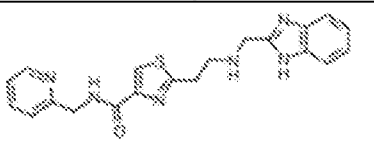
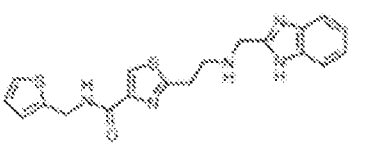
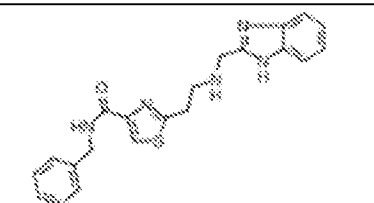
10 - етан-1,2-діілу, або де

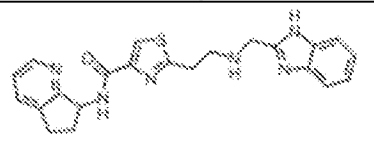
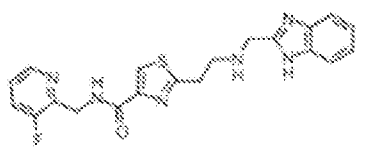
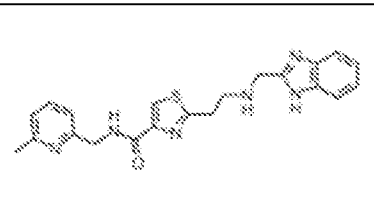
A¹ і R³ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-
 членне аліфатичне моноциклічне кільце, де можливі замісники вибрані з метилу і гідоксигрупи;
 або її фармацевтично прийнятні солі.

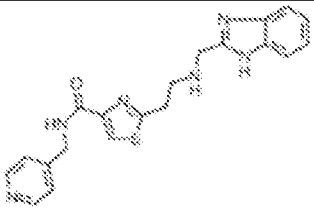
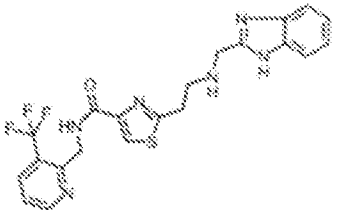
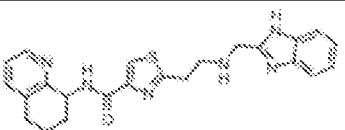
14. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона вибрана з:

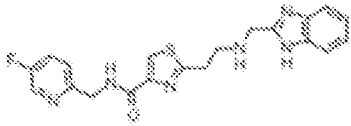
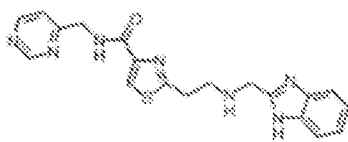
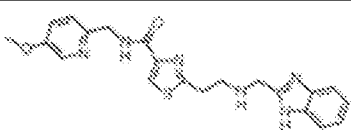
15

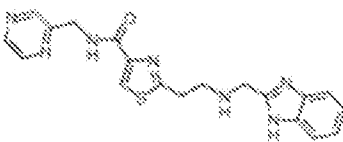
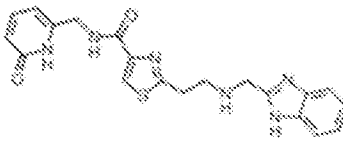
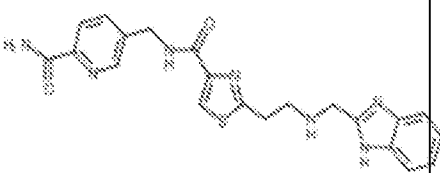
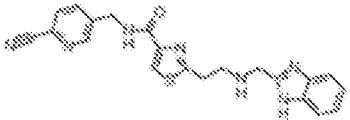
Приклад	Сполука	Приклад	Сполука
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

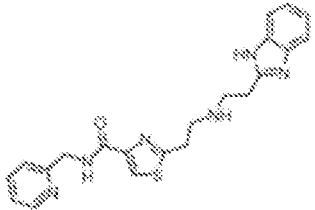
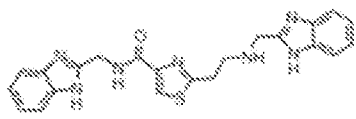
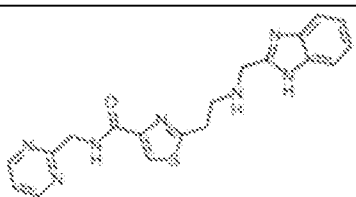
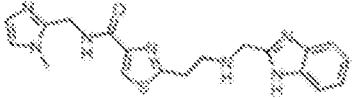
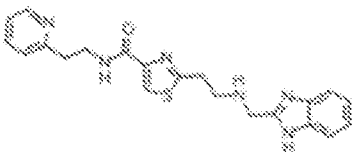
Приклад	Сполука
12	
16	
35	

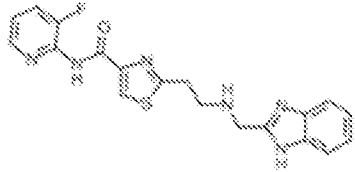
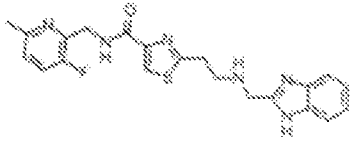
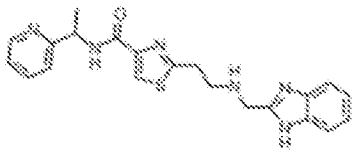
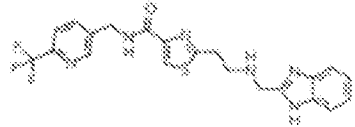
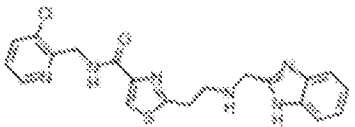
Приклад	Сполука
39	
40	
42	

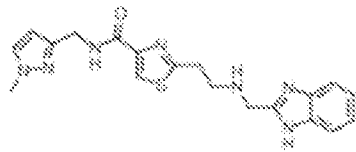
36	
37	
38	

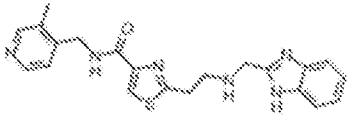
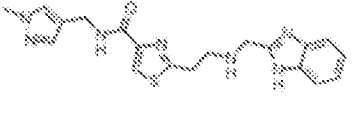
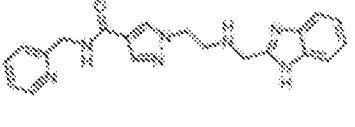
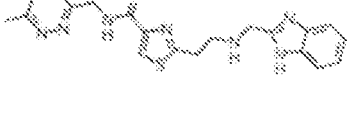
43	
44	
45	

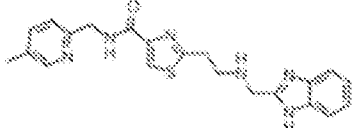
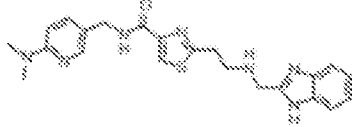
Приклад	Сполука
46	
47	
54	
55	
56	
57	

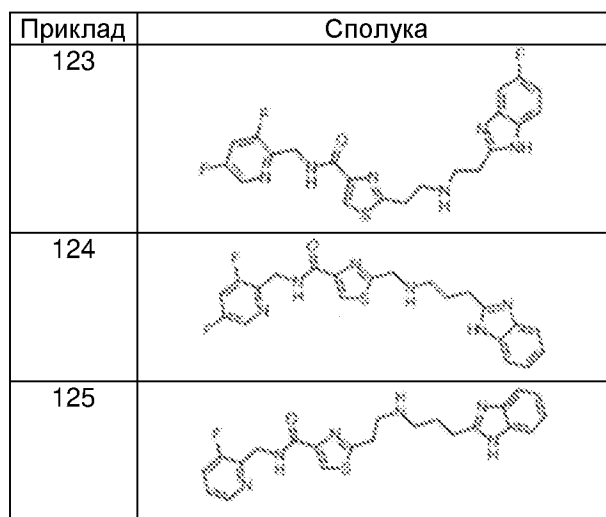
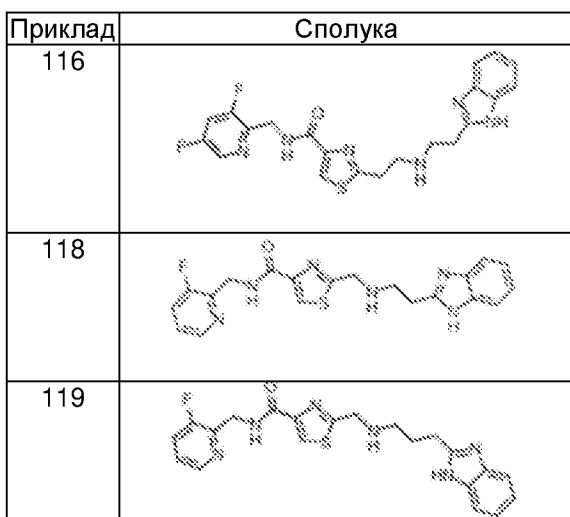
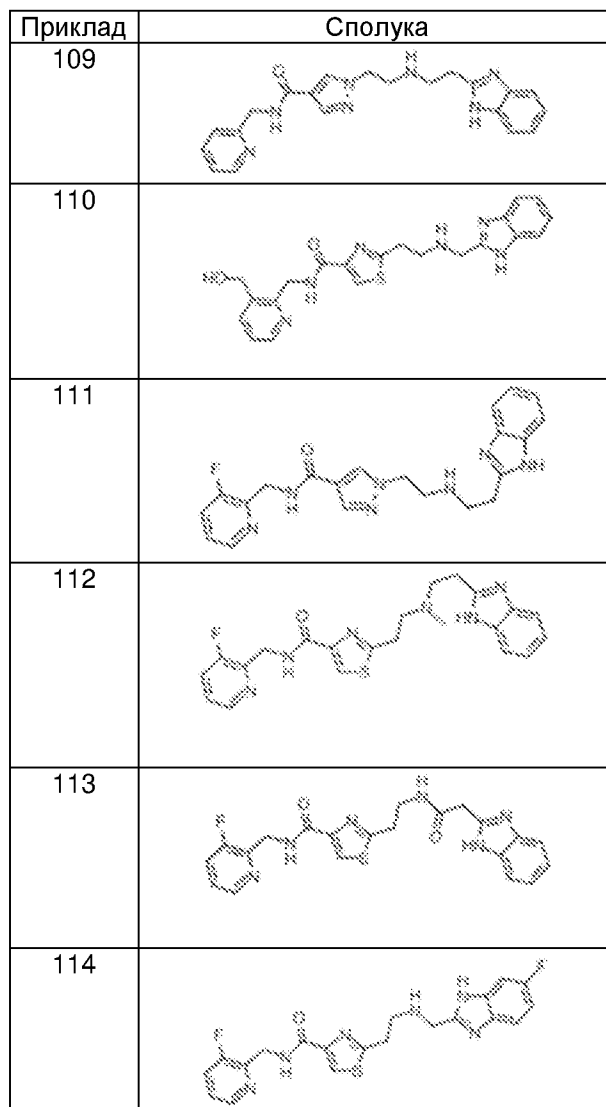
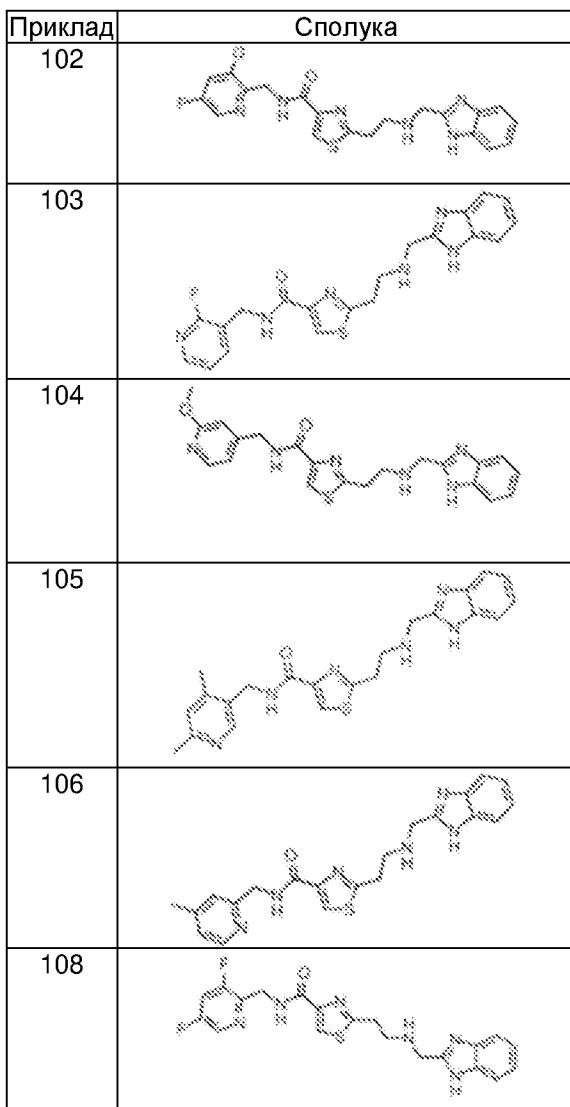
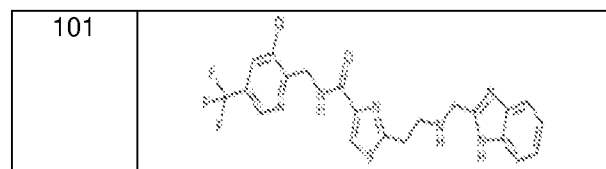
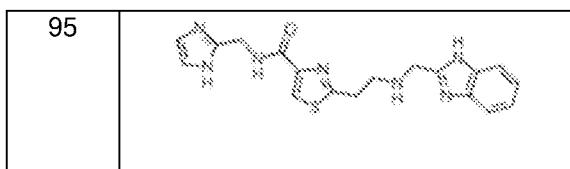
Приклад	Сполука
58	
59	
60	
61	
64	
76	

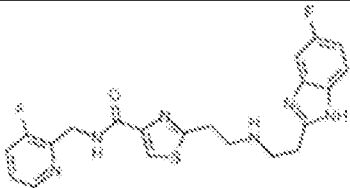
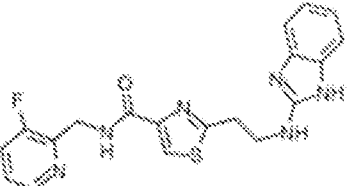
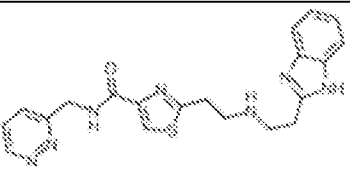
Приклад	Сполука
77	
79	
80	
81	
82	
83	

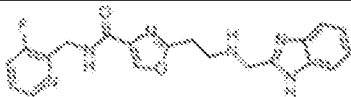
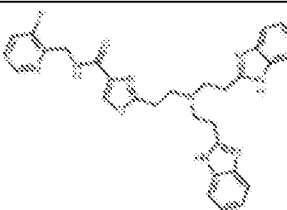
Приклад	Сполука
84	
85	
86	
87	
88	
89	

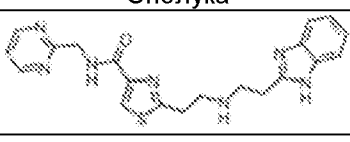
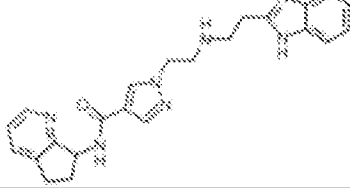
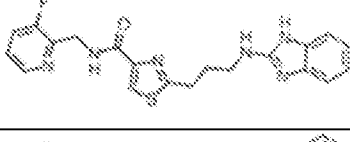
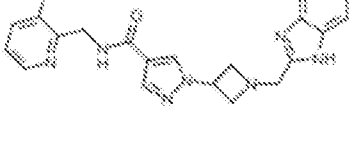
Приклад	Сполука
90	
91	
92	
93	
94	

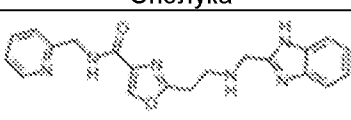
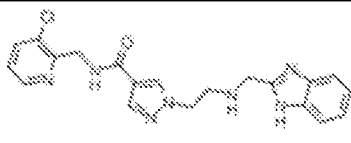
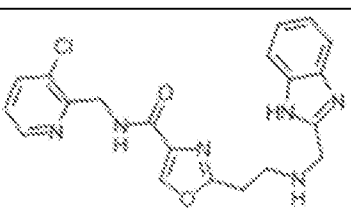
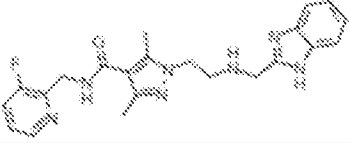
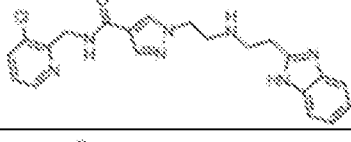
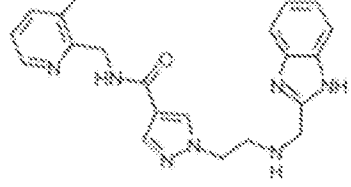
Приклад	Сполука
96	
97	
98	
99	
100	

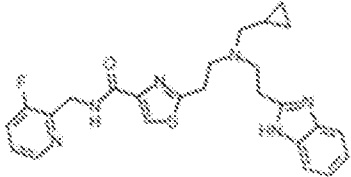
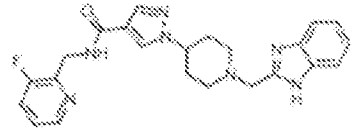
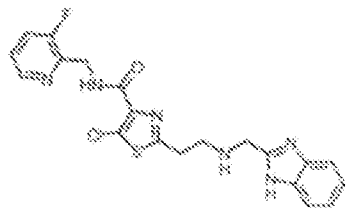
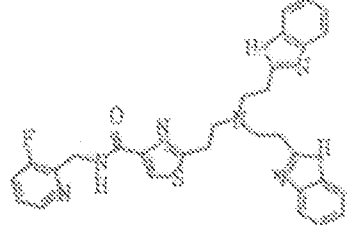


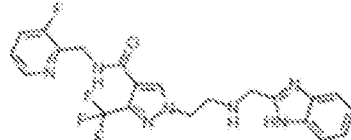
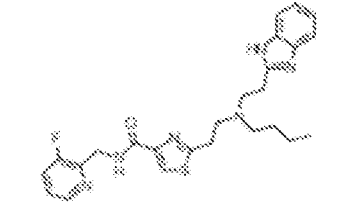
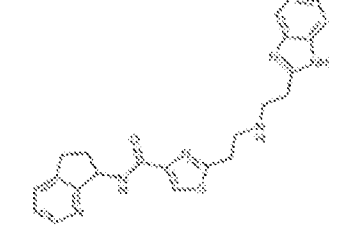
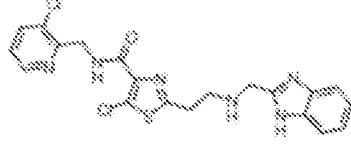
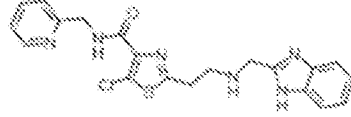
120	
121	
122	

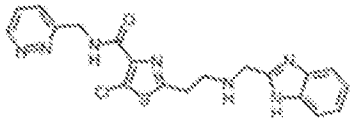
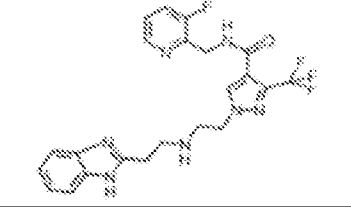
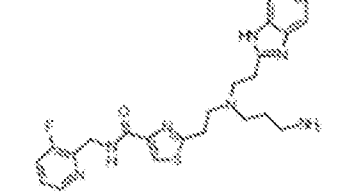
126	
127	
128	

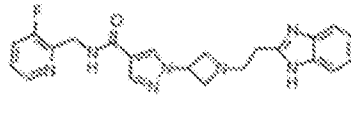
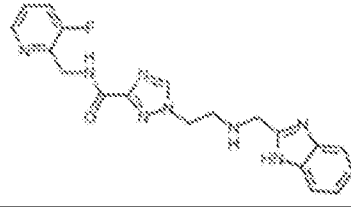
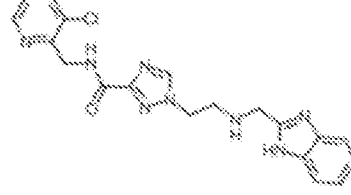
Приклад	Сполука
129	
131	
132	
134	
135	
136	

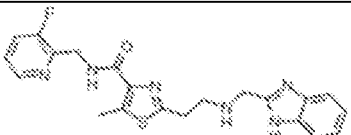
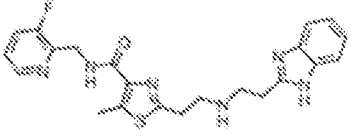
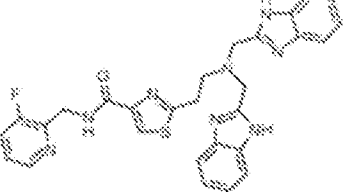
Приклад	Сполука
137	
138	
141	
142	
144	
145	

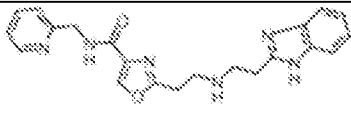
Приклад	Сполука
148	
150	
151	
152	
153	
154	

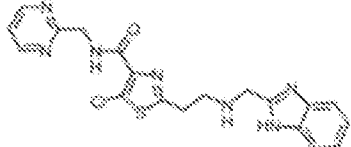
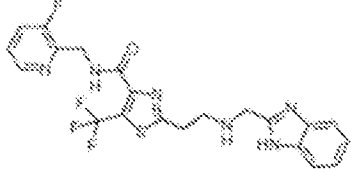
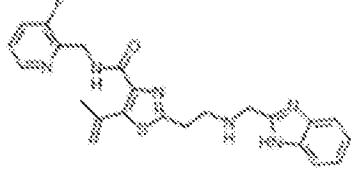
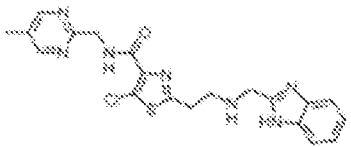
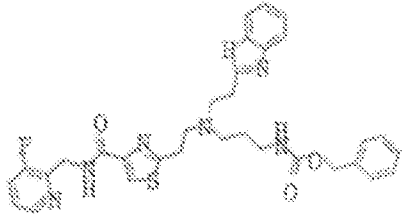
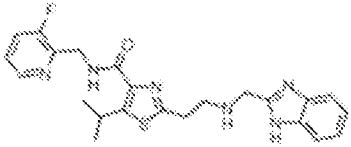
Приклад	Сполука
155	
156	
157	
158	
159	
160	

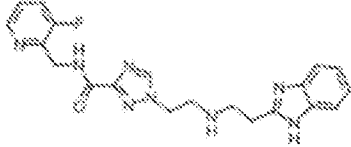
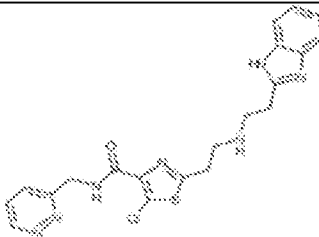
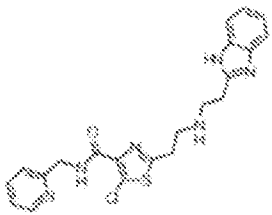
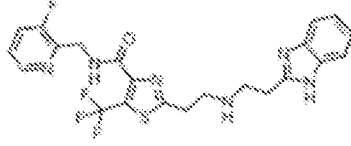
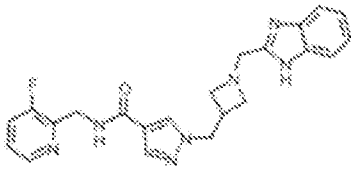
Приклад	Сполука
161	
162	
163	

Приклад	Сполука
167	
169	
170	

164	
165	
166	

171	
173	
174	

Приклад	Сполука
175	
176	
177	
178	
179	
180	

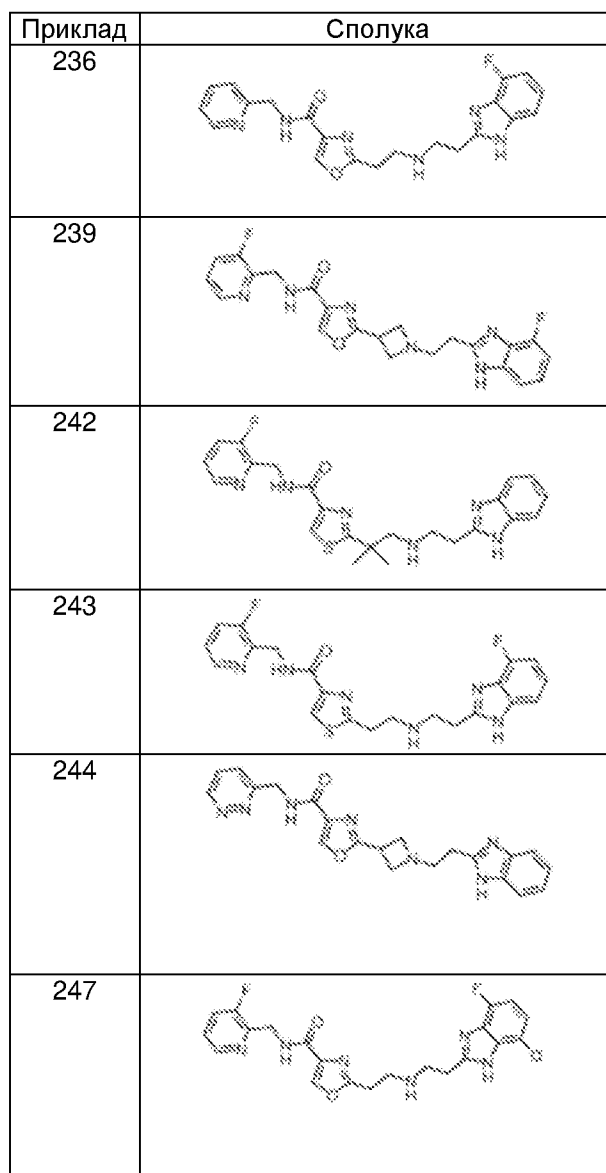
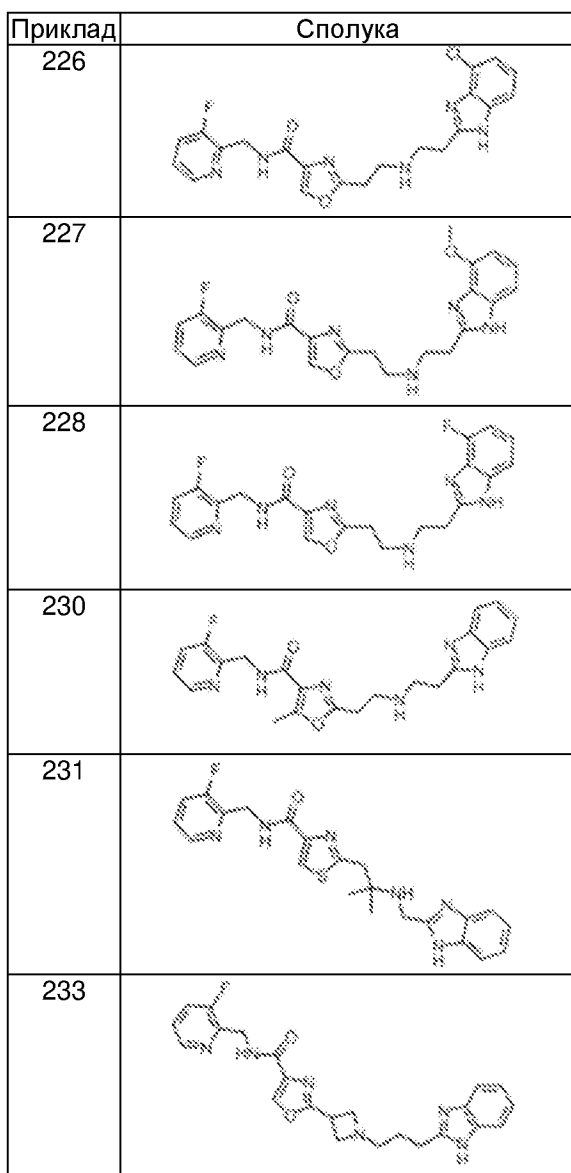
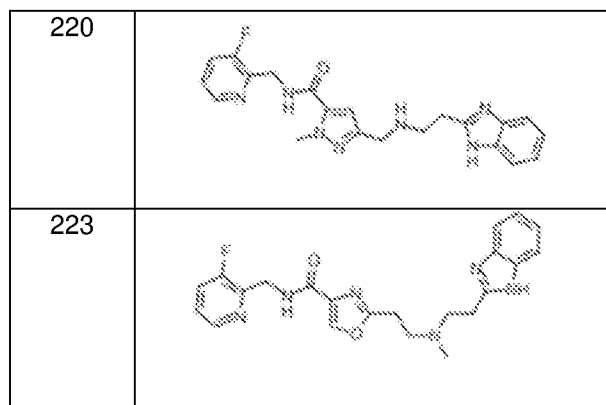
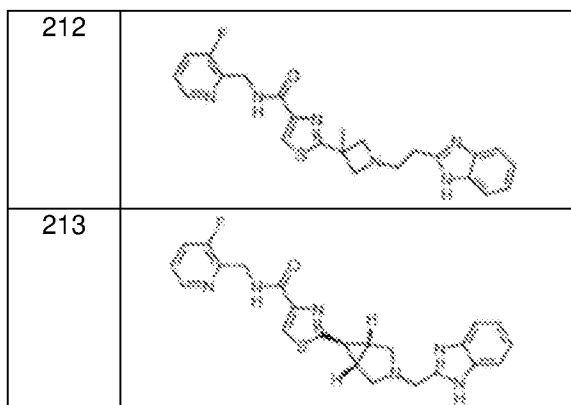
Приклад	Сполука
181	
182	
183	
184	
186	
187	

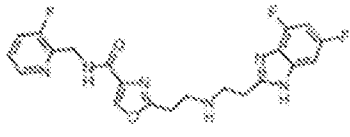
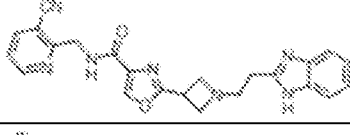
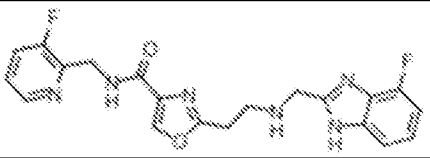
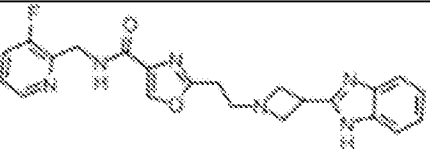
Приклад	Сполука
188	
191	
192	
193	
194	
195	

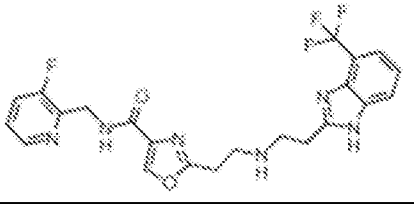
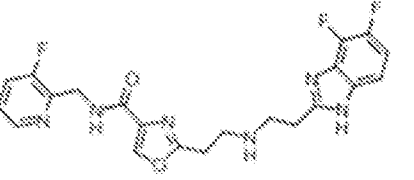
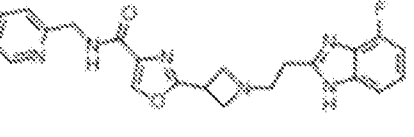
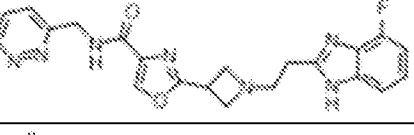
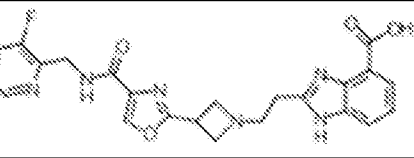
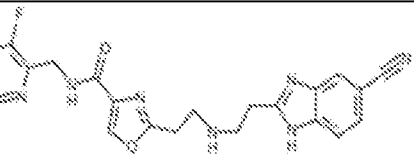
Приклад	Сполука
196	
198	
199	
205	
206	
207	

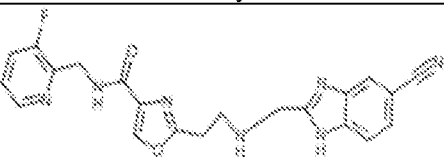
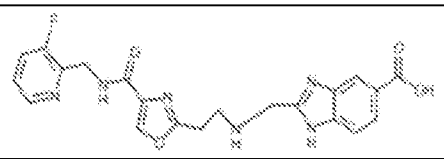
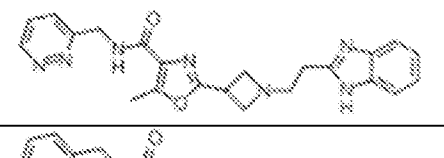
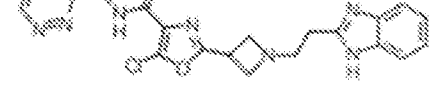
Приклад	Сполука
208	
209	
210	
211	

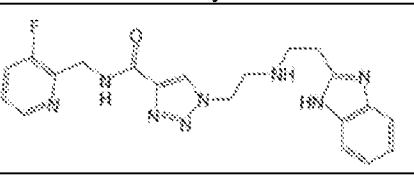
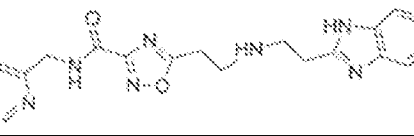
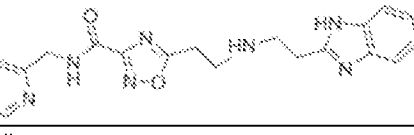
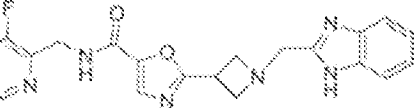
Приклад	Сполука
214	
215	
218	
219	

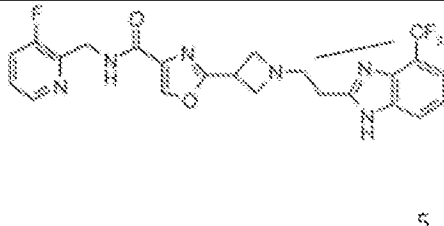


Приклад	Сполука
249	
250	
251	
252	
253	
255	

Приклад	Сполука
256	
257	
258	
261	
264	
265	

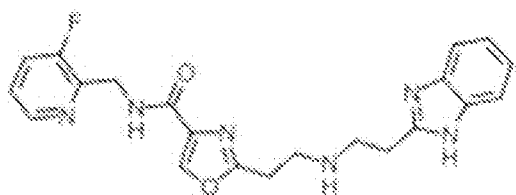
Приклад	Сполука
266	
267	
270	
271	

Приклад	Сполука
277	
278	
279	
280	

273	
274	

або її фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що має формулу:



5

або її фармацевтично прийнятні солі.

16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її застосовують як лікарський засіб.

10 17. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її застосовують як інгібітор феропортину або для пригнічення транспорту заліза, опосередкованого феропортином.

18. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її застосовують з метою профілактики і/або лікування порушень метаболізму заліза, які призводять до підвищення рівня заліза або підвищеного всмоктування заліза і/або перенасичення залізом.

15 19. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її застосовують з метою профілактики і/або лікування захворювань, пов'язаних або спричинених підвищеним рівнем заліза, підвищеним всмоктуванням заліза або перенасиченням залізом, які вибрані з таласемії, включаючи альфа-таласемію, бета-таласемію і дельта-таласемію, гемоглобінопатії, хвороби гемоглобіну Е, хвороби гемоглобіну Н, гемохроматозу, гемолітичної анемії, включаючи серповидно-клітинну анемію або вроджену дизеритропоетичну анемію.

20 20. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її застосовують з метою профілактики і/або лікування захворювань, пов'язаних з неефективним еритропоезом, таким як мієлодиспластичний синдром (MDS, мієлодисплазія), справжня поліцитемія і вроджена дизеритропоетична анемія; і/або захворювань, спричинених зниженим рівнем гепсидину; і/або інфекцій, спричинених патогенними мікроорганізмами, такими як *Vibrio vulnificus*, як допоміжну терапію за допомогою обмеження кількості заліза, доступного для зазначених патогенних мікроорганізмів; і/або нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона, за допомогою обмеження накопичення або підвищення вмісту заліза в тканинах або клітинах.

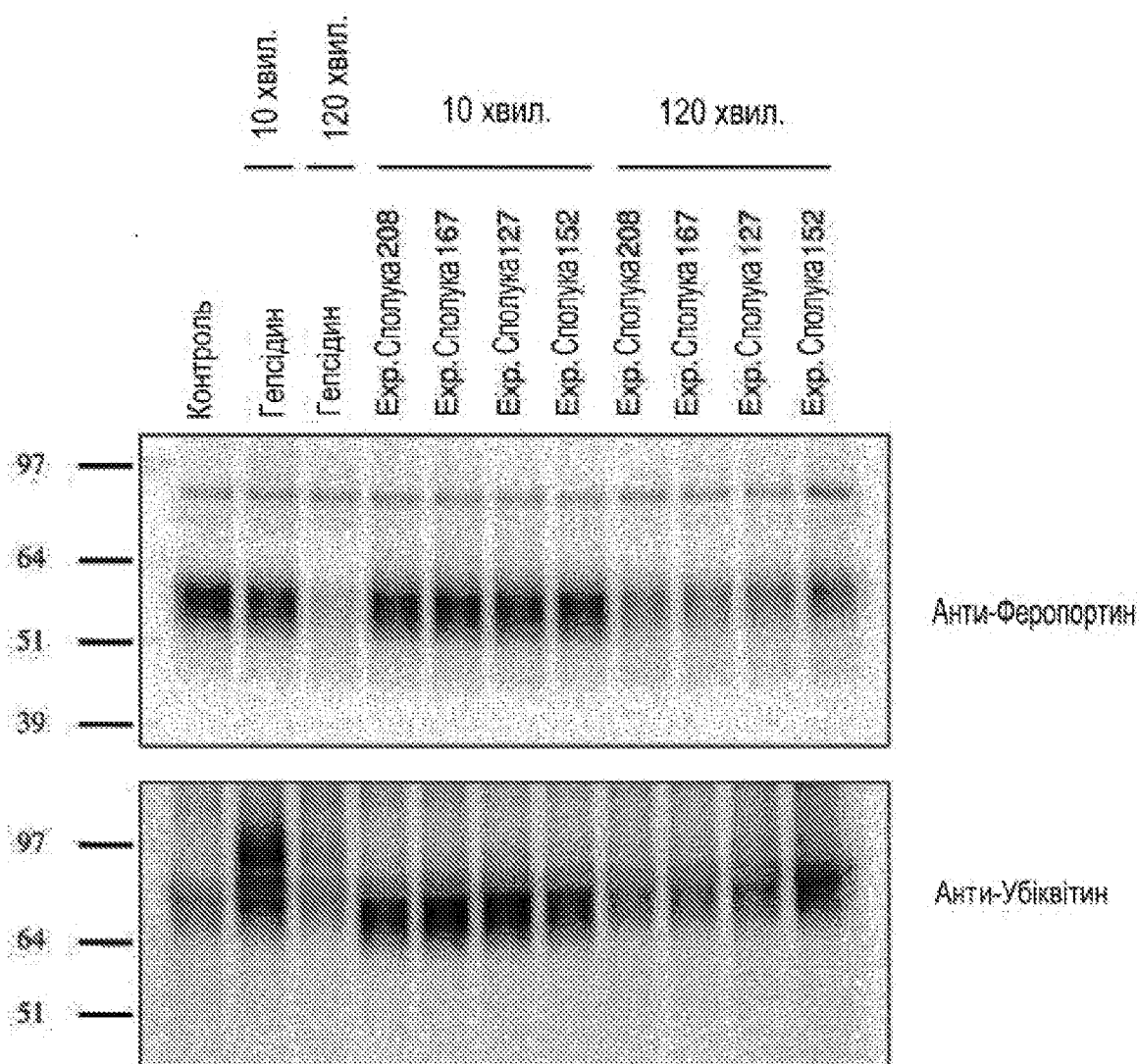
30 21. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її застосовують з метою профілактики і/або лікування утворення радикалів, активних форм кисню (ROS) і окисного стресу; і/або пошкодження серця, печінки та ендокринної системи, спричиненого перенасиченням залізом; і/або запалення, ініційованого надлишком заліза.

35 22. Лікарський засіб, який містить одну або більше сполук за будь-яким з попередніх пунктів, який може додатково містити один або більше фармацевтичних носіїв і/або допоміжних речовин та/або розчинників, та/або щонайменше одну додаткову фармацевтично активну сполуку, яка, переважно, вибрана з діючих речовин для профілактики і лікування перенасичення залізом, таласемії або гемохроматозу, з діючих речовин для профілактики і лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона, і пов'язаних з ними симптомів, і залізо-хелатуючих сполук.

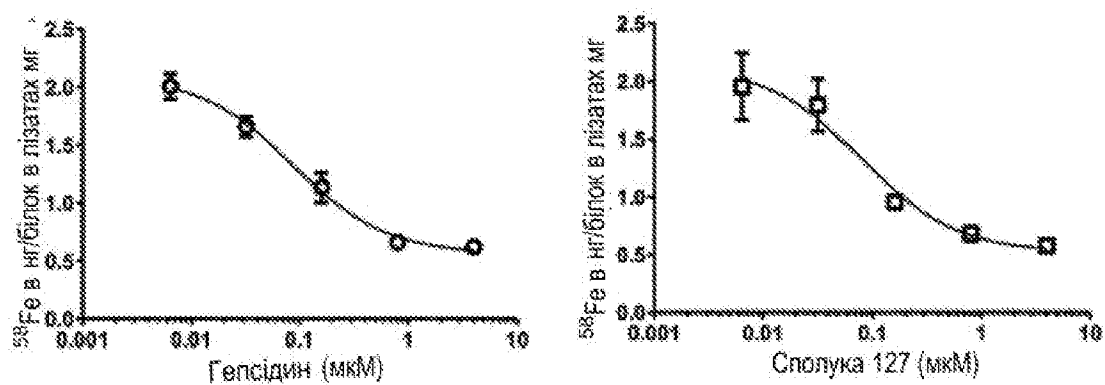
40

23. Лікарський засіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що він має форму композиції для перорального або парентерального введення.

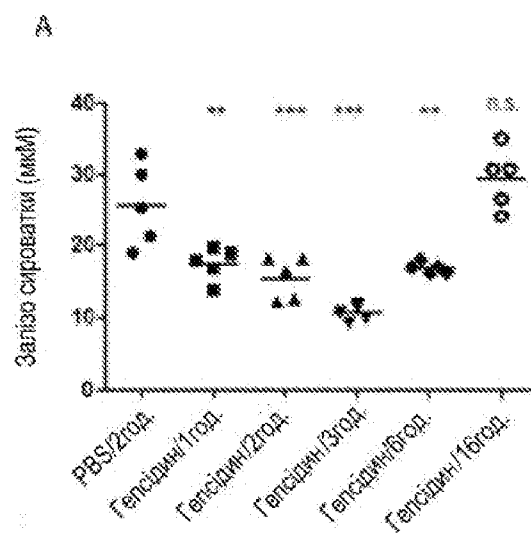
24. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше одну додаткову фармацевтично активну сполуку в композиції для комбінованої терапії, для спільного введення в формі препарату з фіксованим дозуванням або в формі комбінації вільних дозувань відповідних компонентів, і де одна або більше інших фармацевтично активних сполук є, переважно, активними сполуками для зменшення перенасичення залізом, які вибрані з Tmprss6-ASO, хелаторів заліза, куркумину, SSP-004184, деферитрину, деферасироксу, дефероксаміну та/або деферипрону; і/або фармацевтично активні сполуки, які вибрані з антиоксидантів, таких як N-ацетилцистеїн; протидіабетичних засобів, таких як агоністи GLP-1-рецептора; антибіотиків, таких як ванкоміцин (Van) або тобраміцин; лікарських засобів для лікування малярії; протиракових препаратів; протигрибкових засобів; лікарських засобів для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона, включаючи агоністи допаміну, такі як леводопа; протівірусних засобів, таких як інтерферон- α або рибавірин; імуносупресантів, таких як циклоспорин А або похідні циклоспорину А; залізовмісних добавок; вітамінних добавок; стимуляторів вироблення еритроцитів; протизапальних засобів; антитромболітиків; статинів; судинозвужувальних засобів та інотропних сполук.



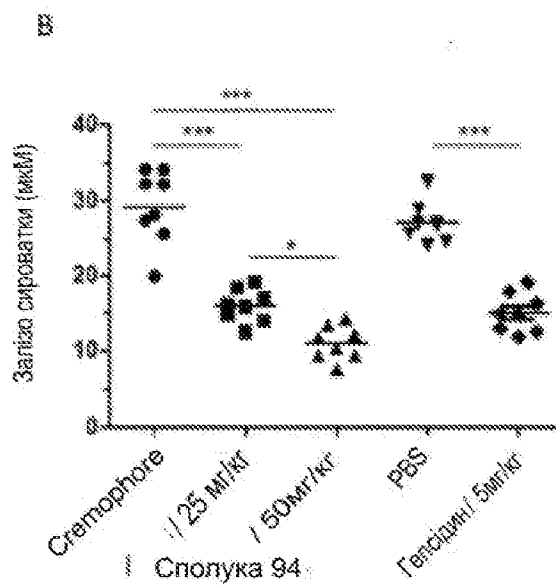
Фіг. 1



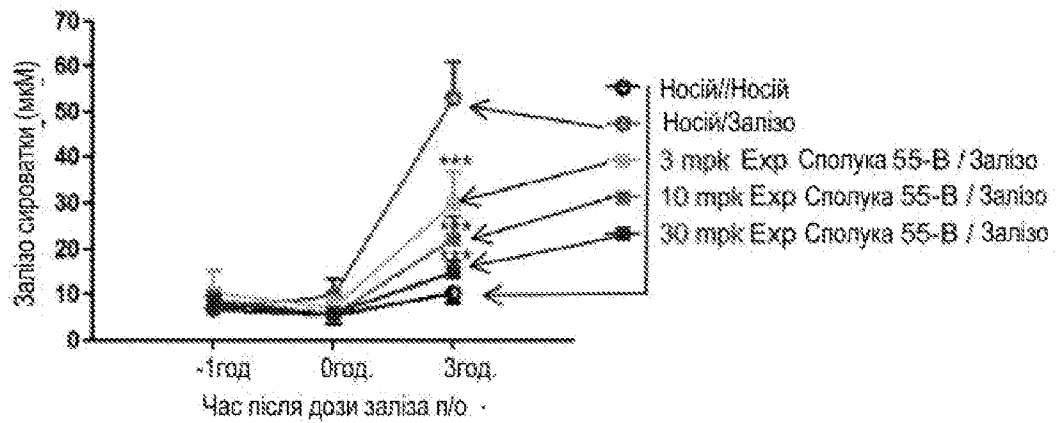
Фіг. 2



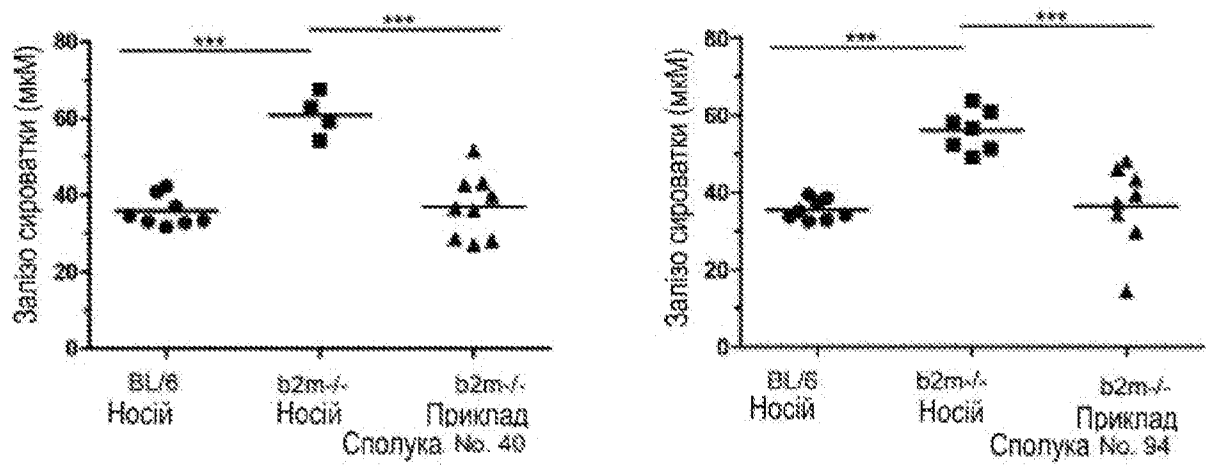
Фіг. 3А



Фіг. 3В



Фіг. 4



Фіг. 5