



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **111982**

(13) **C2**

(51) МПК

C07D 277/66 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/06 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 03863**
(22) Дата подання заявки: **19.04.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **11.07.2016**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/636,602, 61/718,165**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **20.04.2012, 24.10.2012**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **26.08.2014, Бюл.№ 16**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.07.2016, Бюл.№ 13**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2013/037483, 19.04.2013**

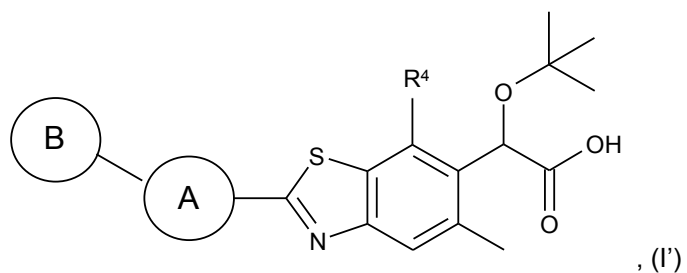
(72) Винахідник(и):
Бабаоглу Керім (US),
Брізгіс Гедімінас (US),
Ча Джейк (US),
Чен Ксіяову (US),
Гуо Хонгйян (CN/US),
Хелкомб Рендл Л. (US),
Хен Сяочунь (CN/US),
Хуанг Річард (CA/US),
Ліу Хонгтао (CN/US),
МакФадден Райан (US),
Мітчелл Майкл Л. (US),
Ці Йінгмей (CN/US),
Ротл Пол А. (US),
Ксу Ліанхонг (US),
Янг Хонг (CN/US)
(73) Власник(и):
ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК.,
333 Lakeside Drive, Foster City, California
94404, United States of America (US)
(74) Представник:
Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2009062288 A1, 22.05.2009
WO 2012145728 A1, 26.10.2012
WO 2012140243 A1, 18.10.2012

(54) ПОХІДНІ БЕНЗОТІАЗОЛ-6-ІЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

(57) Реферат:

Запропоновані сполуки, описані у даній заявці, включаючи сполуки формули I':

UA 111982 C2



та солі зазначених сполук. Також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуки, описані у даній заявці, способи одержання сполук, описаних у даній заявці, проміжні сполуки, придатні для одержання сполук, описаних у даній заявці, та терапевтичні способи лікування ВІЛ-інфекції із застосуванням сполук, описаних у даній заявці.

Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет на основі заявки на патент США № 61/636602, поданої 20 квітня 2012 р., та заявки на патент США № 61/718165, поданої 24 жовтня 2012 р. Зміст кожної із зазначених попередніх заявок включено у дану заявку у всій повноті.

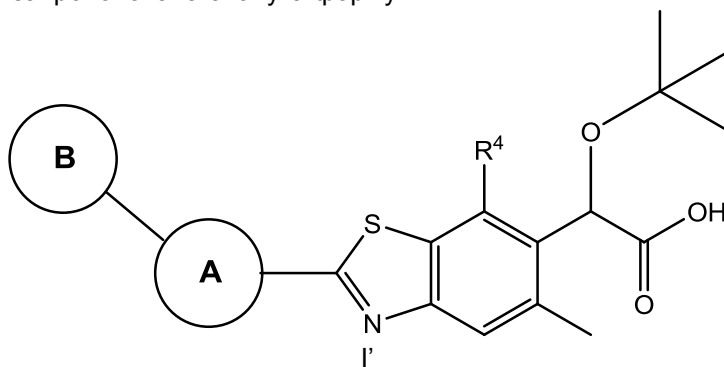
5 Рівень техніки

Інфекція вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та пов'язані з нею захворювання є однією з основних світових проблем охорони здоров'я. Вірус імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) кодує три ферменти, які необхідні для реплікації вірусу: зворотну транскриптазу, протеазу та інтегразу. Хоча лікарські засоби спрямованої дії у відношенні зворотної транскриптази та протеази широко застосовуються та показали свою ефективність, особливо у випадку застосування у комбінації, їх застосовність обмежена токсичністю та розвитком резистентних штамів (Palella, et al N. Engl. J. Med. (1998) 338:853-860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995-1001).

Відповідно, існує потреба у нових агентах, що інгібують реплікацію ВІЛ. Також існує потреба у агентах, дія яких спрямована на інші ділянки життєвого циклу вірусу, включаючи агенти, дія яких спрямована на фермент інтегразу. Також існує потреба у агентах з відповідними рівнями метаболічної стійкості.

Короткий опис винаходу

Запропоновані сполуки та способи для лікування ВІЛ-інфекції. Відповідно, у одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I":



де:

25 R^4 вибраний з арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу або $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, де (C_1-C_6) алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси-групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано- або оксо-групою;

30 А являє собою феніл, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл, де будь-який феніл, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл з А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами; або А та В разом утворюють біциклічний арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл, де біциклічний арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами;

кожен з Z^{1a} незалежно вибраний з галогену, (C_1-C_3) алкілу, (C_2-C_3) алкенілу, (C_2-C_3) алкінілу, (C_1-C_3) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, гетероциклу, $-O(C_1-C_3)$ алкілу, $-O(C_2-C_3)$ алкенілу, $-O(C_2-C_3)$ алкінілу, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл з Z^{1a} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами;

кожен з Z^{1b} незалежно вибраний з галогену, $-CN$, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, гетероарилу, гетероциклу, арил (C_1-C_6) алкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_2-C_6)$ алкенілу, $-O(C_2-C_6)$ алкінілу, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл з Z^{1b} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами; та

кожен з R_a , R_b , R_c або R_d незалежно являє собою Н або (C_1-C_6) алкіл; або сіль зазначеної сполуки.

У одному з варіантів реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку, опису у даній заявці, (наприклад, сполуку формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятну сіль, а також фармацевтично прийнятний носій.

У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІДу або затримки початку розвитку СНІДу або симптомів захворювань СНІД-асоційованого комплексу у ссавця (наприклад, людини), що включає введення сполуки, описаної у даній заявці, (наприклад, сполуки формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю.

У одному з варіантів реалізації запропоновані способи лікування ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, людини), що включають введення сполуки, описаної у даній заявці, (наприклад, сполуки формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю.

У одному з варіантів реалізації запропоновані способи лікування ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, людини), що включають введення ссавцю, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даній заявці, (наприклад, сполуки формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ та комбінацій зазначених сполук.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука, описана у даній заявці, (наприклад, сполука формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікарській терапії (наприклад, для застосування для лікування проліферації вірусу ВІЛ або СНІДу або затримки початку розвитку СНІДу або симптомів захворювань СНІД-асоційованого комплексу у ссавця (наприклад, людини)).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука, описана у даній заявці, (наприклад, сполука формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікарській терапії (наприклад, для застосування для лікування ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, людини)).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука, описана у даній заявці, (наприклад, сполука формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для одержання лікарського засобу для лікування проліферації вірусу ВІЛ або СНІДу або затримки початку розвитку СНІДу або симптомів захворювань СНІД-асоційованого комплексу у ссавця (наприклад, людини).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука, описана у даній заявці, (наприклад, сполука формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні проліферації вірусу ВІЛ або СНІДу або для застосування у терапевтичному лікуванні для затримки початку розвитку СНІДу або симптомів захворювань СНІД-асоційованого комплексу.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука, описана у даній заявці, (наприклад, сполука формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для одержання лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, людини).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука, описана у даній заявці, (наприклад, сполука формули I, I" та т.д.) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, людини).

У одному з варіантів реалізації запропоновані способи та проміжні сполуки, описані у даній заявці, що підходять для застосування для одержання сполук, описаних у даній заявці, або їх солей.

Детальний опис винаходу

Визначення

Якщо не зазначено інше, наступні терміни та фрази, застосовувані у даній заявці, мають наступні значення.

У випадку застосування у даній заявці торгової(их) марки(ок) Заявники незалежно включають торгову назву продукту та активні фармацевтичні інгредієнти торгової назви продукту.

"Алкіл" являє собою вуглеводень, що містить первинні, вторинні або третинні атоми. Наприклад, алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (наприклад, (C₁-C₂₀)алкіл), від 1 до 10 атомів вуглецю (наприклад, (C₁-C₁₀)алкіл), від 1 до 8 атомів вуглецю (наприклад, (C₁-C₈)алкіл) або від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, (C₁-C₆)алкіл). Приклади підходящих

алкільних груп включають, але не обмежуються ними, метил (Me, $-\text{CH}_3$), етил (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-пропіл (n-Pr, н-пропіл, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропіл (i-Pr, ізопропіл, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, ізобутил, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропіл (t-Bu, трет-бутил, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил (н-пентил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гексил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$) та октил ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$). "Алкіл" також має відношення до насичених вуглеводневих радикалів з розгалуженим або прямим ланцюгом, що містить два одновалентних атомів вуглецю вихідного алкану. Наприклад, алкільна група може містити від 1 до 10 атомів вуглецю (наприклад, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10})$ алкіл), від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ алкіл) або від 1 до 3 атомів вуглецю (наприклад, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_3)$ алкіл). Типові алкільні радикали включають, але не обмежуються ними, метилен ($-\text{CH}_2-$), 1,1-етил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-етил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-пропіл ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-пропіл ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-пропіл ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) та т.п.

Термін "галоген-" або "галоген", як його використовують у даній заявці, має відношення до фтор-, хлор-, бром- та йод-.

Термін "галогеналкіл", як його використовують у даній заявці, має відношення до алкілу, описаного у даній заявці, у якому один або більше атомів водню замінені галогенами. Наприклад, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ галогеналкіл являє собою $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ алкіл, у якому один або більше атомів водню замінені галогенами. Зазначений діапазон включає введення одного галогенового замісника у алкільну групу аж до повного галогенування алкільної групи.

Термін "арил", як його використовують у даній заявці, має відношення до одного ароматичного кільця або біциклічних або поліциклічних кільцевих систем. Наприклад, арильна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, від 6 до 14 атомів вуглецю або від 6 до 12 атомів вуглецю. Арил включає фенільний радикал або орто-конденсований біциклічний або поліциклічний радикал, що містить від 9 до 14 атомів, у яких щонайменше одне кільце є ароматичним (наприклад, арил, конденсований з одним або більше арилами або карбоциклами). Такі біциклічні або поліциклічні кільцеві системи можливо заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами по будь-якому фрагменту біциклічної або поліциклічної кільцевої системи. Слід розуміти, що місце приєднання у біциклічному або поліциклічному радикалі, визначеному вище, може знаходитися у будь-якому положенні у кільці, включаючи арильний або карбоциклічний фрагменти кільця. Арильні групи, приведені як приклад, включають, але не обмежуються ними, феніл, інденіл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, антраценіл та т.п.

Термін "арилалкіл" має відношення до алкільного радикалу, описаного у даній заявці, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, замінений арильним радикалом, описаним у даній заявці, (тобто до арилалкільного фрагменту). Алкільна група "арилалкіла" звичайно містить від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто арил $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ алкіл). Арилалкільні групи включають, але не обмежуються ними, бензил, 2-фенілетан-1-іл, 1-фенілпропан-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл та т.п.

Термін "гетероарил", як його використовують у даній заявці, має відношення до одного ароматичного кільця або декількох конденсованих кілець. Термін включає індивідуальні ароматичні кільця, що містять від приблизно 1 до 6 атомів вуглецю та приблизно 1-4 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту та сірки, що знаходяться у кільці. Атоми сірки та азоту також можуть знаходитися у окисненій формі за умови, що кільце є ароматичним. Такі кільця включають, але не обмежуються ними, піридил, піримідиніл, оксазоліл та фурил. Термін також включає кільцеві системи, що складаються з декількох конденсованих кілець, (наприклад, кільцеві системи, що містять 2 або 3 кільця) у яких гетероарильна група, визначена вище, може бути конденсована з одним або більше гетероарилами (наприклад, нафтиридиніл), карбоциклами (наприклад, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл) або арилами (наприклад, індазоліл) з утворенням декількох конденсованих кілець. Такі конденсовані кільця можуть бути заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами у карбоциклічних фрагментах конденсованого кільця. Слід розуміти, що місце приєднання у гетероарильних конденсованих кільцях, визначених вище, може знаходитися у будь-якому положенні у кільці, включаючи

гетероарильний, арильний або карбоциклічний фрагменти кільця. Гетероарили, приведені як приклад, включають, але не обмежуються ними, піридил, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразоліл, тієніл, індоліл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, фурил, оксадіазоліл, тіадіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, індазоліл, хіноксаліл, хіназоліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолініл, бензофураніл, бензімідазоліл, тіанафтеніл, піролопіридиніл та піразолопіридиніл.

Термін "N-гетероарил" має відношення до гетероарилу, що містить у кільцевій системі щонайменше один атом азоту.

Термін "гетероцикліл" або "гетероцикл", як його використовують у даній заявці, має відношення до одного насиченого або частково ненасиченого кільця або декількох конденсованих кілець. Термін включає індивідуальні насичені або частково ненасичені кільця (наприклад, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членні кільця), що містять від приблизно 1 до 6 атомів вуглецю та від приблизно 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту та сірки, що знаходяться у кільці. Кільце може бути заміщене однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами, та атоми сірки та азоту можуть знаходитися у окислених формах. Такі кільця включають, але не обмежуються ними, азетидиніл, тетрагідрофураніл та піперидиніл. Термін також включає конденсовані кільцеві системи (наприклад, кільцеві системи, що містять 2 або 3 кільця), у яких гетероциклічна група (визначена вище) може бути з'єднана по двох суміжних атомах (конденсований гетероцикл) з одним або більше гетероциклами (наприклад, декагідронафтиридиніл), гетероарилами (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтиридиніл), карбоциклами (наприклад, декагідрохіноліл) або арилами. Слід розуміти, що місце приєднання у гетероциклічних конденсованих кільцях, визначених вище, може знаходитися у будь-якому положенні у кільці, включаючи гетероциклічний, гетероарильний, арильний або карбоциклічний фрагменти кільця. Гетероцикли, приведені як приклад, включають, але не обмежуються ними, азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідрофураніл, дигідрооксазоліл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, бензоксазиніл, дигідрооксазоліл, хроманіл, 1,2-дигідропіридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл, тетрагідропіримідиніл-2-он, імідазолідиніл-2-он, піролідиніл-2-он, 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолоніл, 2,5-бензо[d][1,3]діоксоліл та хроманіл-4-он.

Термін "містковий гетероцикл", як його використовують у даній заявці, має відношення до 4, 5, 6, 7 або 8-членного гетероциклу, визначеного у даній заявці, з'єданого по двох несуміжних атомах 4, 5, 6, 7 або 8-членного гетероциклу з одним або більше (наприклад, 1 або 2) 3, 4, 5 або 6-членними гетероциклами або (C_3 - C_7)карбоциклами, визначеними у даній заявці. Такі місткові гетероцикли включають біциклічні та трициклічні кільцеві системи (наприклад, 2-азабіцикло[2.2.1]гептан та 4-азатрицикло[4.3.1.^{3,8}]ундекан).

Термін "спірогетероцикл", як його використовують у даній заявці, має відношення до 3, 4, 5, 6, 7 або 8-членного гетероциклу, визначеного у даній заявці, з'єданого по одному або більше (наприклад, 1 або 2) атомам 3, 4, 5, 6, 7 або 8-членного гетероциклу з одним або більше (наприклад, 1 або 2) 3, 4, 5 або 6-членними гетероциклами або (C_3 - C_7)карбоциклами, визначеними у даній заявці. Такі спірогетероцикли включають біциклічні та трициклічні кільцеві системи (наприклад, 1,4-діоксаспіро[4.5]дек-7-еніл).

Термін "макрогетероцикл", як його використовують у даній заявці, має відношення до насиченого або частково ненасиченого 8, 9, 10, 11 або 12-членного кільця, що містить від приблизно 5 до 11 атомів вуглецю та від приблизно 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту та сірки, що знаходяться у кільці, яке може бути конденсоване по двох суміжних атомах макрогетероциклу з одним або більше (наприклад, 1, 2 або 3) арилами, карбоциклами, гетероарилами або гетероциклами. Макрогетероцикл може бути заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами, та атоми сірки та азоту можуть знаходитися у окислених формах.

Термін "гетероарилалкіл" має відношення до алкільного радикалу, визначеного у даній заявці, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомами вуглецю, замінений гетероарильним радикалом, описаним у даній заявці, (тобто до гетероарилалкільного фрагменту). Алкільна група "гетероарилалкілу" звичайно містить від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто гетероарил(C_1 - C_6)алкіл). Гетероарилалкільні групи включають, але не обмежуються ними, гетероарил- CH_2 -, гетероарил- $CH(CH_3)$ -, гетероарил- CH_2CH_2 -, 2-(гетероарил)етан-1-іл та т.п., де "гетероарильний" фрагмент включає будь-які гетероарильні групи, описані вище. Спеціалісту у даній галузі техніки також зрозуміло, що гетероарильна група може бути приєднана до алкільного фрагменту гетероарилалкілу за допомогою зв'язку вуглець-вуглець або вуглець-гетероатом за умови, що отримувана група є хімічно стійкою. Гетероарилалкіли, приведені як приклад,

включають, але не обмежуються ними, 5-членні гетероарили, що містять атоми сірки, кисню та/або азоту, такі як тіазолілметил, 2-тіазолілетан-1-іл, імідазолілметил, оксазолілметил, тіадіазолілметил та т.п., 6-членні гетероарили, що містять атоми сірки, кисню та/або азоту, такі як піридинілметил, піридізилметил, піримідинілметил, піразинілметил та т.п.

5 Термін "гетероцикліалкіл" має відношення до алкільного радикалу, визначеного у даній заявці, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомами вуглецю, замінений гетероцикліальним радикалом, описаним у даній заявці, (тобто до гетероцикліалкільного фрагменту). Алкільна група "гетероцикліалкілу" звичайно містить від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто гетероцикліалкіл(C_1 - C_6)алкіл). Типові гетероцикліалкільні групи включають, але не обмежуються ними, гетероцикліал- CH_2 -, гетероцикліал- $CH(CH_3)$ -, гетероцикліал- CH_2CH_2 -, 2-(гетероцикліал)етан-1-іл та т.п., де "гетероцикліальний" фрагмент включає будь-які гетероцикліальні групи, описані вище. Спеціалісту у даній галузі техніки також зрозуміло, що гетероцикліальна група може бути приєднана до алкільного фрагменту гетероцикліалкілу за допомогою зв'язку вуглець-вуглець або вуглець-гетероатом за умови, що отримувана група є хімічно стійкою. Гетероцикліалкіли, 10 приведені як приклад, включають, але не обмежуються ними, 5-членні гетероцикли, що містять атоми сірки, кисню та/або азоту, такі як тетрагідрофуранілметил, піролідінілметил та т.п., 6-членні гетероцикли, що містять атоми сірки, кисню та/або азоту, такі як піперидинілметил, піперазинілметил, морфолінілметил та т.п.

Термін "карбоцикл" або "карбоцикліл" має відношення до насиченого (тобто 20 циклоалкільного) або частково ненасиченого (наприклад, циклоалкенільного, циклоалкадієнільного та т.п.) кільця, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю, що являє собою моноцикл або фрагмент поліциклічної кільцевої системи. У одному з варіантів реалізації карбоцикл являє собою моноцикл, що містить 3-6 кільцевих атомів вуглецю (тобто (C_3 - C_6)карбоцикл). Карбоцикли включають поліциклічні карбоцикли, що містять від 7 до 12 атомів вуглецю у випадку біциклу та до приблизно 20 атомів вуглецю у випадку поліциклу, за умови, 25 що найбільше кільце поліциклічного карбоциклу містить 7 атомів вуглецю. Термін "спіробіциклічний карбоцикл" має відношення до карбоциклічної біциклічної кільцевої системи, у якій кільця біциклічної кільцевої системи з'єднані по одному атому вуглецю (наприклад, спіропентан, спіро[4,5]декан, спіро[4.5]декан та т.п.). Термін "конденсований біциклічний карбоцикл" має відношення до карбоциклічної біциклічної кільцевої системи, у якій кільця біциклічної кільцевої системи з'єднані по двом суміжним атомам вуглецю, наприклад, до біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] системи, або у якій 9 або 10 кільцевих атомів утворюють біцикло [5,6] або [6,6] систему (наприклад, декагідронафталін, норсабінан, норкаран). Термін "біциклічний містковий карбоцикл" має відношення до карбоциклічної біциклічної кільцевої системи, у якій 35 кільця біциклічної кільцевої системи з'єднані по двом несуміжним атомам вуглецю (наприклад, норборнан, біцикло[2.2.2]октан та т.п.). "Карбоцикл" або "карбоцикліл" може бути додатково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами. Необмежуючі приклади моноциклічних карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл та 1-циклогекс-3-еніл.

Термін "галогенкарбоцикл", як його використовують у даній заявці, має відношення до карбоциклу, визначеного у даній заявці, у якому один або більше атомів водню замінені галогенами. Наприклад, (C_3 - C_7)галогенкарбоцикл являє собою (C_3 - C_7)карбоцикл, у якому один або більше атомів водню замінені галогенами. Зазначений діапазон включає введення одного галогенового замісника у алкільну групу аж до повного галогенування алкільної групи.

Термін "макрокарбоцикл", як його використовують у даній заявці, має відношення до насиченого або частково ненасиченого 8, 9, 10, 11 або 12-членного кільця, що містить від 8 до 12 атомів вуглецю, яке може бути конденсоване за двома суміжним атомам макрокарбоциклу з одним або більше (наприклад, 1, 2 або 3) арилами, карбоциклами, гетероарилами або гетероциклами. Макрокарбоцикл може бути заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами.

Термін "карбоцикліалкіл" має відношення до алкільного радикалу, визначеного у даній заявці, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомами вуглецю, замінений карбоцикліальним радикалом, описаним у даній заявці, (тобто до карбоцикліалкільного фрагменту). Алкільна група "карбоцикліалкілу" звичайно містить від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто карбоцикліалкіл(C_1 - C_6)алкіл). Типові карбоцикліалкільні групи включають, але не обмежуються ними, карбоцикліал- CH_2 -, карбоцикліал- $CH(CH_3)$ -, карбоцикліал- CH_2CH_2 -, 2-(карбоцикліал)етан-1-іл та т.п., де "карбоцикліальний" фрагмент включає будь-які карбоцикліальні групи, описані вище.

Слід розуміти, що, якщо група є заміщеною, наприклад, при описі фразою «(C_1 - C_6)алкіл, 60 індивідуально або як фрагмент групи, можливо заміщений", дана фраза означає, що (C_1 -

С₆)алкільна група може бути заміщеною, коли являє собою як індивідуальну групу, так і «(С₁-С₆)алкільний" фрагмент більшої групи, такий як, наприклад, арил(С₁-С₆)алкільна або -(С₁-С₆)алкіль-SO₂-(С₁-С₆)алкіль-(С₃-С₇)циклічна група. Аналогічно, інші групи (наприклад, (С₁-С₆)алкеніл, (С₁-С₆)алкініл, арил, гетероарил, гетероцикл та т.п.) також можуть бути заміщеними "індивідуально або як фрагмент групи".

Слід розуміти, що конкретні групи формули I, які з'єднані з двома хімічними групами, можуть бути зорієнтовані у будь-якому напрямку. Таким чином, для X групи формули I (наприклад, О, -С(О)-, -С(О)О-, -S-, -S(О)-, -SO₂-, -(С₁-С₆)алкільО-, -(С₁-С₆)алкільС(О)-, -(С₁-С₆)алкільС(О)О-, -(С₁-С₆)алкільS-, -(С₁-С₆)алкільS(О)- та -(С₁-С₆)алкільSO₂-) конкретні X, що є не симетричними, можуть бути зорієнтовані у будь-якому напрямку. Наприклад, група -С(О)О-, може бути зорієнтована, як у вигляді -С(О)О-, так і у вигляді -ОС(О)- групи, відносно груп, з якими вона з'єднана.

Слід розуміти, що атоми азоту, які містяться у сполучі формули I або формули I", можуть знаходитися у окисленій формі. Наприклад, G¹ або G² атоми азоту триазольного фрагменту формули I можуть являти собою N-оксида. Відповідно, даний винахід включає сполуку формули I або формули I" (визначені у короткому описі винаходу), а також її сіль або N-оксид.

Спеціалісту у даній галузі техніки зрозуміло, що замісники та інші фрагменти сполук, описаних у даній заявці, слід вибирати таким чином, щоб забезпечити одержання сполуки, яка є достатньо стійкою для фармацевтичного застосування, що підходить для одержання у формі прийнятно стійкої фармацевтичної композиції. Сполуки, описані у даній заявці, які характеризуються такою стійкістю, включені у обсяг даного винаходу.

Визначення "приблизно", як його використовують у поєднанні із зазначенням кількості, включає зазначене значення та має значення, що визначається контекстом, (наприклад, включає похибку вимірювання конкретної кількості).

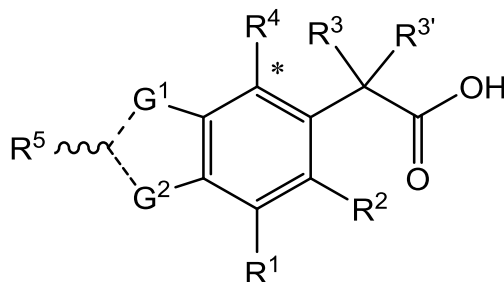
Термін "хіральний" має відношення до молекул, які не суміщаються зі своїм дзеркальним відбиттям, тоді як термін "ахіральний" має відношення до молекул, які суміщаються зі своїм дзеркальним відбиттям.

Термін "стереоізомери" має відношення до сполук, що мають однаковий хімічний склад, але відрізняються просторовим розташуванням атомів або груп.

Термін "діастереомер" має відношення до стереоізомеру з двома або більше центрами або осями хіральності, молекули якого не є дзеркальними відбиттями одна іншої. Діастереомери звичайно мають різні фізичні властивості, наприклад, температуру плавлення, температуру кипіння, спектральні властивості та реакційну здатність. Суміші діастереомерів можна розділяти за допомогою високоефективних аналітичних способів, таких як електрофорез та хроматографія.

Термін "енантіомери" має відношення до двох стереоізомерів сполуки, що не є дзеркальним відбиттям один іншого.

Деякі сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у вигляді атропоізомерів. Наприклад, було встановлено, що атропоізомери існують для деяких замісників у R⁴ положенні сполук відповідно до даного винаходу (наприклад, сполук формул I, I" та споріднених формул, описаних у даній заявці), відміченому зірочкою у формулі, представленій нижче.

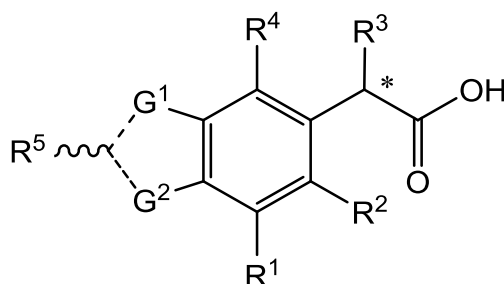


Хіральність, що є результатом наявності атропоізомерів для положення, відміченого зірочкою, є особливістю деяких сполук відповідно до даного винаходу. Отже, даний винахід включає всі атропоізомери сполук відповідно до даного винаходу, у тому числі суміші атропоізомерів, а також суміші з переважним вмістом одного з атропоізомерів та індивідуальні атропоізомери, які мають придатні для застосування властивості, описані у даній заявці.

У одному з варіантів реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять більше 50 % одного з атропоізомерів для R⁴ замісника в положенні, відміченому зірочкою. У одному з варіантів реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 60 % одного з атропоізомерів для R⁴ замісника в положенні, відміченому зірочкою. У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 70 % одного з атропоізомерів для

R^4 замісника в положенні, відміченому зірочкою. У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 80 % одного з атропоізомерів для R^4 замісника в положенні, відміченому зірочкою. У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 90 % одного з атропоізомерів для R^4 замісника в положенні, відміченому зірочкою. У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 95 % одного з атропоізомерів для R^4 замісника в положенні, відміченому зірочкою. У одному з варіантів реалізації R^4 замісник при атомі вуглецю, відміченому зірочкою, як показано вище для сполуки відповідно до даного винаходу (наприклад, сполук формули I або формули I'), утворює (R)-стереоізомер. У іншому варіанті реалізації R^4 замісник при атомі вуглецю, відміченому зірочкою, як показано вище для сполуки відповідно до даного винаходу (наприклад, сполук формули I або формули I'), утворює (S)-стереоізомер.

Для деяких сполук відповідно до даного винаходу стереохімія з'єднаного з R^3 замісником атому вуглецю сполук відповідно до даного винаходу (наприклад, сполук формули I або формули I'), відміченого зірочкою на формулі, представлений нижче, являє собою інший аспект даного винаходу.



У одному з варіантів реалізації стереохімія атому вуглецю, відміченого зірочкою, як показано вище для формули сполуки відповідно до даного винаходу, утворює (S)-стереоізомер. У іншому варіанті реалізації стереохімія атому вуглецю, відміченого зірочкою, як показано вище для формули сполуки відповідно до даного винаходу, утворює (R)-стереоізомер.

У одному з варіантів реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять більше 50 % одного зі стереоізомерів для атому вуглецю у положенні, відміченому зірочкою. У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 60 % одного зі стереоізомерів для атому вуглецю у положенні, відміченому зірочкою. У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 70 % одного зі стереоізомерів для атому вуглецю у положенні, відміченому зірочкою. У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 80 % одного зі стереоізомерів для атому вуглецю у положенні, відміченому зірочкою. У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 90 % одного зі стереоізомерів для атому вуглецю у положенні, відміченому зірочкою. У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу містять щонайменше 95 % одного зі стереоізомерів для атому вуглецю у положенні, відміченому зірочкою.

Слід розуміти, що для сполук, описаних у даній заявці, якщо зв'язок зображений не стереохімічним чином (наприклад, плаский), атом, до якого вона прикріплена, включає всі стереохімічні варіанти. Також слід розуміти, що якщо зв'язок зображена стереохімічним чином (наприклад, жирна, жирний клин, пунктирна або штриховий клин), атом, до якого вона прикріплена, має зазначену стереохімію, якщо не зазначено інше.

Термін "лікування" або "лікувати" у тому ступені, у якому він має відношення до захворювання або стану, включає попередження виникнення захворювання або стану, та/або інгібування захворювання або стану, та/або усунення захворювання або стану, та/або полегшення одного або більше симптомів захворювання або стану.

Сtereoхімічні визначення та умовні позначення, застосовувані у даній заявці, у цілому відповідають приведеним у S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; та Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Багато органічних сполук існують у оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки префікси (D та L) або (R та S) застосовують для позначення абсолютної конфігурації молекули відносно її хірального(их) центру(ів). Префікси d та l або (+) та (-) застосовують для позначення знаку обертання плоскополяризованого світла сполукою, де (-) або l означає, що сполука є лівообертальною. Сполука з префіксом (+) або d є правообертальною. Для конкретної хімічної структури такі стереоізомери є ідентичними за

виключенням того, що вони є дзеркальними відбиттями один іншого. Конкретний стереоізомер також може називатися енантіомером, а суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. 50:50 суміш енантіомерів називають рацемічною сумішшю або рацематом, яка може бути результатом відсутності стереоселективності або стереоспецифічності хімічної реакції або процесу. Терміни "рацемічна суміш" та "рацемат" відносяться до еквімолярної суміші двох енантіомерів, що не має оптичної активності.

Захисні групи

У контексті даного опису захисні групи включають фрагменти проліків та хімічні захисні групи.

Термін "захисна група" має відношення до фрагменту сполуки, який захищає або змінює властивості функціональної групи або властивості сполуки у цілому. Хімічні захисні групи та способи введення/зняття захисту добре відомі у даній галузі техніки. Див., наприклад, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Захисні групи часто застосовують для захисту реакційної здатності деяких функціональних груп, для сприяння ефективності цільових хімічних реакцій, наприклад, утворення та розриву хімічних зв'язків впорядкованим та запланованим способом. Введення захисту функціональних груп сполуки змінює інші фізичні властивості, окрім реакційної здатності захищеної функціональної групи, такі як полярність, ліпофільність (гідрофобність) та інші властивості, які можуть бути виміряні за допомогою стандартного аналітичного обладнання. Хімічно захищені проміжні сполуки можуть бути біологічно активними або неактивними.

Захищені сполуки також можуть демонструвати змінені, та у деяких випадках оптимізовані, властивості *in vitro* та *in vivo*, такі як проходження через клітинні мембрани та стійкість до ферментативного розкладу або секвестрації. Захищені сполуки з терапевтичними ефектами можуть називатися проліками. Іншою функцією захисних груп є перетворення вихідного лікарського засобу у проліки, після чого вихідний лікарський засіб вивільнюється у результаті перетворення проліків *in vivo*. Оскільки активні проліки можуть бути абсорбовані більш ефективно у порівнянні з вихідними ліками, проліки можуть мати більшу ефективність *in vivo* у порівнянні з вихідними ліками. Захисні групи видаляють *in vitro* у випадку хімічних проміжних сполук або *in vivo* у випадку проліків. У випадку хімічних проміжних сполук не особливо важливо, щоб отримувані у результаті зняття захисту сполуки, наприклад, спирти, були фізіологічно прийнятними, хоча, у цілому, більше бажано, щоб продукти були фармакологічно нешкідливими.

Захисні групи є доступними, загальновідомими та широко застосовуваними, крім того їх можна застосовувати для попередження побічних реакцій з участі захищеної групи у процесі синтезу, тобто процедур або способів одержання сполук відповідно до даного винаходу. В основному, рішення про те, у які групи вводити захист та у який момент часу, а також про природу хімічної захисної групи "ЗГ", залежить від хімізму реакції, проти якої вводиться захист (наприклад, кислотні, лужні, окислені, відновні або інші умови), та від передбачуваної схеми синтезу. Захисні групи не повинні бути, та, як правило, не є, однаковими, якщо у сполуку вводять декілька захисних груп. У цілому, захисні групи застосовують для захисту функціональних груп, таких як карбоксильні, гідроксильні, тіо- або аміногрупи, та для попередження побічних реакцій або для іншого способу покращення ефективності синтезу. Порядок зняття захисту з одержанням вільних груп залежить від передбачуваної схеми синтезу та виникаючих умов реакції та може відбуватися у будь-якому порядку, визначеному спеціалістом.

Можуть бути захищені різні функціональні групи сполук відповідно до даного винаходу. Наприклад, захисні групи для –ОН груп (у гідроксильних групах, карбонових кислотах, фосфонових кислотах або інших функціональних групах) включають "групи, що утворюють прості або складні ефіри". Групи, що утворюють прості або складні ефіри, здатні виступати як хімічні захисні групи у схемах синтезу, описаних у даній заявці. Тим не менше, спеціалістам у даній галузі техніки зрозуміло, що деякі групи для захисту гідроксильних або тіогруп не є групами, що утворюють прості або складні ефіри, та включають амід, описані нижче.

Велика кількість груп для захисту гідроксигруп та груп, що утворюють амід, а також відповідних хімічних реакцій розщеплення приведена у *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Див., також Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), зміст якого включено у дану заявку у всій повноті шляхом посилання. Зокрема, Розділ 1, Захисні групи: Огляд, сторінки 1-20, Розділ 2, Групи для захисту гідроксигруп, сторінки 21-94, Розділ 3, Групи для захисту діолів, сторінки 95-117, Розділ 4, Групи для захисту карбоксильних груп, сторінки 118-154, Розділ 5, Групи для захисту карбонільних груп, сторінки 155-184. Приклади

захисних груп для карбонових кислот, фосфонових кислот, фосфонатів та сульфонових кислот, а також інших захисних груп для кислот див. у Greene.

Стереоізомери

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть мати хіральні центри, наприклад, хіральні атоми вуглецю або фосфору. Таким чином, сполуки відповідно до даного винаходу включають рацемічні суміші всіх стереоізомерів, у тому числі енантіомерів, діастереомерів та атропоізомерів. Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу включають суміші, з переважним вмістом одного з ізомерів, або розділені оптичні ізомери, що утворюються будь-яким або всіма асиметричними хіральними атомами. Іншими словами, хіральні центри, очевидні з фігур, забезпечують наявність хіральних ізомерів або рацемічних сумішей. Рацемічні та діастереомерні суміші, а також індивідуальні оптичні ізомери, виділені або отримані таким чином, щоб, по суті, не містити своїх енантіомерних або діастереомерних ізомерів, включені у обсяг даного винаходу. Рацемічні суміші можуть бути розділені на індивідуальні, по суті, оптично чисті ізомери за допомогою добре відомих способів, таких як, наприклад, розділення діастереомерних солей, утворених оптично активними добавками, наприклад, кислотами або основами, з наступним зворотним перетворенням у оптично активні сполуки. У більшості випадків цільовий оптичний ізомер отримують за допомогою стереоспецифічних реакцій із застосуванням відповідного стереоізомеру цільового вихідного матеріалу.

Сполуки, описані у даній заявці, у деяких випадках також можуть існувати у вигляді таутомерних ізомерів. Хоча може бути зображена тільки одна делокалізована резонансна структура, у обсяг даного винаходу включені всі такі форми. Наприклад, ен-амін таутомери можуть існувати для пурину, піримідину, імідазолу, гуанідину, амідину та тетразолу, та у обсяг даного винаходу включені всі їх можливі таутомерні форми.

Солі та гідрати

Приклади фармацевтично прийнятних солей сполук, описаних у даній заявці, включають солі, отримані з відповідної основи, такі як солі лужних металів (наприклад, натрію), лужноземельних металів (наприклад, магнію), амонію та NX_4^+ (де X являє собою C_1 – C_4 алкіл). Фармацевтично прийнятні солі з атомом азоту або аміногрупою включають, наприклад, солі органічних карбонових кислот, таких як оцтова, бензойна, молочна, фумарова, винна, малеїнова, малоновна, яблучна, ізетінова, лактобіонова та бурштинова кислоти; органічних сульфокислот, таких як метансульфокислота, етансульфокислота, бензолсульфокислота та п-толуолсульфокислота; та неорганічних кислот, таких як соляна, бромистоводнева, сірчана, фосфорна та сульфамінова кислоти. Фармацевтично прийнятні солі сполуки з гідроксильною групою включають комбінацію аніону зазначеної сполуки з підходящим катіоном, таким як Na^+ та NX_4^+ (де кожен з X незалежно вибраний з H або C_1 – C_4 алкільної групи).

Для терапевтичного застосування солі активних інгредієнтів сполук, описаних у даній заявці, як правило, повинні бути фармацевтично прийнятними, тобто вони повинні являти собою солі, отримані з фізіологічно прийнятною кислотою або основою. Тим не менше, солі кислоти або основ, що не є фармацевтично прийнятними, також знаходять застосування, наприклад, при одержанні або очищенні сполук, описаних у даній заявці. Всі солі, як отримані з фармацевтично прийнятною солі або основою, так і ні, включені у обсяг даного винаходу.

Солі металів можуть бути отримані шляхом взаємодії гідроксиду металу зі сполукою, описаною у даній заявці. Приклади солей металів, які можуть бути отримані даним способом, являють собою солі, що містять Li^+ , Na^+ та K^+ . Менш розчинна сіль металу може бути осаджена з розчину більш розчинної солі шляхом додавання підходящої сполуки металу.

Крім того, солі можуть бути отримані шляхом реакції приєднання деяких органічних або неорганічних кислот, наприклад, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 або органічних сульфокислот, до основних центрів, таких як аміни. Нарешті, слід розуміти, що композиції відповідно до даного винаходу містять сполуки, описані у даній заявці, у їх неіонізованих, а також цвіттер-іонних формах та у комбінаціях з водою у формі гідратів. У одному з варіантів реалізації гідрати включають сполуку, описану у даній заявці, зі стехіометричними кількостями води.

У конкретних варіантах реалізації запропоновані солі сполук, описаних у даній заявці, з однією або більше амінокислотами. Підходять будь-які природні амінокислоти або амінокислоти, що не зустрічаються у природі, особливо амінокислоти, що не зустрічаються у природі, є компонентами білків, хоча амінокислоти звичайно являють собою амінокислоти, що містять бічні ланцюги з основними або кислотними групами, наприклад, лізин, аргінін або глутамінову кислоту, або нейтральні групи, такі як гліцин, серін, треонін, аланін, ізолейцин або лейцин.

Ізотопи

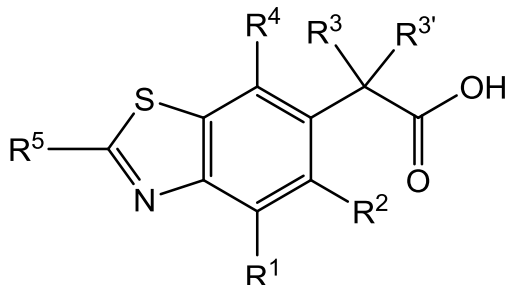
Спеціалісту у даній галузі техніки зрозуміло, що у даний винахід також включені будь-які

заявлені сполуки, будь-які або всі атоми яких можуть бути збагачені у порівнянні з природними ізотопними співвідношеннями одним або більше ізотопами, включаючи, але не обмежуючись ним, дейтерій (^2H або D). Як необмежуючий приклад $-\text{CH}_3$ група може бути замінена $-\text{CD}_3$.

- 5 Конкретні значення, перераховані нижче для радикалів, замісників та діапазонів у варіантах реалізації даного винаходу, наведені виключно для ілюстративних цілей; вони не виключають інші певні значення або інші значення у межах певних діапазонів для радикалів та замісників.

Сполуки формули I

Конкретна група сполук формули I являє собою сполуки формули Ia:

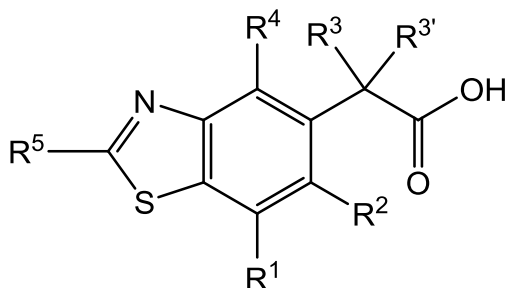


10

Ia

або їх солі.

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки формули Ib:

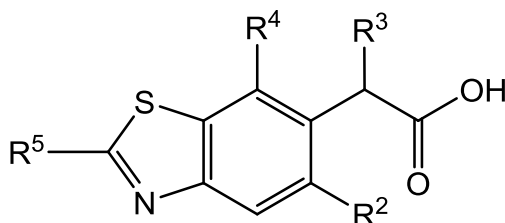


Ib

15

або їх солі.

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки формули Ic:

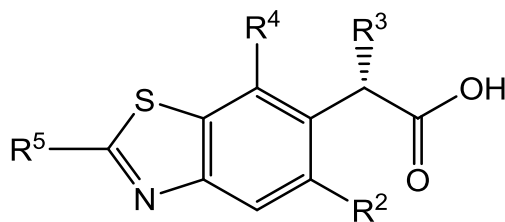


Ic

де R³ являє собою $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, або їх солі.

20

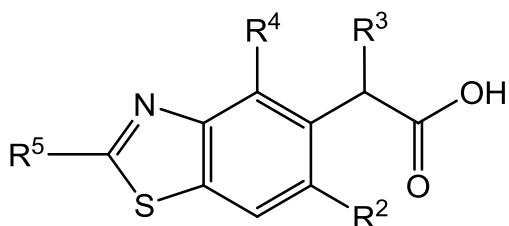
Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки формули Ic':



Ic'

де R³ являє собою $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, або їх солі.

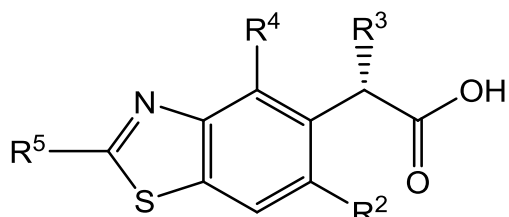
Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки формули Id:



Id

де R^3 являє собою $-O(C_1-C_6)$ алкіл, або їх солі.

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки формули Id'':

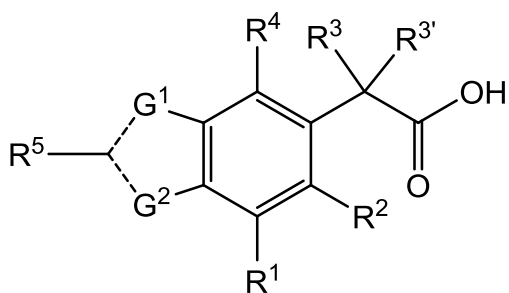


5

Id''

де R^3 являє собою $-O(C_1-C_6)$ алкіл, або їх солі.

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки формули Ie:



Ie

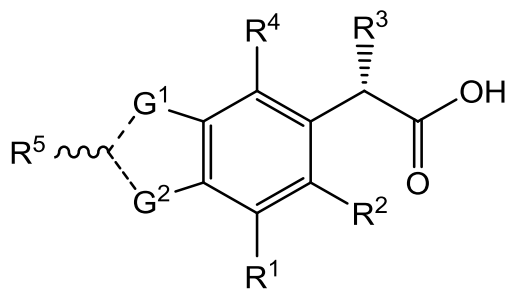
10

де:

G^1 являє собою S; G^2 являє собою N; пунктирний зв'язок, з'єднаний з G^1 , являє собою простий зв'язок та пунктирний зв'язок, з'єднаний з G^2 , являє собою подвійний зв'язок; або

15 G^1 являє собою N; G^2 являє собою S; пунктирний зв'язок, з'єднаний з G^1 , являє собою подвійний зв'язок та пунктирний зв'язок, з'єднаний з G^2 , являє собою простий зв'язок; або солі зазначених сполук.

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки формули If:



If

20

або їх солі.

Конкретні варіанти реалізації даного винаходу (наприклад, варіанти реалізації) та конкретні значення, перераховані нижче, являють собою варіанти реалізації та значення для сполук формули I, включаючи всі сполуки підформули формули I (наприклад, сполуки формул Ia, Ib, Ic, Ic'', Id, Id'', Ie, If, Ia100-Ia145 та т.п.), та для сполук формул I'' та підформул I' (наприклад,

формули Ia"). Слід розуміти, що два або більше значення, перераховані нижче у даній заявці, можуть бути об'єднані одне з іншим.

Конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких щонайменше один з R^1 , R^2 , R^3 , R^{3*} та R^4 вибрані з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{3b*} або R^{4b} .

5 Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких щонайменше два з R^1 , R^2 , R^3 , R^{3*} та R^4 вибрані з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{3b*} або R^{4b} .

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких щонайменше три з R^1 , R^2 , R^3 , R^{3*} та R^4 вибрані з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{3b*} або R^{4b} .

10 Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких щонайменше чотири з R^1 , R^2 , R^3 , R^{3*} та R^4 вибрані з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{3b*} або R^{4b} .

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких всі п'ять з R^1 , R^2 , R^3 , R^{3*} та R^4 вибрані з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{3b*} або R^{4b} .

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^1 , R^2 , R^3 , R^{3*} та R^4 являють собою R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{3b*} та R^{4b} .

15 Конкретне значення для R^1 являє собою H.

Інше конкретне значення для R^1 являє собою H або галоген.

Інше конкретне значення для R^1 являє собою H або F.

Конкретне значення для R^{3*} являє собою H.

Конкретне значення для R^3 являє собою R^{3b} .

20 Конкретне значення для R^{3b} являє собою $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{феніл})$.

Інше конкретне значення для R^{3b} являє собою $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілOH}$ або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{\text{C}_d}$.

Інше конкретне значення для R^3 являє собою R^{3a} .

25 Конкретне значення для R^{3a} являє собою $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкеніл}$ або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$, де будь-який з $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$ або $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкенілу}$ R^{3a} може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$, галогену, оксо- або $-\text{CN}$.

Інше конкретне значення для R^{3a} являє собою $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Конкретне значення для R^{3*} являє собою R^{3b*} .

30 Конкретне значення для R^{3b*} являє собою $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$ або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$.

Конкретне значення для R^{3*} являє собою R^{3a*} .

Конкретне значення для R^{3a*} являє собою H.

35 Конкретне значення для R^3 являє собою $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкеніл}$ або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$, де будь-який з $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$ або $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкенілу}$ R^{3a} може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$, галогену, оксо- або $-\text{CN}$.

Інше конкретне значення для R^3 являє собою $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкеніл}$ або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$, де $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкеніл}$ або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$ є розгалуженим.

Конкретне значення для R^3 являє собою $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

40 Конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^{3b} та R^{3b*} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{карбоцикл}$ або гетероцикл; де $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{карбоцикл}$ або гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами.

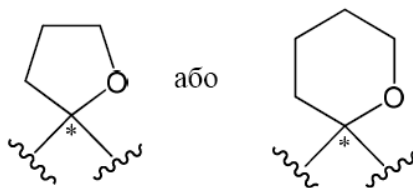
45 Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^{3b} та R^{3b*} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{карбоцикл}$ або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл; де $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{карбоцикл}$ або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами.

50 Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^{3b} та R^{3b*} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $(\text{C}_4-\text{C}_6)\text{карбоцикл}$ або 5- або 6-членний гетероцикл; де $(\text{C}_4-\text{C}_6)\text{карбоцикл}$ або 5- або 6-членний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами.

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^{3b} та R^{3b*} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероцикл; де 5- або 6-членний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами.

55 Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^{3b} та R^{3b*} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють тетрагідропіран або тетрагідрофуран, може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами.

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^{3b} та R^{3b*} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють:

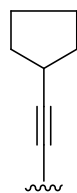


кожен з яких може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами; та де «*» означає місце приєднання до атому вуглецю сполуки формули I.

Конкретне значення для R^4 являє собою R^{4b} .

- 5 Конкретне значення для R^{4b} являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл, де кожен з (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу або (C_2-C_6) алкінілу може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами.

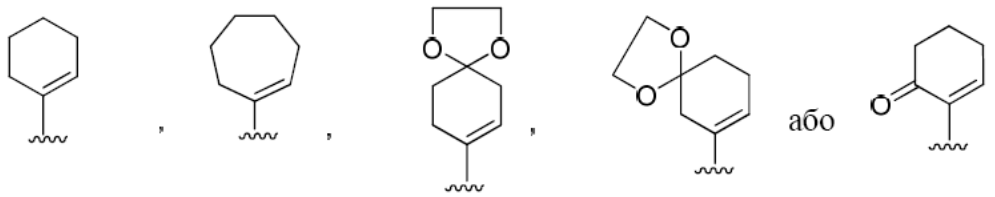
Інше конкретне значення для R^{4b} являє собою:



- 10 може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами.

Інше конкретне значення для R^{4b} являє собою (C_3-C_7) карбоцикл; де (C_3-C_7) карбоцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами; або де дві Z^1 групи разом з атомом або атомами, до яких вони приєднані, необов'язково утворюють (C_3-C_6) карбоцикл або 5- або 6-членний гетероцикл.

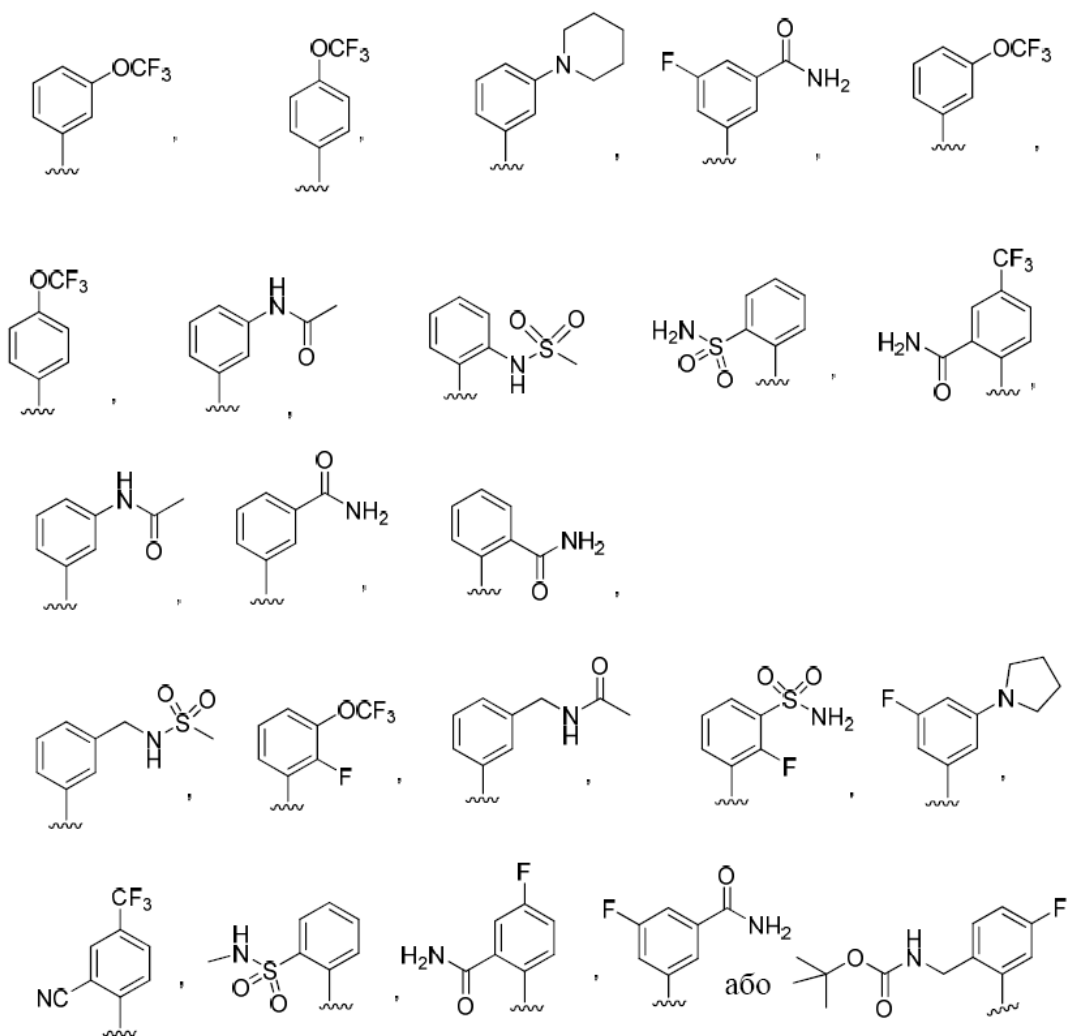
- 15 Інше конкретне значення для R^{4b} являє собою:



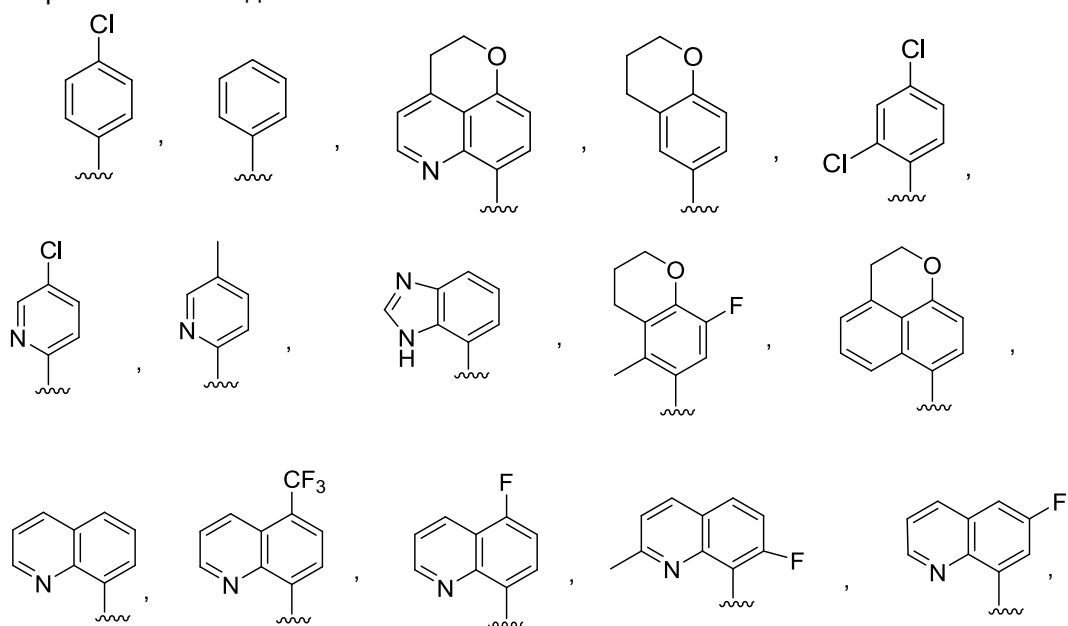
кожен з яких може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами.

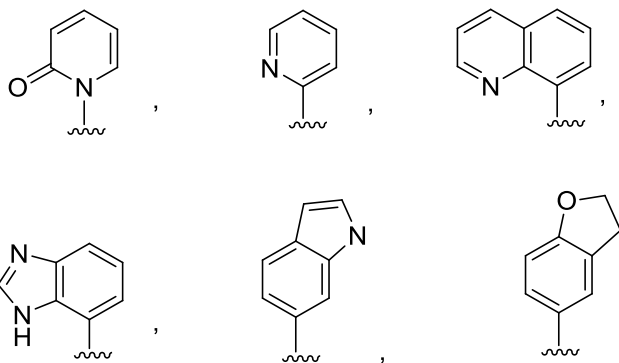
Інше конкретне значення для R^{4b} являє собою арил, гетероцикл або гетероарил; де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарила незалежно заміщений однією або більше Z^7 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами.

- 20 Інше конкретне значення для R^{4b} являє собою:

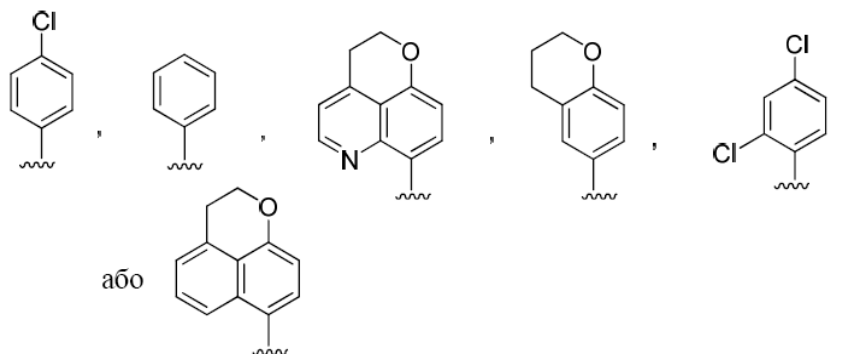


Інше конкретне значення для R^4 являє собою R^{4a} .
Конкретне значення для R^{4a} являє собою:

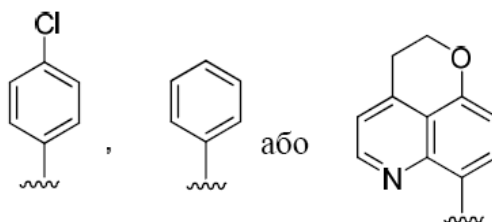




Інше конкретне значення для R^{4a} являє собою:



Інше конкретне значення для R^{4a} являє собою:



5

Конкретне значення для R^4 вибрано з:

а) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, -ОН, -O (C_1-C_6) алкілу, -SH, -S (C_1-C_6) алкілу, -NH₂, -NH (C_1-C_6) алкілу або -N $((C_1-C_6)$ алкіл)₂, де (C_1-C_6) алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси- групою, -O (C_1-C_6) алкілом, ціано- або оксо- групою; та

б) арилу, гетероарилу, спіро-, конденсованого або місткового гетероциклу; де кожен з арилу, гетероарилу, спіро-, конденсованого або місткового гетероциклу незалежно заміщений однією або більше Z^7 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами.

Інше конкретне значення для R^4 вибрано з:

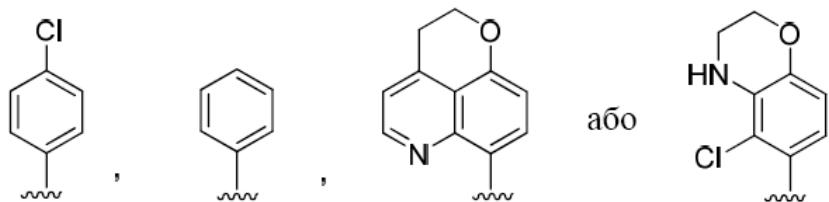
а) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, -ОН, -O (C_1-C_6) алкілу, -SH, -S (C_1-C_6) алкілу, -NH₂, -NH (C_1-C_6) алкілу або -N $((C_1-C_6)$ алкіл)₂, де (C_1-C_6) алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси-групою, -O (C_1-C_6) алкілом, ціано- або оксо- групою; та

б) арилу або гетероарилу, де кожен з арилу або гетероарилу незалежно заміщений однією або більше Z^7 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами.

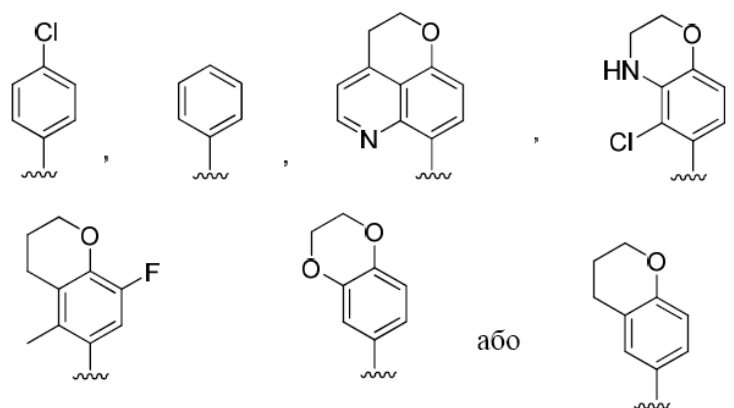
Інше конкретне значення для R^4 вибрано з арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил R^4 може бути необов'язково заміщений однією або

- більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₇)циклоалкілу, -OH, -O(C₁-C₆)алкілу, -SH, -S(C₁-C₆)алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₆)алкілу або -N((C₁-C₆)алкіл)₂, де (C₁-C₆)алкіл може бути необов'язково заміщений гідроксигрупою, -O(C₁-C₆)алкілом, ціано- або оксо-групою.

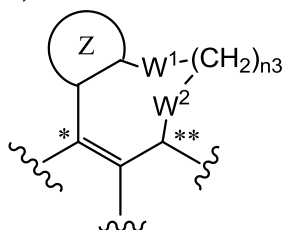
5 Інше конкретне значення для R⁴ являє собою:



Інше конкретне значення для R⁴ являє собою:

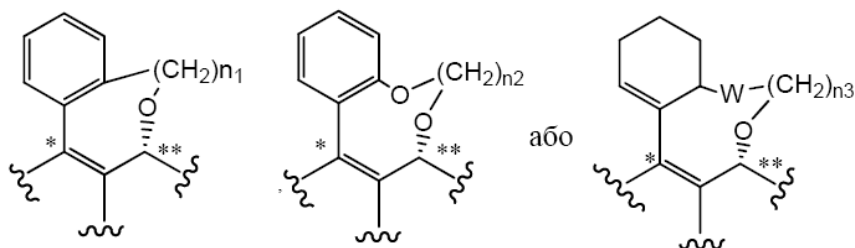


- 10 Конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R⁴ та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл або макрокарбоцикл, де будь-який макрогетероцикл або макрокарбоцикл з R⁴ та R³ разом з атомами, до яких він приєднаний, може бути необов'язково заміщений однією або більше Z¹ групами; та R³ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл або -O(C₁-C₆)алкіл.
- 15 Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R⁴ та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл або макрокарбоцикл, де будь-який макрогетероцикл або макрокарбоцикл з R⁴ та R³ разом з атомами, до яких він приєднаний, може бути необов'язково заміщений однією або більше Z¹ групами; та R³ являє собою H.
- 20 Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R⁴ та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл або макрокарбоцикл, який додатково конденсований з Z групою;



де:

- 25 Z являє собою арил, гетероарил або (C₃-C₆)карбоцикл;
n₃ дорівнює 2, 3 або 4;
кожен з W¹ та W² незалежно являє собою O, NH або CH₂; та
де «*» означає R⁴ місце приєднання макрогетероциклу або макрокарбоциклу до сполуки формули I та «**» означає R³ місце приєднання макрогетероциклу або макрокарбоциклу до сполуки формули I; та де макрогетероцикл або макрокарбоцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z¹ групами.
- 30 Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R⁴ та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл:



де:

n_1 дорівнює 3 або 4; n_2 дорівнює 2, 3 або 4; n_3 дорівнює 2, 3 або 4; W являє собою O, NH або N(C₁-C₄)алкіл; та де «*» означає R⁴ місце приєднання макрогетероциклу до сполуки формули I та «**» означає R³ місце приєднання макрогетероциклу до сполуки формули I; та де макрогетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z¹ групами.

Конкретне значення для R² являє собою R^{2b}.

Інше конкретне значення для R² являє собою R^{2a}.

Конкретне значення для R^{2a} являє собою H, галоген або -CH₃.

Інше конкретне значення для R^{2a} являє собою Cl.

Конкретне значення для R² являє собою галоген, H або (C₁-C₆)алкіл.

Інше конкретне значення для R² являє собою галоген, H або -CH₃.

Інше конкретне значення для R² являє собою H або -CH₃.

Інше конкретне значення для R² являє собою H або (C₁-C₆)алкіл.

Інше конкретне значення для R² являє собою (C₁-C₆)алкіл.

Інше конкретне значення для R² являє собою -CH₃.

Інше конкретне значення для R⁵ являє собою R^{5a}.

Конкретне значення для R¹¹ являє собою арил.

Інше конкретне значення для R¹¹ являє собою карбоцикл або арил.

Інше конкретне значення для R¹¹ являє собою карбоцикл.

Конкретне значення для R⁹ являє собою H або (C₁-C₆)алкіл.

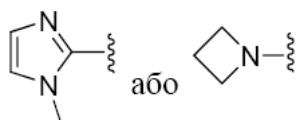
Конкретне значення для R¹⁰ являє собою H або (C₁-C₆)алкіл.

Інше конкретне значення для R⁹ являє собою H або (C₁-C₆)алкіл або -C(=O)-R¹¹.

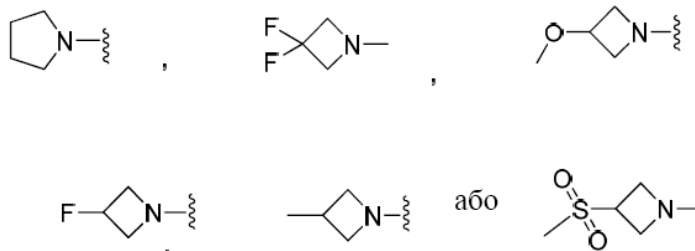
Інше конкретне значення для R¹⁰ являє собою H або (C₁-C₆)алкіл або -C(=O)-R¹¹.

Значення для Z⁹ являє собою "кожен з Z⁹ незалежно вибраний з -(C₁-C₆)алкілу, -O(C₁-C₆)алкілу".

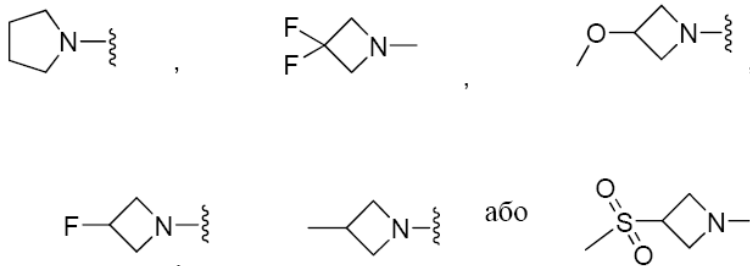
У одному з варіантів реалізації R⁵ не включає:



Конкретне значення для R⁵ являє собою:



У одному з варіантів реалізації R⁵ не включає:



У одному з варіантів реалізації сполуки відповідно до даного винаходу не включають сполуки 35, 36, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 76 та 89.

Конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^{4b} вибраний з:

5 а) (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу або (C_2-C_6) алкінілу, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

б) (C_3-C_{14}) карбоциклу, де (C_3-C_{14}) карбоцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

10 с) спірогетероциклу або місткового гетероциклу, де спірогетероцикл або містковий гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та

д) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу незалежно заміщений однією або більше Z^7 групами та може бути необов'язково заміщений 15 однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами.

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^{4b} вибраний з:

а) (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу або (C_2-C_6) алкінілу, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

20 б) (C_3-C_{14}) карбоциклу, де (C_3-C_{14}) карбоцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; де дві Z^1 групи разом з атомом або атомами, до яких вони приєднані, необов'язково утворюють (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл; та

с) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^7 групами та може бути 25 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами.

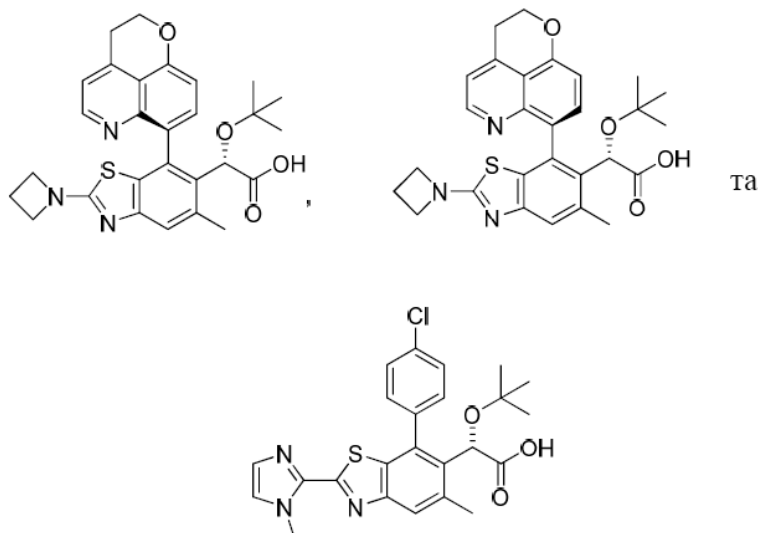
Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких R^{4b} вибраний з:

а) (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу або (C_2-C_6) алкінілу, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

30 б) (C_3-C_{14}) карбоциклу, де (C_3-C_{14}) карбоцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та

с) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^7 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами.

35 У одному з варіантів реалізації сполуки відповідно до даного винаходу не включають сполуки, вибрані з:



та солі зазначених сполук.

Конкретне значення для R^5 вибрано з:

- а) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z^{11} групами;
- б) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та
- с) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{15} групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами.

Конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких:

R^5 вибраний з:

- а) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z^{11} групами;
- б) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та
- в) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{15} групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

та
 R^3 являє собою H .

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких:

- 25 R⁵ вибраний з:
- а) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z¹¹ групами;
- б) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z⁵ групами та може бути
- 30 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами; та
- в) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹⁵ групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами;

R^3 являє собою Н; R^1 являє собою Н; та

35 R^2 являє собою Н або (C₁-C₆)алкіл.

Інша конкретна група сполук формули I являє собою сполуки, у яких:

R^5 вибраний 3:

- а) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z^{11} групами;
- 40 б) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та
- с) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{15} групами та може бути

R^{3*} являє собою H; R^1 являє собою H;

R^2 являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;

R^3 являє собою $-O(C_1-C_6)$ алкіл;

кожен з Z^{10} незалежно вибраний з:

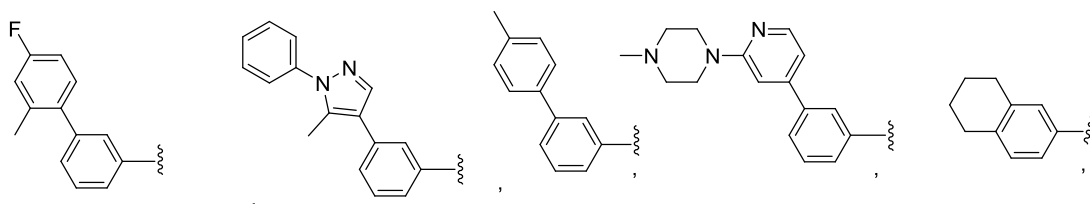
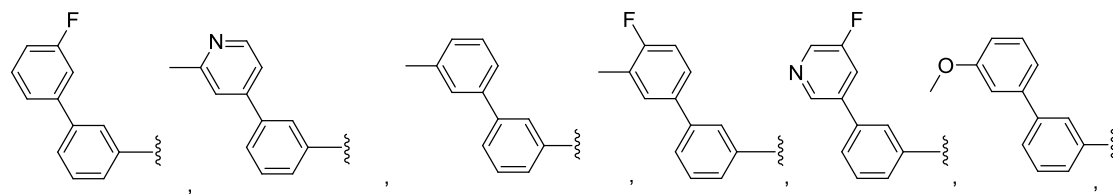
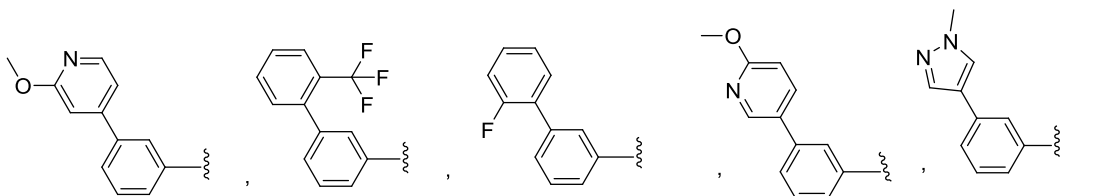
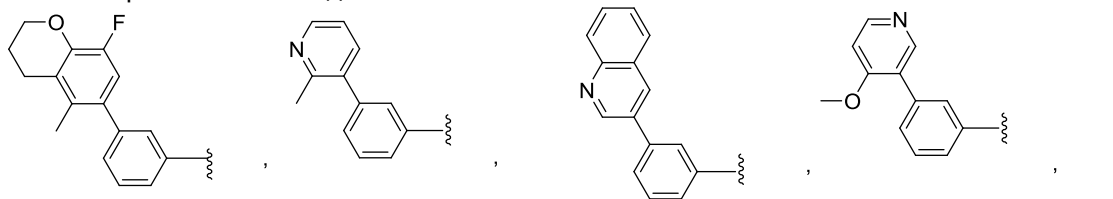
5 i) галогену, оксо-, тіоксо-, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкіла-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу та $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;

ii) (C_1-C_6) алкілу, заміщеного $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілом або $-O(C_1-C_6)$ алкілом; та

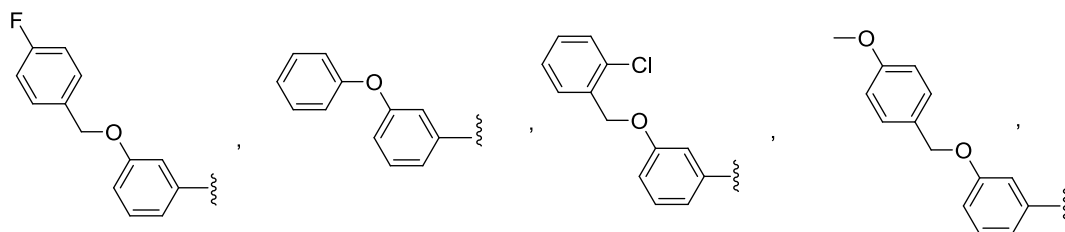
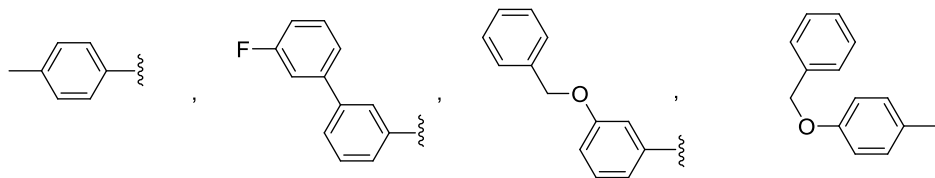
10 iii) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де арил, гетероцикл або гетероарил може бути необов'язково заміщений галогеном, (C_1-C_6) алкілом або $COOH$; та

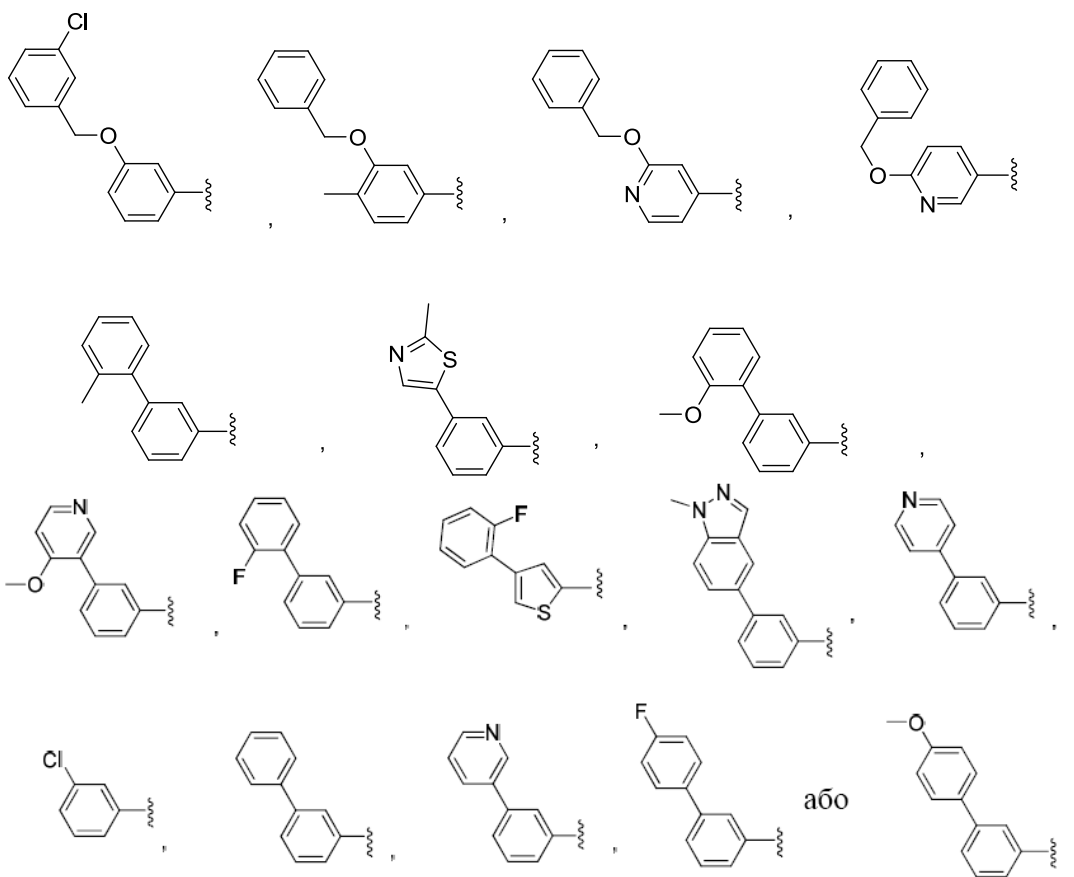
кожен з Z^{11} незалежно вибраний з Z^{10} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_1-C_4)$ алкілу, $-C(=O)-N((C_1-C_4)алкіл)_2$, $-C(=O)$ -арилу, $-C(=O)$ -гетероциклу або $-C(=O)$ -гетероарилу.

Інше конкретне значення для R^5 являє собою:

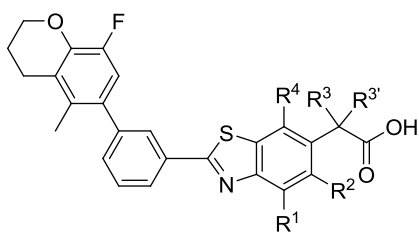


15

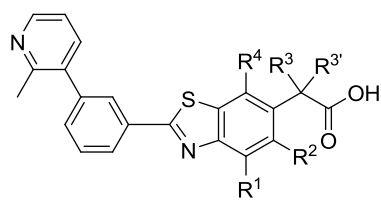




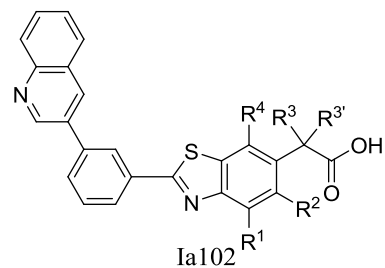
У одному з варіантів реалізації даного винаходу сполука формули I вибрана зі сполук
 5 формул Ia100-Ia145 (наприклад, сполук Ia100, Ia101, Ia102, Ia103, Ia104, Ia105, Ia106, Ia107, Ia108, Ia109, Ia110, Ia111, Ia112, Ia113, Ia114, Ia115, Ia116, Ia117, Ia118, Ia119, Ia120, Ia121, Ia122, Ia123, Ia124, Ia125, Ia126, Ia127, Ia128, Ia129, Ia130, Ia131, Ia132, Ia133, Ia134, Ia135, Ia136, Ia137, Ia138, Ia139, Ia140, Ia141, Ia142, Ia143, Ia144, Ia145):



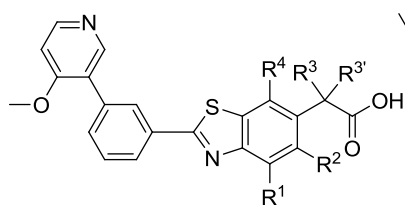
Ia100



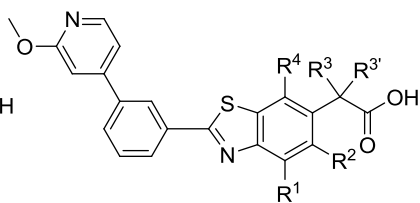
Ia101



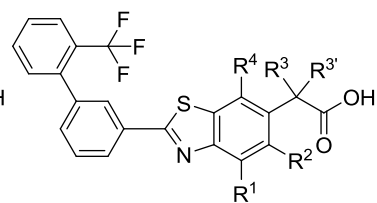
Ia102



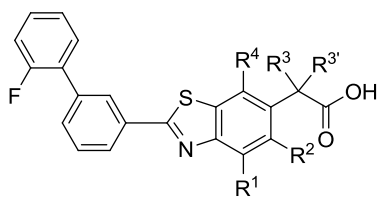
Ia103



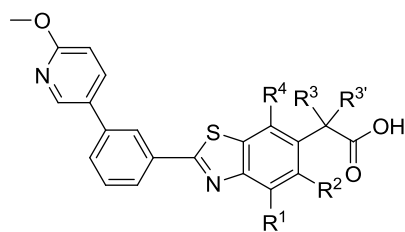
Ia104



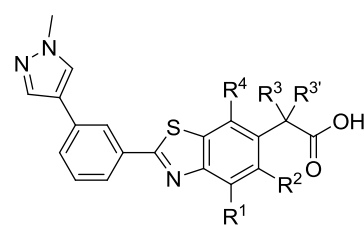
Ia105



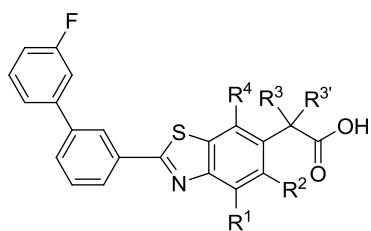
Ia106



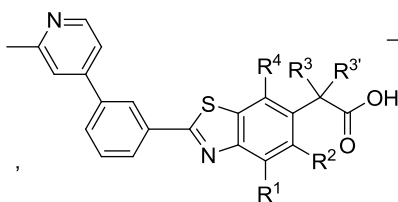
Ia107



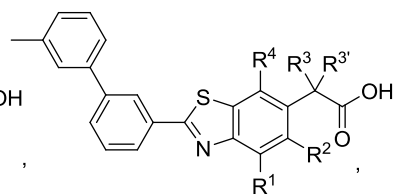
Ia108



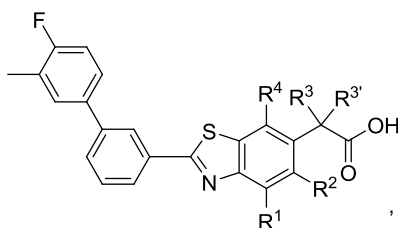
Ia109



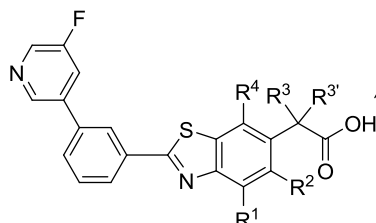
Ia110



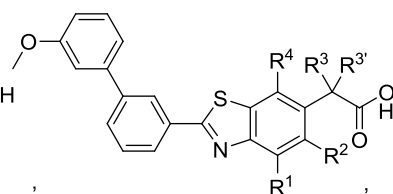
Ia111



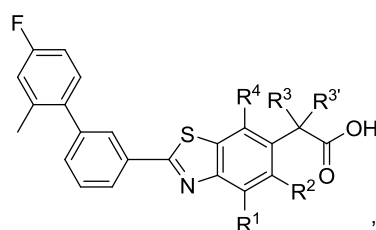
Ia112



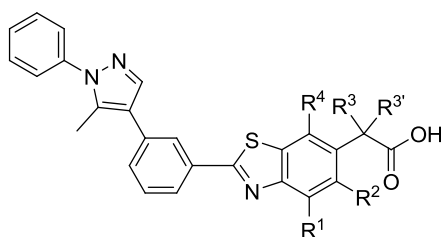
Ia113



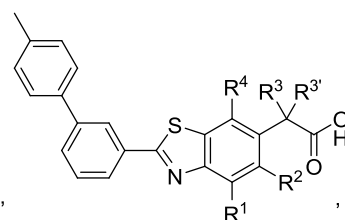
Ia114



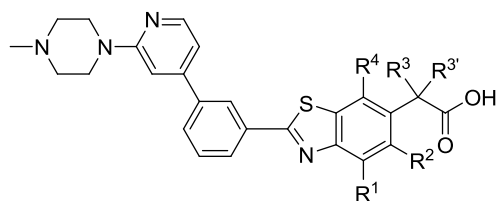
Ia115



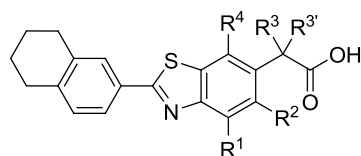
Ia116



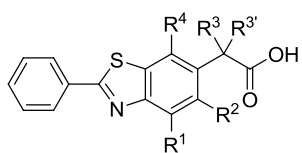
Ia117



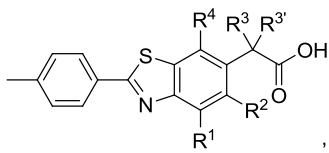
Ia118



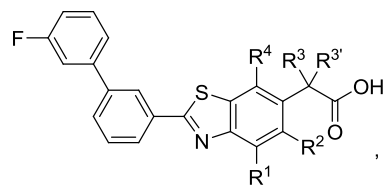
Ia119



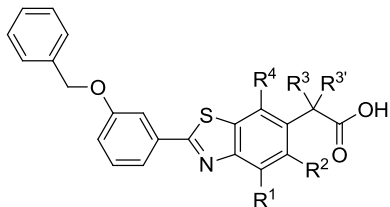
Ia120



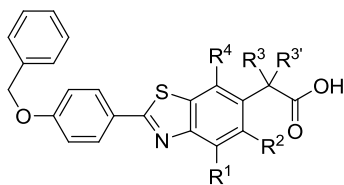
Ia121



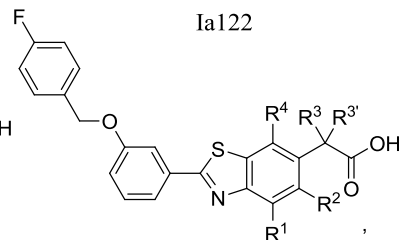
Ia122



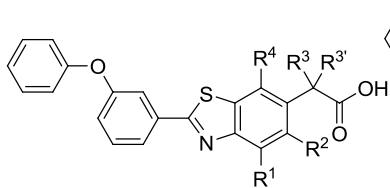
Ia123



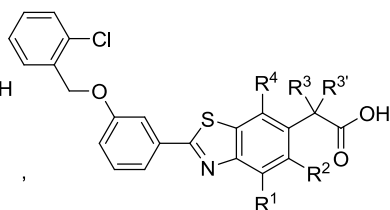
Ia124



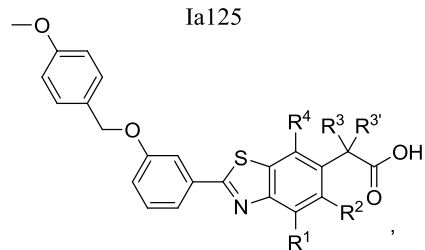
Ia125



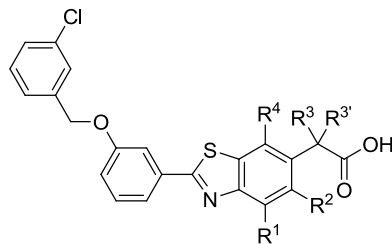
Ia126



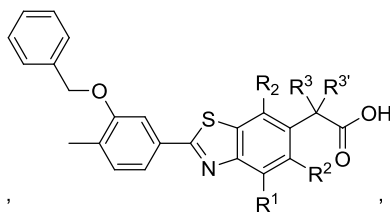
Ia127



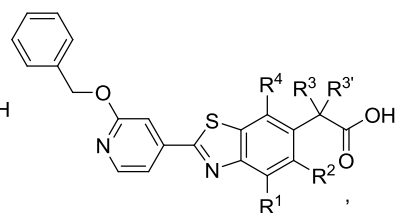
Ia128



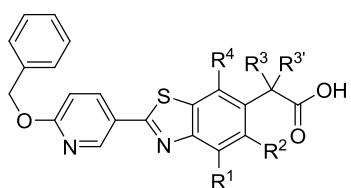
Ia129



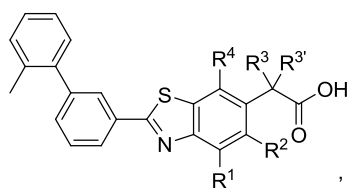
Ia130



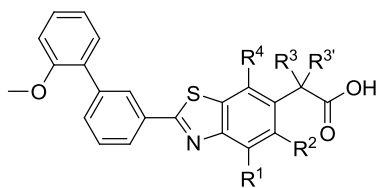
Ia131



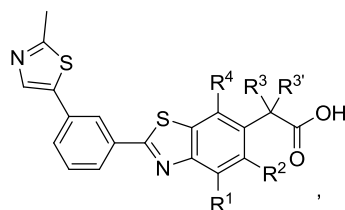
Ia132



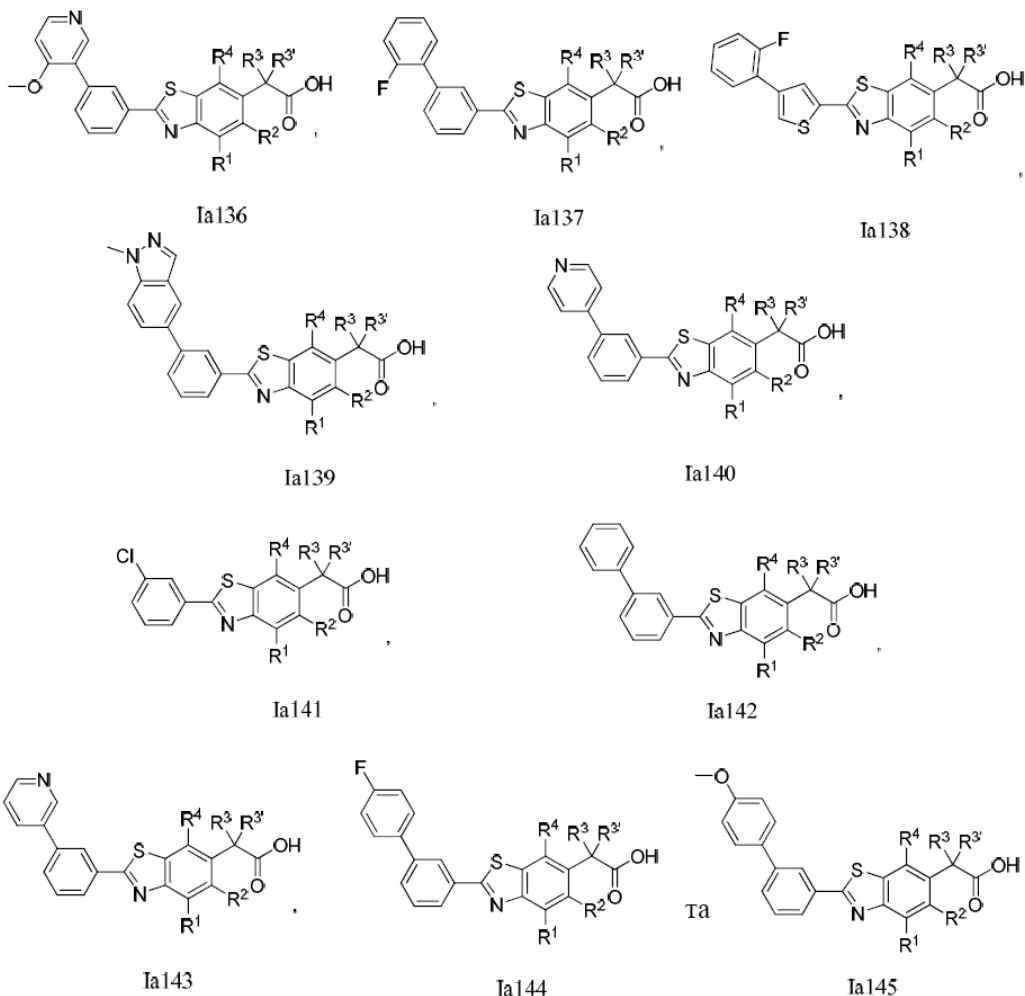
Ia133



Ia134

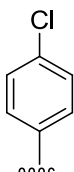


Ia135



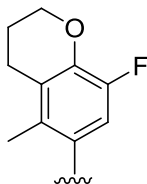
або із солей зазначених сполук.

- 5 У одному з варіантів реалізації сполуки формули I вибрані зі сполук формул Ia100-Ia145, у яких:
- R^1 являє собою H; R^2 являє собою метил; R^3 являє собою H; R^3' являє собою $-OtBu$; та R^4 являє собою:



або із солей зазначених сполук.

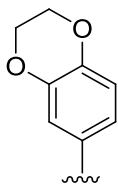
- 10 У іншому варіанті реалізації сполуки формули I вибрані зі сполук формул Ia100-Ia145, у яких:
- R^1 являє собою H; R^2 являє собою метил; R^3 являє собою H; R^3' являє собою $-OtBu$; та R^4 являє собою:



або із солей зазначених сполук.

- 15 У іншому варіанті реалізації сполуки формули I вибрані зі сполук формул Ia100-Ia145, у яких:
- R^1 являє собою H; R^2 являє собою метил; R^3 являє собою H; R^3' являє собою $-OtBu$; та

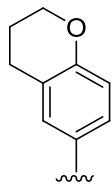
R⁴ являє собою:



або із солей зазначених сполук.

У іншому варіанті реалізації даного винаходу сполуки формули I вибрані зі сполук формул Ia100-Ia145, у яких:

R¹ являє собою H; R² являє собою метил; R³ являє собою H; R³ являє собою -OtBu; та R⁴ являє собою:

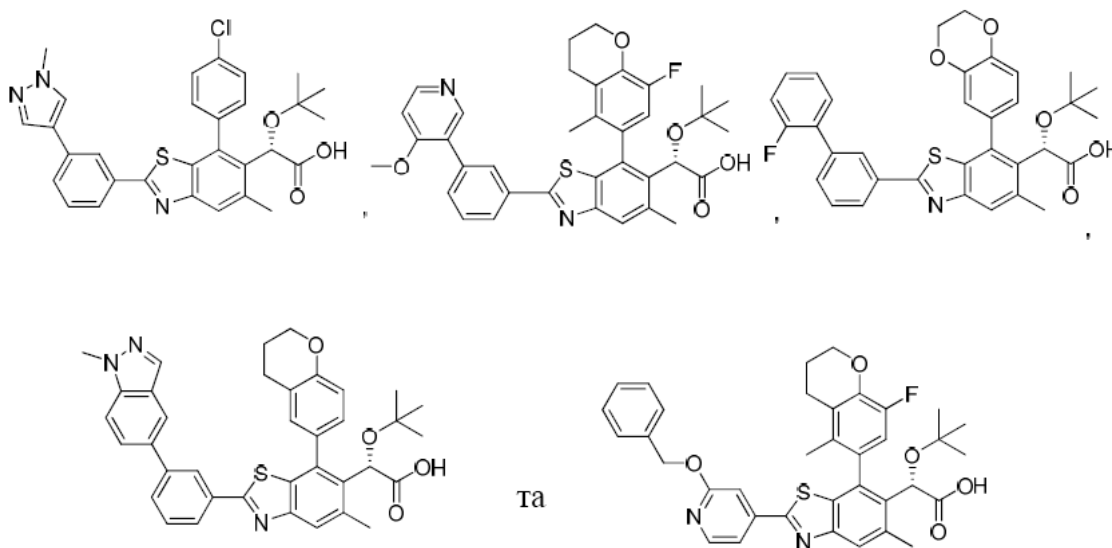


або із солей зазначених сполук.

У одному з варіантів реалізації даного винаходу сполуки формули I вибрані зі сполук формул Ia100-Ia145, у яких R³ являє собою H; R³ являє собою -O(C₁-C₆)алкіл та стереохімія атому вуглецю, зв'язаного з групою R³ (-O(C₁-C₆)алкілом), утворює (S)-стереоізомер.

У іншому варіанті реалізації даного винаходу сполуки формули I вибрані зі сполук формул Ia100-Ia145, у яких R³ являє собою H; R³ являє собою -O(C₁-C₆)алкіл та стереохімія атому вуглецю, зв'язаного з групою R³ (-O(C₁-C₆)алкілом), утворює (R)-стереоізомер.

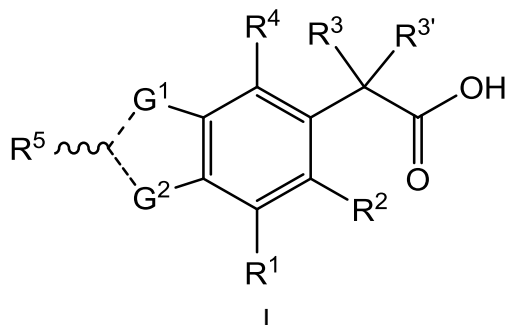
У одному з варіантів реалізації даного винаходу сполуки формули I вибрані з:



та

або із солей зазначених сполук.

У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропонована сполука формули I:



де:

G^1 являє собою S; G^2 являє собою N; пунктирний зв'язок, з'єднаний з G^1 , являє собою простий зв'язок та пунктирний зв'язок, з'єднаний з G^2 , являє собою подвійний зв'язок, та хвильастий зв'язок, з'єднаний з R^5 , являє собою простий зв'язок; або

5 G^1 являє собою N; G^2 являє собою S; пунктирний зв'язок, з'єднаний з G^1 , являє собою подвійний зв'язок та пунктирний зв'язок, з'єднаний з G^2 , являє собою простий зв'язок, та хвильастий зв'язок, з'єднаний з R^5 , являє собою простий зв'язок;

R^1 являє собою R^{1a} або R^{1b} ;

R^2 являє собою R^{2a} або R^{2b} ;

10 R^3 являє собою R^{3a} або R^{3b} ;

R^{3*} являє собою R^{3a*} або R^{3b*} ;

R^4 являє собою R^{4a} або R^{4b} ;

R^{1a} вибраний з:

а) галогену;

15 б) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(O)-R^{11}$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- SO_2-R^{11} , де кожен з R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу може бути

20 не обов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z^{11} групами; та

с) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, де кожен з R^9 незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_3-C_7) циклоалкілу, та кожен з R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, де кожен з R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу або гетероарилу;

R^{1b} вибраний з:

а) $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_6) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-O-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-S-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-S(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{14} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-O-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероциклу, $-(C_3-C_7)$ карбоцикл- Z^1 або $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл- Z^3 , де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил або гетероарил, індивідуально або як фрагмент групи, може

40 бути не обов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

б) спіробициклічного карбоциклу, біциклічного конденсованого карбоциклу або біциклічного місткового карбоциклу, де будь-який спіробициклічний карбоцикл, біциклічний конденсований карбоцикл або біциклічний містковий карбоцикл може бути не обов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами, або де дві Z^1 групи разом з атомом або атомами, до яких вони приєднані, не обов'язково утворюють карбоцикл або гетероцикл, де карбоцикл або гетероцикл може бути не обов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

с) (C_1-C_6) алкілу, де (C_1-C_6) алкіл заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^2 групами та може бути не обов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

д) $-X(C_1-C_6)$ алкілу, $-X(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-X(C_2-C_6)$ алкенілу, $-X(C_2-C_6)$ алкінілу або $-X(C_3-C_7)$ карбоциклу, де кожен з $-X(C_1-C_6)$ алкілу та $-X(C_1-C_6)$ галогеналкілу незалежно заміщений однією або більше Z^3 групами та може бути не обов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами, та де кожен з $-X(C_2-C_6)$ алкенілу, $-X(C_2-C_6)$ алкінілу та $-X(C_3-C_7)$ карбоциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 групами та може бути не обов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами;

е) арилу, гетероарилу, гетероциклу, -Харилу, -Хгетероарилу або -Хгетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу, гетероциклу, індивідуально або як фрагмент групи, незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 групами та може бути не обов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами;

f) (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_2-C_6) алкенілу або (C_2-C_6) алкінілу, де кожен з (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^6 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами;

5 g) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(O)-NR_eR_f$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2NR_eR_f$; де кожен з (C_1-C_6) алкілів як фрагмент групи незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^6 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами; та

h) нітро- або ціано-;

10 R^{2a} вибраний з:

a) галогену;

b) R^{11} , $C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(O)-R^{11}$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- SO_2-R^{11} , де кожен з R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z^{11} групами; та

15 c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, де кожен з R^9 незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_3-C_7) циклоалкілу, кожен з R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, де кожен з R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу або гетероарилу;

R^{2b} вибраний з:

25 a) $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_6) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-O-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-S-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-S(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{14} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-O-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероциклу, $-(C_3-C_7)$ карбоцикл- Z^1 або $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл- Z^3 , де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил або гетероарил, індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

b) спіробициклічного карбоциклу, біциклічного конденсованого карбоциклу або біциклічного місткового карбоциклу, де будь-який спіробициклічний карбоцикл, біциклічний конденсований карбоцикл або біциклічний містковий карбоцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами, або де дві Z^1 групи разом з атомом або атомами, до яких вони приєднані, необов'язково утворюють (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл, де (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

45 c) (C_1-C_6) алкілу, де (C_1-C_6) алкіл заміщений однією або більше Z^2 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

d) $-X(C_1-C_6)$ алкілу, $-X(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-X(C_2-C_6)$ алкенілу, $-X(C_2-C_6)$ алкінілу або $-X(C_3-C_7)$ карбоциклу, де кожен з $-X(C_1-C_6)$ алкілу та $-X(C_1-C_6)$ галогеналкілу незалежно заміщений однією або більше Z^3 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами, та де кожен з $-X(C_2-C_6)$ алкенілу, $-X(C_2-C_6)$ алкінілу та $-X(C_3-C_7)$ карбоциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^4 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами;

50 e) арилу, гетероарилу, гетероциклу, -Харилу, -Хгетероарилу або -Хгетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу, гетероциклу, індивідуально або як фрагмент групи, незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

f) (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_2-C_6) алкенілу або (C_2-C_6) алкінілу, де кожен з (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^6 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

g) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл $C(O)-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(O)-NR_eR_f$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $-SO_2NR_eR_f$; де кожен з (C_1-C_6) алкілов як фрагмент групи незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^6 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та

5 h) нітро- або ціано-;

або R^1 та R^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний карбоцикл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл; де 5- або 6-членний карбоцикл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами;

10 або R^1 та R^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний карбоцикл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл; де кожен з 5- або 6-членного карбоциклу або 4-, 5-, 6- або 7-членного гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z^7 або Z^8 групами, або, якщо дві Z^7 групи приєднані до одного атому, тоді дві Z^7 групи разом з атомом, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють (C_3-C_7) карбоцикл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл;

15 R^{3a} являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-арил, $-(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-O(C_2-C_6)$ алкеніл, $-O(C_2-C_6)$ алкініл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-O$ арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл або $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-арил, $-(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-O(C_2-C_6)$ алкеніл, $-O(C_2-C_6)$ алкініл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-O$ арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл або $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил з R^{3a} може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами, вибраними з (C_1-C_6) алкілу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, галогену, оксо- або $-CN$; та

R^{3a} являє собою H;

R^{3b} являє собою $-(C_3-C_7)$ карбоцикл, арил, гетероарил, гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкілОН, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_2-C_6)$ алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл- $O-(C_2-C_6)$ алкініл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- (C_1-C_6) алкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- (C_2-C_6) алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл-S- (C_2-C_6) алкініл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S(O)- (C_1-C_6) алкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S(O)- (C_2-C_6) алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл-S(O)- (C_2-C_6) алкініл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-(C_2-C_6)$ алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл- $SO_2-(C_2-C_6)$ алкініл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл- NR_aR_b , $-(C_2-C_6)$ алкіл- $OC(O)-NR_cR_d$, $-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_a-C(O)-OR_b$, $-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_a-C(O)-NR_bR_c$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2NR_cR_d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2NR_cR_d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_aSO_2O арил, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_3-C_7)$ карбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_3-C_7)$ галогенкарбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-гетероарил$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-гетероцикл$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- NR_aR_b , $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $OC(O)-NR_cR_d$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_a-C(O)-OR_b$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_a-C(O)-NR_bR_c$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_2-C_6)$ алкініл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_3-C_7)$ карбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_3-C_7)$ галогенкарбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-арил$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-гетероарил$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-гетероцикл$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-NR_bR_c$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_3-C_7)$ карбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-(C_3-C_7)$ галогенкарбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2-арил$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2NR_cR_d$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- NR_aSO_2O арил, $-O$ гетероарил, $-O$ гетероцикл, $-S$ гетероарил, $-S$ гетероцикл, $-S(O)$ гетероарил, $-S(O)$ гетероцикл, $-SO_2$ гетероарил або $-SO_2$ гетероцикл, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероарил або гетероцикл з R^{3b} , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та

R^{3b} являє собою H, $-(C_1-C_6)$ алкіл або $-O(C_1-C_6)$ алкіл; або

R^{3b} та R^{3b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл або (C_3-C_7) карбоцикл, де гетероцикл або (C_3-C_7) карбоцикл з R^{3b} та R^{3b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

R^{4a} вибраний з арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил з R^{4a} може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу або $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$, де (C_1-C_6) алкіл може бути

необов'язково заміщений гідрокси-групою, -O(C₁-C₆)алкілом, ціано- або оксо- групою;

R^{4b} вибраний з:

а) (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу або (C₂-C₆)алкінілу, де кожен з (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу або (C₂-C₆)алкінілу може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами;

б) (C₃-C₁₄)карбоциклу, де (C₃-C₁₄)карбоцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами; або де дві Z¹ групи разом з атомом або атомами, до яких вони приєднані, необов'язково утворюють (C₃-C₇)карбоцикл або гетероцикл;

с) спірогетероциклу або місткового гетероциклу, де спірогетероцикл або містковий гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами; або де дві Z¹ групи разом з атомом або атомами, до яких вони приєднані, необов'язково утворюють (C₃-C₇)карбоцикл або гетероцикл; та

д) арилу, гетероарилу, спірогетероциклу, конденсованого гетероциклу або місткового гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу, спірогетероциклу, конденсованого гетероциклу або місткового гетероциклу незалежно заміщений однією або більше Z⁷ групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами; або

R⁴ та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл або макрокарбоцикл, де макрогетероцикл або макрокарбоцикл з R⁴ та R³ разом з атомами, до яких вони приєднані, може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами; та R^{3b} являє собою H, -(C₁-C₆)алкіл або -O(C₁-C₆)алкіл;

R⁵ вибраний з:

а) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z¹¹ групами;

б) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z⁵ групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами; та

с) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹⁵ групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами;

кожен з X незалежно вибраний з O, -(C(O)-), -(C(O)O)-, -S-, -(S(O)-), -SO₂-, -(C₁-C₆)алкілO-, -(C₁-C₆)алкіл(O)-, -(C₁-C₆)алкілC(O)O-, -(C₁-C₆)алкілS-, -(C₁-C₆)алкілS(O)- або -(C₁-C₆)алкілSO₂-;

кожен з Z¹ незалежно вибраний з галогену, -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)карбоциклу, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₂-C₆)алкенілу, -O(C₂-C₆)алкінілу, -O(C₁-C₆)галогеналкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Оарилу, -Огетероарилу, -Огетероциклу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₂-C₆)алкенілу, -S(C₂-C₆)алкінілу, -S(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Сарилу, -Sгетероарилу, -Sгетероциклу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₂-C₆)алкенілу, -S(O)(C₂-C₆)алкінілу, -S(O)(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -S(O)арилу, -S(O)карбоциклу, -S(O)гетероарилу, -S(O)гетероциклу, -SO₂(C₂-C₆)алкенілу, -SO₂(C₂-C₆)алкінілу, -SO₂(C₁-C₆)галогеналкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂арилу, -SO₂гетероарилу, -SO₂гетероциклу, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂Оарилу, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d або -OC(O)NR_cR_d, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл з Z¹, індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, -гетероарилами, -гетероциклами, -Огетероарилами, -Огетероциклами, -NHгетероарилами, -NHгетероциклами або -S(O)₂NR_cR_d;

кожен з Z² незалежно вибраний з -NO₂, -CN, спірогетероциклу, місткового гетероциклу, спіробіциклічного карбоциклу, біциклічного місткового карбоциклу, NR_aSO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂арилу, -NR_aSO₂гетероарилу, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу або -NR_aSO₂Оарилу;

кожен з Z³ незалежно вибраний з -NO₂, -CN, -OH, оксо-, =NOR_a, тіоксо-, арилу, гетероциклу, гетероарилу, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Оарилу, -Огетероциклу, -Огетероарилу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Сарилу, -Sгетероциклу, -Sгетероарилу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)арилу, -S(O)гетероциклу, -S(O)гетероарилу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, SO₂арилу, -SO₂гетероциклу, -SO₂гетероарилу, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -

- $C(O)NR_cR_d$, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу або $-NR_aSO_2O$ арили;
кожен з Z^4 незалежно вибраний з галогену, $-(C_1-C_6)$ алкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, оксо-, $=NOR_a$, тіоксо-, арилу, гетероциклу, гетероарили, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, -
- 5 Оарили, -Огетероциклу, -Огетероарили, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, -Сарили, -Sгетероциклу, -Sгетероарили, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(O)$ арили, $-S(O)$ гетероциклу, $-S(O)$ гетероарили, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, SO_2 арили, $-SO_2$ гетероциклу, $-SO_2$ гетероарили, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)NR_cR_d$, $-SO_2NR_cR_d$, -
- 10 $NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу або $-NR_aSO_2O$ арили;
кожен з Z^5 незалежно вибраний з $-NO_2$, $-CN$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ арили, $-NR_aSO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR_aSO_2(C_2-C_6)$ алкенілу, $-NR_aSO_2(C_2-C_6)$ алкінілу, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2$ арили, $-NR_aSO_2$ гетероарили, $-NR_aSO_2$ гетероарили, $-NR_aSO_2$ гетероциклу, $-NR_aC(O)$ алкілу, -
- 15 $-NR_aC(O)$ алкенілу, $-NR_aC(O)$ алкінілу, $-NR_aC(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aC(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aC(O)$ арили, $-NR_aC(O)$ гетероарили, $-NR_aC(O)$ гетероциклу, $-NR_aC(O)NR_cR_d$ або $-NR_aC(O)OR_b$;
кожен з Z^6 незалежно вибраний з $-NO_2$, $-CN$, $-NR_aR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $-C(O)NR_cR_d$, (C_3-C_7) галогенкарбоциклу, арилу, гетероарили, гетероциклу, -Оарили, -Огетероарили, -
- 20 Огетероциклу, $-O(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, -Сарили, -Sгетероарили, -Sгетероциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(O)$ арили, $-S(O)$ гетероарили, $-S(O)$ гетероциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SO_2$ арили, $-SO_2$ гетероарили, $-SO_2$ гетероциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, -
- 25 $SO_2(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2$ арили, $-NR_aSO_2$ гетероарили, $-NR_aSO_2$ гетероарили, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу або $-NR_aSO_2O$ арили, де будь-який арил з Z^6 , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілами, $-CN$ або $-(C_1-C_6)$ алкілами;
- 30 кожен з Z^7 незалежно вибраний з $-NO_2$, $=NOR_a$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкенілОН, $-(C_2-C_6)$ алкініл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкінілОН, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ галогеналкілОН, $-(C_3-C_7)$ карбоцикл- Z^{12} , $-(C_3-C_7)$ карбоциклОН, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл NR_cR_d , $-(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aC(O)R_a$, $-(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aSO_2R_a$, арилу, гетероарили, гетероциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-O(C_2-C_6)$ алкенілу, $-O(C_2-C_6)$ алкінілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, -
- 35 $O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, -Оарили, $-O(C_1-C_6)$ алкіл NR_cR_d , $-O(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aC(O)R_a$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aSO_2R_a$, -Огетероарили, -Огетероциклу, $-S(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-S(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(C_1-C_6)$ алкіл NR_cR_d , $-S(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aC(O)R_a$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aSO_2R_a$, -Сарили, -Sгетероарили, -Sгетероциклу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(O)(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкіл NR_cR_d , $-S(O)(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aC(O)R_a$, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aSO_2R_a$, $-S(O)$ арили, $-S(O)$ гетероарили, $-S(O)$ гетероциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкенілу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкінілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2$ арили, $-SO_2$ гетероарили, $-SO_2$ гетероциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкіл NR_cR_d , -
- 45 $SO_2(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aC(O)R_a$, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкіл $NR_aSO_2R_a$, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_cR_d$, $-NR_aSO_2R_b$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ арили, $-OS(O)_2R_a$, $-C(O)NR_cR_d$ або $-OC(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл з Z^7 , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)_2R_b$, гетероарилами, гетероциклами, -Огетероарилами, -Огетероциклами, $-NH$ гетероарилами, $-NH$ гетероциклами або $-S(O)_2NR_cR_d$;
- 50 кожен з Z^8 незалежно вибраний з $-NO_2$ або $-CN$;
кожен з Z^{10} незалежно вибраний з
- 55 i) галогену, оксо-, тіоксо-, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу або $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$;
- ii) (C_1-C_6) алкілу, можливо заміщеного $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілом або $-O(C_1-C_6)$ алкілом;
- та
- 60 iii) арилу, гетероциклу або гетероарили, де арил, гетероцикл або гетероарил можливо

заміщені галогеном, (C₁-C₆)алкілом або COOH;

кожен з Z¹¹ незалежно вибраний з Z¹⁰, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁-C₄)алкілу, -C(=O)-N((C₁-C₄)алкіл)₂, -C(=O)-арилу, -C(=O)-гетероциклу або -C(=O)-гетероарилу;

кожен з Z¹² незалежно вибраний з -NO₂, =NOR_a, тіоксо- групи, арилу, гетероциклу,

5 гетероарилу, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, (C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Оарилу, -Огетероциклу, -Огетероарилу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Сарилу, -Sгетероциклу, -Sгетероарилу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)арилу, -S(O)гетероциклу, -S(O)гетероарилу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, SO₂арилу, -SO₂гетероциклу, -SO₂гетероарилу, -NR_aR_a, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу або -NR_aSO₂Оарилу;

кожен з Z¹³ незалежно вибраний з -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₂-C₆)алкенілу, -O(C₂-C₆)алкінілу, -O(C₁-C₆)галогеналкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Оарилу, -Огетероарилу, -Огетероциклу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₂-C₆)алкенілу, -S(C₂-C₆)алкінілу, -S(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Сарилу, -Sгетероарилу, -Sгетероциклу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₂-C₆)алкенілу, -S(O)(C₂-C₆)алкінілу, -S(O)(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)арилу, -S(O)гетероарилу, -S(O)гетероциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₂-C₆)алкенілу, -SO₂(C₂-C₆)алкінілу, -SO₂(C₁-C₆)галогеналкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂арилу, -SO₂гетероарилу, -SO₂гетероциклу, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂Оарилу, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d або -OC(O)NR_cR_d, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл з Z¹³, індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, -гетероарилами, -гетероциклами, -Огетероарилами, -Огетероциклами, -NHгетероарилами, -NHгетероциклами або -S(O)₂NR_cR_d;

кожен з Z¹⁴ незалежно вибраний з -NO₂, =NOR_a, -CN, -(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂Оарилу, -OS(O)₂R_a, де будь-який -(C₃-C₇)галогенкарбоцикл з Z¹⁴, індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, гетероарилами, -гетероциклами, -Огетероарилами, -Огетероциклами, -NHгетероарилами, -NHгетероциклами або -S(O)₂NR_cR_d;

кожен з Z¹⁵ незалежно вибраний з арилу, гетероарилу, гетероциклу, -Оарилу, -Огетероарилу, -Огетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹⁶ групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами, та де будь-який -Оарил, -Огетероарил, -Огетероцикл, -O(C₁-C₆)алкіл-арил, -O(C₁-C₆)алкіл-гетероарил або -O(C₁-C₆)алкіл-гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами;

кожен з Z¹⁶ незалежно вибраний з -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)карбоциклу, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₂-C₆)алкенілу, -O(C₂-C₆)алкінілу, -O(C₁-C₆)галогеналкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Оарилу, -Огетероарилу, -Огетероциклу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₂-C₆)алкенілу, -S(C₂-C₆)алкінілу, -S(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Сарилу, -Sгетероарилу, -Sгетероциклу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₂-C₆)алкенілу, -S(O)(C₂-C₆)алкінілу, -S(O)(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -S(O)арилу, -S(O)карбоциклу, -S(O)гетероарилу, -S(O)гетероциклу, -SO₂(C₂-C₆)алкенілу, -SO₂(C₂-C₆)алкінілу, -SO₂(C₁-C₆)галогеналкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂арилу, -SO₂гетероарилу, -SO₂гетероциклу, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂Оарилу, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d або -OC(O)NR_cR_d, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл з Z¹⁶, індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, (C₁-C₆)алкілами, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, гетероарилами, гетероциклами, -Огетероарилами, -

Огетероциклами, -NHгетероарилами, -NHгетероциклами або $-S(O)_2NR_cR_d$;

кожен з R_a незалежно являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил (C_1-C_6) алкіл-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_a , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, OH або ціано-;

кожен з R_b незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил (C_1-C_6) алкіл-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_b , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, OH або ціано-;

кожен з R_c та R_d незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, арилу, арил (C_1-C_6) алкілу-, гетероциклу, гетероарилу або гетероарил (C_1-C_6) алкілу-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_c або R_d , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, OH або ціано-; або R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, де будь-який гетероцикл з R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами, OH або ціано-;

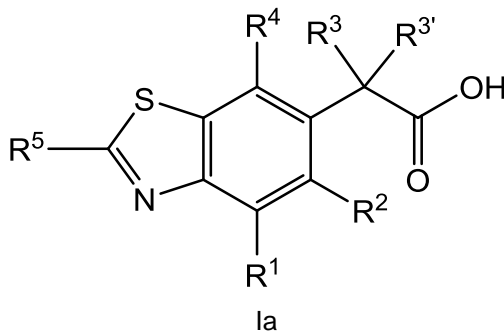
кожен з R_e незалежно вибраний з $-OR_a$, (C_1-C_6) алкілу або (C_3-C_7) карбоциклу, де кожен з (C_1-C_6) алкілу або (C_3-C_7) карбоциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^6 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; з (C_2-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_6) алкенілу або (C_2-C_6) алкінілу, де будь-який (C_2-C_6) галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 групами;

кожен з R_f незалежно вибраний з $-R_g$, $-OR_a$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^6 , $-SO_2R_g$, $-C(O)R_g$, $C(O)OR_g$ або $-C(O)NR_eR_g$; та

кожен з R_g незалежно вибраний з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_7) карбоциклу (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил, гетероцикл або гетероарил з R_g може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

або сіль зазначеної сполуки.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули Ia:



де:

R^1 являє собою H;

R^2 являє собою (C_1-C_6) алкіл;

R^3 являє собою $-O(C_1-C_6)$ алкіл;

$R^{3'}$ являє собою H;

R^4 вибраний з арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу або $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, де (C_1-C_6) алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси-групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано- або оксо-групою;

R^5 вибраний з:

а) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{11} групами;

б) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 групами та може бути

5 необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та

с) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{15} групами та може бути

необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

кожен з Z^1 незалежно вибраний з галогену, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $=\text{NOR}_a$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_3-C_7) галогенкарбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{Oарилу}$, $-\text{Oгетероарилу}$, $-\text{Oгетероциклу}$, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{Sарилу}$, $-\text{Sгетероарилу}$, $-\text{Sгетероциклу}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{O})арилу$, $-\text{S}(\text{O})карбоциклу$, $-\text{S}(\text{O})гетероарилу$, $-\text{S}(\text{O})гетероциклу$, $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{SO}_2арилу$, $-\text{SO}_2гетероарилу$, $-\text{SO}_2гетероциклу$, $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{Oарилу}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ або $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл з Z^1 , індивідуально або як фрагмент групи, може бути

необов'язково заміщений одним або більше галогенами, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_b$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$, $-\text{гетероарилами}$, $-\text{гетероциклами}$, $-\text{Oгетероарилами}$, $-\text{Oгетероциклами}$, $-\text{NHгетероарилами}$, $-\text{NHгетероциклами}$ або $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$;

кожен з Z^5 незалежно вибраний з $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{Oарилу}$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2арилу}$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2гетероарилу}$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2гетероарилу}$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2гетероциклу}$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})алкілу}$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})алкенілу}$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})алкінілу}$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})арилу}$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})гетероарилу}$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})гетероциклу}$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ або $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$;

кожен з Z^{10} незалежно вибраний з

і) галогену, оксо-групи, тіоксо-групи, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу-, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу та $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл})_2$;

ii) (C_1-C_6) алкілу, можливо заміщеного одним або більше $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілами або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілами; та

iii) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де арил, гетероцикл або гетероарил може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкілами або COOH ;

кожен з Z^{11} незалежно вибраний з Z^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкілу, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкіл})_2$, $-\text{C}(=\text{O})$ -арилу, $-\text{C}(=\text{O})$ -гетероциклу або $-\text{C}(=\text{O})$ -гетероарилу;

кожен з Z^{15} незалежно вибраний з арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-\text{Oарилу}$, $-\text{Oгетероарилу}$, $-\text{Oгетероциклу}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл-арилу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл-гетероарилу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл-гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше Z^{16} групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами, та де будь-який $-\text{Oарил}$, $-\text{Oгетероарил}$, $-\text{Oгетероцикл}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл-арил, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл-гетероарил або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл-гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами;

кожен з Z^{16} незалежно вибраний з $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $=\text{NOR}_a$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_3-C_7) галогенкарбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, арил (C_1-C_6) алкілу-, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{Oарилу}$, $-\text{Oгетероарилу}$, $-\text{Oгетероциклу}$, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{Sарилу}$, $-\text{Sгетероарилу}$, $-\text{Sгетероциклу}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{O})арилу$, $-\text{S}(\text{O})карбоциклу$, $-\text{S}(\text{O})гетероарилу}$, $-\text{S}(\text{O})гетероциклу}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_2-$

C_6)алкінілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2$ арилу, $-SO_2$ гетероарилу, $-SO_2$ гетероциклу, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_cR_d$, $-NR_aSO_2R_b$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2$ арилу, $-OS(O)_2R_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_d$ або $-OC(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл з Z^{16} , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкілами, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)R_b$, -гетероарилами, -гетероциклами, -Огетероарилами, -Огетероциклами, -NHгетероарилами, -NHгетероциклами або $-S(O)_2NR_cR_d$;

кожен з R_a незалежно являє собою H , (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил (C_1-C_6) алкіл-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_a , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами;

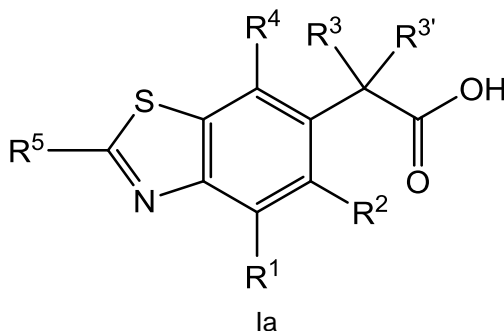
кожен з R_b незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил (C_1-C_6) алкіл-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_b , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами; та

кожен з R_c та R_d незалежно вибраний з H , (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, арилу, арил (C_1-C_6) алкілу-, гетероциклу, гетероарилу або гетероарил (C_1-C_6) алкілу-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_c або R_d , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами; або R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, де будь-який такой гетероцикл може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами;

або сіль зазначеної сполуки;

за умови, що R^5 не являється азетидинілом або 1-метилімідазо-2-ілом.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули Ia:



де:

R^1 являє собою H ;

R^2 являє собою (C_1-C_6) алкіл;

R^3 являє собою $-O(C_1-C_6)$ алкіл;

$R^{3'}$ являє собою H ;

R^4 вибраний з арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу або $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, де (C_1-C_6) алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси-групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано- або оксо- групою;

R^5 вибраний з:

а) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарилу може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z^{11} групами;

б) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^5 групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами; та

с) арилу, гетероарилу або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{15} групами та може бути

необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^1 групами;

кожен з Z^1 незалежно вибраний з галогену, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $=\text{NOR}_a$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_3-C_7) галогенкарбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{Oарилу}$, $-\text{Oгетероарилу}$, $-\text{Oгетероциклу}$, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{Сарилу}$, $-\text{Sгетероарилу}$, $-\text{Sгетероциклу}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{O})арилу$, $-\text{S}(\text{O})карбоциклу$, $-\text{S}(\text{O})гетероарилу$, $-\text{S}(\text{O})гетероциклу$, $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{SO}_2арилу$, $-\text{SO}_2гетероарилу$, $-\text{SO}_2гетероциклу$, $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{Oарилу}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ або $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл з Z^1 , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_b$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$, гетероарилами, гетероциклами, $-\text{Oгетероарилами}$, $-\text{Oгетероциклами}$, $-\text{NHгетероарилами}$, $-\text{NHгетероциклами}$ або $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$;

кожен з Z^5 незалежно вибраний з $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{Oарилу}$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{NR}_a\text{SO}_2арилу$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2гетероарилу$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2гетероарилу$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2гетероциклу$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})алкілу$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})алкенілу$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})алкінілу$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ карбоциклу, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ галогенкарбоциклу, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})арилу$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})гетероарилу$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})гетероциклу$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ або $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$;

кожен з Z^{10} незалежно вибраний з

i) галогену, оксо-групи, тіоксо-групи, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу-, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу та $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)алкіл)_2$;

ii) (C_1-C_6) алкілу, можливо заміщеного одним або більше $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілами або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілами; та

iii) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де арил, гетероцикл або гетероарил може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкілами або COOH ;

кожен з Z^{11} незалежно вибраний з Z^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)алкілу$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)алкіл)_2$, $-\text{C}(=\text{O})$ -арилу, $-\text{C}(=\text{O})$ -гетероциклу або $-\text{C}(=\text{O})$ -гетероарилу;

кожен з Z^{15} незалежно вибраний з арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-\text{Oарилу}$, $-\text{Oгетероарилу}$, $-\text{Oгетероциклу}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)алкіл-арилу$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)алкіл-гетероарилу$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)алкіл-гетероциклу$, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше Z^{16} групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами, та де будь-який $-\text{Oарил}$, $-\text{Oгетероарил}$, $-\text{Oгетероцикл}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)алкіл-арил$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)алкіл-гетероарил$ або $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)алкіл-гетероцикл$ може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами;

кожен з Z^{16} незалежно вибраний з $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $=\text{NOR}_a$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_3-C_7) галогенкарбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, арил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)алкілу$ -, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)алкілу$, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)алкенілу$, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)алкінілу$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)галогеналкілу$, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)карбоциклу$, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)галогенкарбоциклу$, $-\text{Oарилу}$, $-\text{Oгетероарилу}$, $-\text{Oгетероциклу}$, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)алкілу$, $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)алкенілу$, $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)алкінілу$, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)галогеналкілу$, $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)карбоциклу$, $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)галогенкарбоциклу$, $-\text{Сарилу}$, $-\text{Sгетероарилу}$, $-\text{Sгетероциклу}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)алкілу$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)алкенілу$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)алкінілу$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)галогеналкілу$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)карбоциклу$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)галогенкарбоциклу$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)алкілу$, $-\text{S}(\text{O})арилу$, $-\text{S}(\text{O})карбоциклу$, $-\text{S}(\text{O})гетероарилу$, $-\text{S}(\text{O})гетероциклу$, $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)алкенілу$, $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)алкінілу$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)галогеналкілу$, $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)карбоциклу$, $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)галогенкарбоциклу$, $-\text{SO}_2арилу$, $-\text{SO}_2гетероарилу$, $-\text{SO}_2гетероциклу$, $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)карбоциклу$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{Oарилу}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ або $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, де будь-який $(\text{C}_1-\text{C}_6)алкіл$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)алкеніл$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)алкініл$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)галогенкарбоцикл$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)карбоцикл$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)галогенкарбоцикл$, арил, гетероарил або гетероцикл з Z^{16} , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, $(\text{C}_1-\text{C}_6)алкілами$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_b$, $-\text{CN}$,

-NR_aC(O)₂R_b, -гетероарилами, -гетероциклами, -Огетероарилами, -Огетероциклами, -NHгетероарилами, -NHгетероциклами або -S(O)₂NR_cR_d;

кожен з R_a незалежно являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)карбоцикл, гетероцикл, арил, арил(C₁-C₆)алкіл-, гетероарил або гетероарил(C₁-C₆)алкіл-, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_a, індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами;

кожен з R_b незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)карбоцикл, гетероцикл, арил, арил(C₁-C₆)алкіл-, гетероарил або гетероарил(C₁-C₆)алкіл-, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_b, індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами; та

кожен з R_c та R_d незалежно вибраний з H, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, арилу, арил(C₁-C₆)алкіла-, гетероарилу, гетероарили або гетероарил(C₁-C₆)алкілу-, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_c або R_d, індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами; або R_c та R_d разом з атомом азота, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, де будь-який гетероцикл з R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами;

або сіль зазначеної сполуки;

за умови, що R⁵ не являється азетидинілом або 1-метилімідазо-2-ілом.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули Ia:

де:

R¹ являє собою H;

R² являє собою (C₁-C₆)алкіл;

R³ являє собою -O(C₁-C₆)алкіл;

R^{3'} являє собою H;

R⁴ вибраний з арилу, гетероциклу або гетероарили, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил з R⁴ може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₇)циклоалкілу, -OH, -O(C₁-C₆)алкілу, -SH, -S(C₁-C₆)алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₆)алкілу або -N((C₁-C₆)алкіл)₂, де (C₁-C₆)алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси-групою, -O(C₁-C₆)алкілом, ціано- або оксо-групою;

R⁵ вибраний з:

а) арилу, гетероциклу або гетероарили, де кожен з арилу, гетероциклу або гетероарили може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) Z¹¹ групами;

б) арилу, гетероарили або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарили або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z⁵ групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами; та

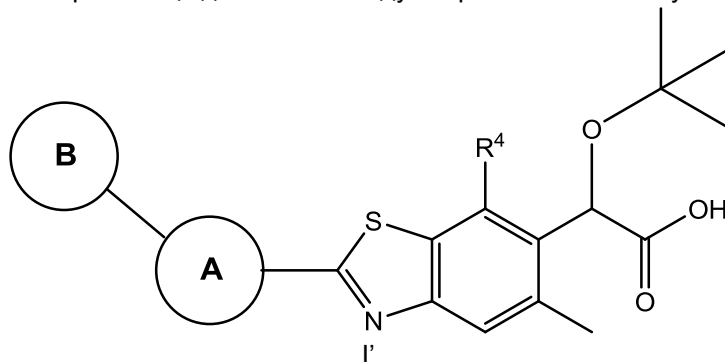
в) арилу, гетероарили або гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарили або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹⁵ групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z¹ групами;

кожен з Z¹ незалежно вибраний з галогену, -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)карбоциклу, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, арилу, гетероарили, гетероциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₂-C₆)алкенілу, -O(C₂-C₆)алкінілу, -O(C₁-C₆)галогеналкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Оарили, -Огетероарили, -Огетероциклу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₂-C₆)алкенілу, -S(C₂-C₆)алкінілу, -S(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -Sарили, -Sгетероарили, -Sгетероциклу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₂-C₆)алкенілу, -S(O)(C₂-C₆)алкінілу, -S(O)(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -S(O)арили, -S(O)карбоциклу, -S(O)гетероарили, -S(O)гетероциклу, -SO₂(C₂-C₆)алкенілу, -SO₂(C₂-C₆)алкінілу, -SO₂(C₁-C₆)галогеналкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂арили, -SO₂гетероарили, -SO₂гетероциклу, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂Оарили, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d або -OC(O)NR_cR_d, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл з Z¹, індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, гетероарилами, гетероциклами, -Огетероарилами, -Огетероциклами, -NHгетероарилами,

- NHгетероциклами або $-S(O)_2NR_cR_d$;
кожен з Z^5 незалежно вибраний з $-NO_2$, $-CN$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ арилу, $-NR_aSO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR_aSO_2(C_2-C_6)$ алкенілу, $-NR_aSO_2(C_2-C_6)$ алкінілу, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2$ арилу, $-NR_aSO_2$ гетероарилу, $-NR_aSO_2$ гетероарилу, $-NR_aSO_2$ гетероциклу, $-NR_aC(O)$ алкілу, $-NR_aC(O)$ алкенілу, $-NR_aC(O)$ алкінілу, $-NR_aC(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aC(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aC(O)$ арилу, $-NR_aC(O)$ гетероарилу, $-NR_aC(O)$ гетероциклу, $-NR_aC(O)NR_cR_d$ або $-NR_aC(O)OR_b$;
кожен з Z^{10} незалежно вибраний з
- i) галогену, оксо-групи, тіоксо-групи, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу та $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;
- ii) (C_1-C_6) алкілу, можливо заміщеного одним або більше $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілами або $-O(C_1-C_6)$ алкілами; та
- iii) арилу, гетероциклу або гетероарилу, де арил, гетероцикл або гетероарил може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкілами або $COOH$;
кожен з Z^{11} незалежно вибраний з Z^{10} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_1-C_4)$ алкілу, $-C(=O)-N((C_1-C_4)алкіл)_2$, $-C(=O)-$ арилу, $-C(=O)-$ гетероциклу або $-C(=O)-$ гетероарилу;
- кожен з Z^{15} незалежно вибраний з арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-O$ арилу, $-O$ гетероарилу, $-O$ гетероциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-арилу, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарилу, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероциклу, де кожен з арилу, гетероарилу або гетероциклу незалежно заміщений однією або більше Z^{16} групами та може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами, та де будь-який $-O$ арил, $-O$ гетероарил, $-O$ гетероцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил або $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^1 групами;
- кожен з Z^{16} незалежно вибраний з $-NO_2$, $-OH$, $=NOR_a$, $-SH$, $-CN$, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_3-C_7) галогенкарбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_2-C_6)$ алкенілу, $-O(C_2-C_6)$ алкінілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O$ арилу, $-O$ гетероарилу, $-O$ гетероциклу, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S$ арилу, $-S$ гетероарилу, $-S$ гетероциклу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(O)(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)$ арилу, $-S(O)$ карбоциклу, $-S(O)$ гетероарилу, $-S(O)$ гетероциклу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкенілу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкінілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2$ арилу, $-SO_2$ гетероарилу, $-SO_2$ гетероциклу, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_cR_d$, $-NR_aSO_2R_b$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ арилу, $-OS(O)_2R_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_d$ або $-OC(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл з Z^{16} , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкілами, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)_2R_b$, $-$ гетероарилами, $-$ гетероциклами, $-O$ гетероарилами, $-O$ гетероциклами, $-NH$ гетероарилами, $-NH$ гетероциклами або $-S(O)_2NR_cR_d$;
- кожен з R_a незалежно являє собою H , (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил- (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил- (C_1-C_6) алкіл-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_a , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами;
- кожен з R_b незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил- (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил- (C_1-C_6) алкіл-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_b , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами; та
- кожен з R_c та R_d незалежно вибраний з H , (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, арилу, арил- (C_1-C_6) алкіла-, гетероциклу, гетероарилу або гетероарил- (C_1-C_6) алкілу-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил з R_c або R_d , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами; або R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, де будь-який гетероцикл

з R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами, OH або ціано-групами;
або сіль зазначеної сполуки.

У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропонована сполука формули I':



5

де:

R^4 вибраний з арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу або $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$, де (C_1-C_6) алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси-групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано- або оксо-групою;

10

А являє собою феніл, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл, де будь-який феніл, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл з А може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами; або А та В разом утворюють біциклічний арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл, де біциклічний арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами;

15

кожен з Z^{1a} незалежно вибраний з галогену, (C_1-C_3) алкілу, (C_2-C_3) алкенілу, (C_2-C_3) алкінілу, (C_1-C_3) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, гетероциклу, $-O(C_1-C_3)$ алкілу, $-O(C_2-C_3)$ алкенілу, $-O(C_2-C_3)$ алкінілу, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл з Z^{1a} , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами або (C_1-C_6) алкілами;

25

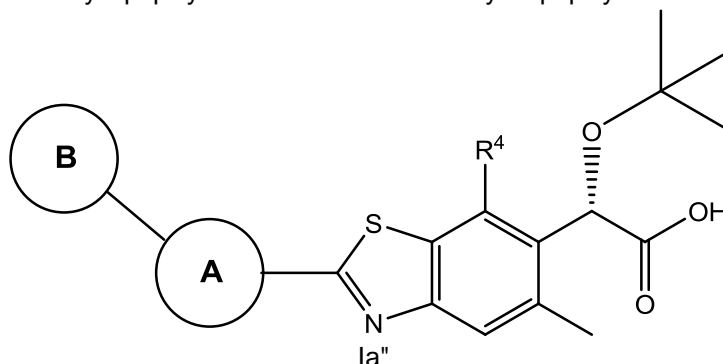
кожен з Z^{1b} незалежно вибраний з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, гетероарилу, гетероциклу, арил (C_1-C_6) алкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_2-C_6)$ алкенілу, $-O(C_2-C_6)$ алкінілу, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл з Z^{1b} , індивідуально або як фрагмент групи, може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами або (C_1-C_6) алкілами; та

30

кожен з R_a , R_b , R_c або R_d незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;
або сіль зазначеної сполуки.

35

Конкретна група сполук формули I' являє собою сполуки формули Ia'':



або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропонована сполука формули I'':

де:

40

R^4 вибраний з арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу або $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, де (C_1-C_6) алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси-групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано- або оксо- групою;

А являє собою феніл, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл, де будь-який феніл, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл з А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами; або А та В разом утворюють біциклічний арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл, де біциклічний арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами;

кожен з Z^{1a} незалежно вибраний з галогену, (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, гетероциклу, $-O(C_1-C_3)$ алкілу, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл з Z^{1a} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами;

кожен з Z^{1b} незалежно вибраний з галогену, CN , (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, гетероарилу, гетероциклу, арил (C_1-C_6) алкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл з Z^{1b} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами; та

кожен з R_a , R_b , R_c або R_d незалежно являє собою Н або (C_1-C_6) алкіл;

або сіль зазначеної сполуки.

Конкретні варіанти реалізації даного винаходу (наприклад, варіанти реалізації) та конкретні значення, перераховані нижче, являють собою варіанти реалізації та значення для сполук формули I" та підформул формули I" (наприклад, формули Ia"). Слід розуміти, що два або більше значень, перераховані нижче у даній заявці, можуть бути об'єднані одне з іншим.

Конкретне значення для А являє собою феніл, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл, де будь-який феніл, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл з А може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами.

Інше конкретне значення для А являє собою феніл, моноциклічний N-гетероарил або моноциклічний гетероцикл, де будь-який феніл, моноциклічний N-гетероарил або моноциклічний гетероцикл з А може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами.

Інше конкретне значення для А являє собою моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл, де будь-який моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл з А може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами.

Інше конкретне значення для А являє собою моноциклічний N-гетероарил або моноциклічний гетероцикл, де будь-який моноциклічний N-гетероарил або моноциклічний гетероцикл з А може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами.

Інше конкретне значення для А являє собою моноциклічний гетероарил, де будь-який моноциклічний гетероарил може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами.

Інше конкретне значення для А являє собою моноциклічний N-гетероарил, де будь-який моноциклічний N-гетероарил може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами.

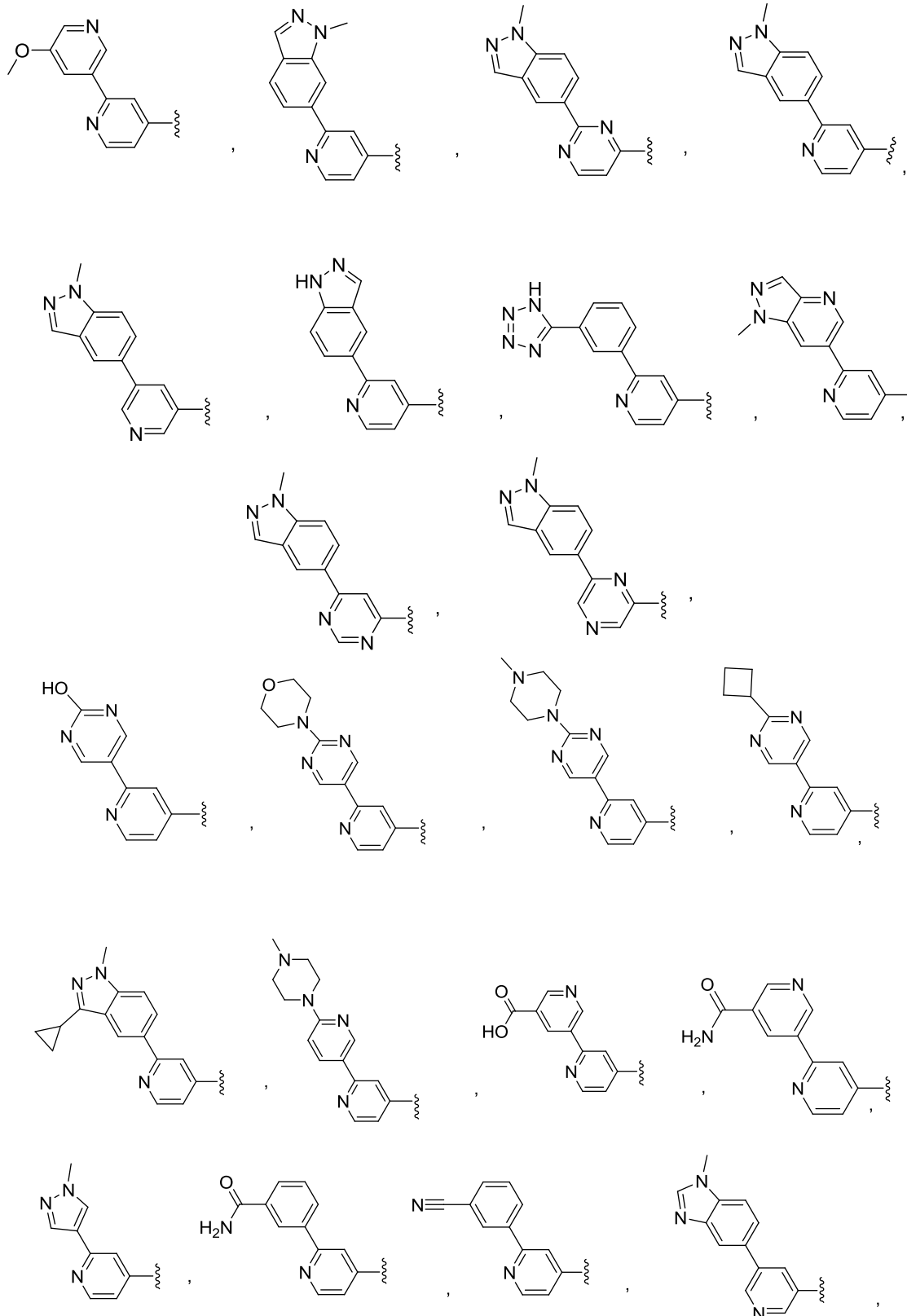
Інше конкретне значення для А являє собою моноциклічний гетероцикл, де будь-який моноциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1a} групами, та В являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, де будь-який арил, гетероарил або

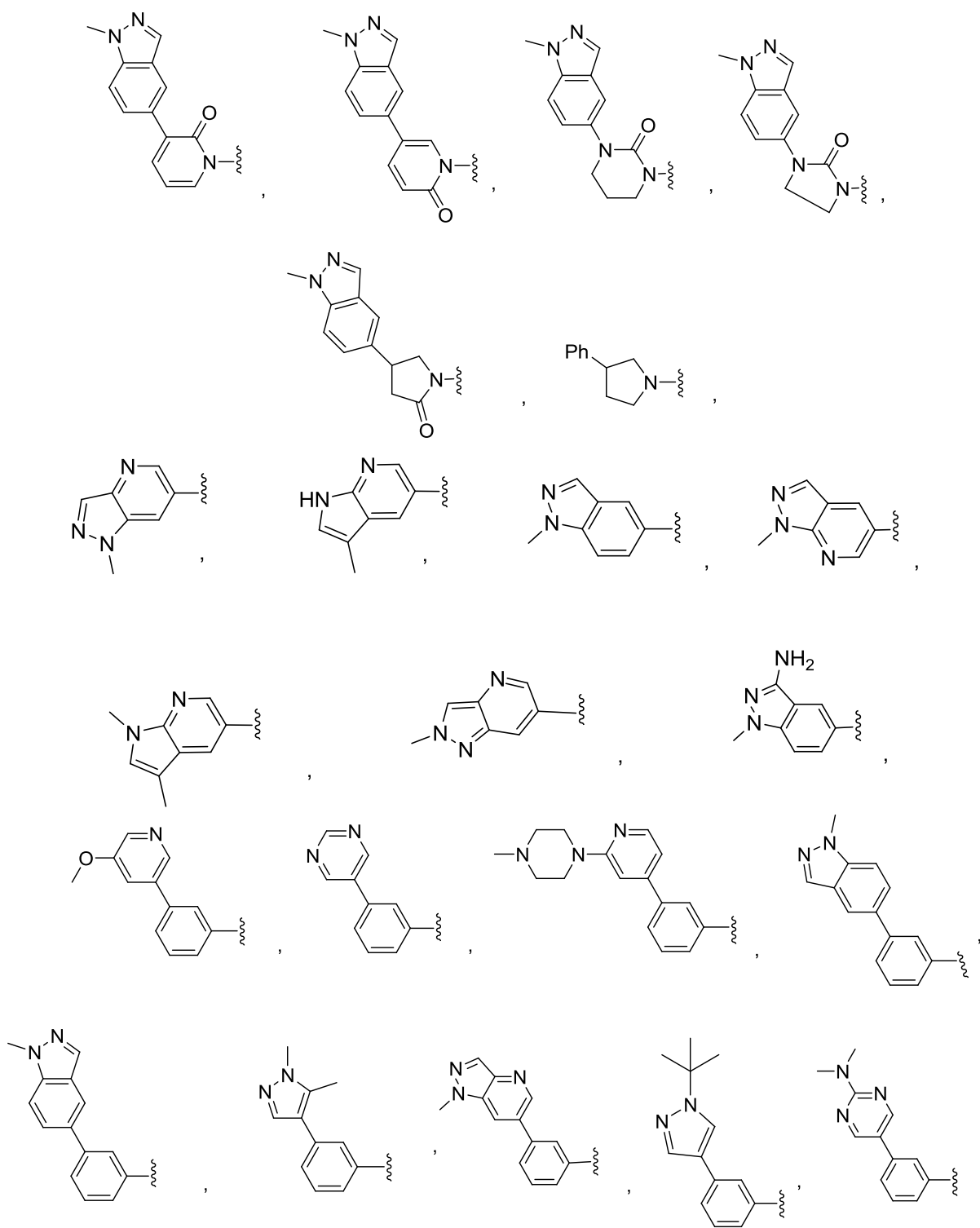
$-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ або CN .

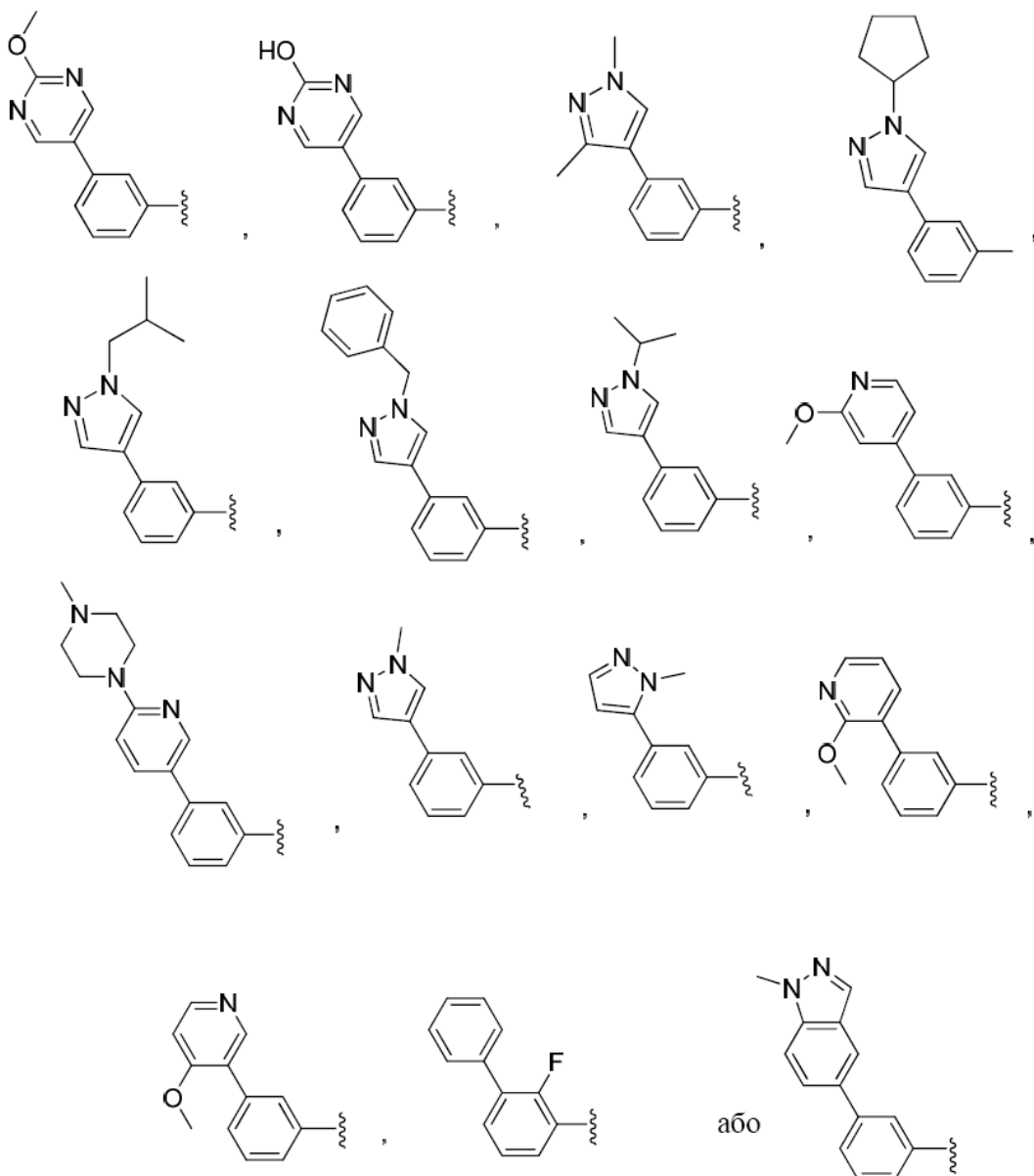
Інша конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких кожен з Z^{1b} незалежно вибраний з метилу або NH_2 .

- 5 Інша конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких кожен з Z^{1b} незалежно вибраний з метилу, ізобутилу, ізопропілу, циклопентилу, N-метилпіперазинілу, $-\text{OCH}_3$, трет-бутилу, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$ або бензилу.

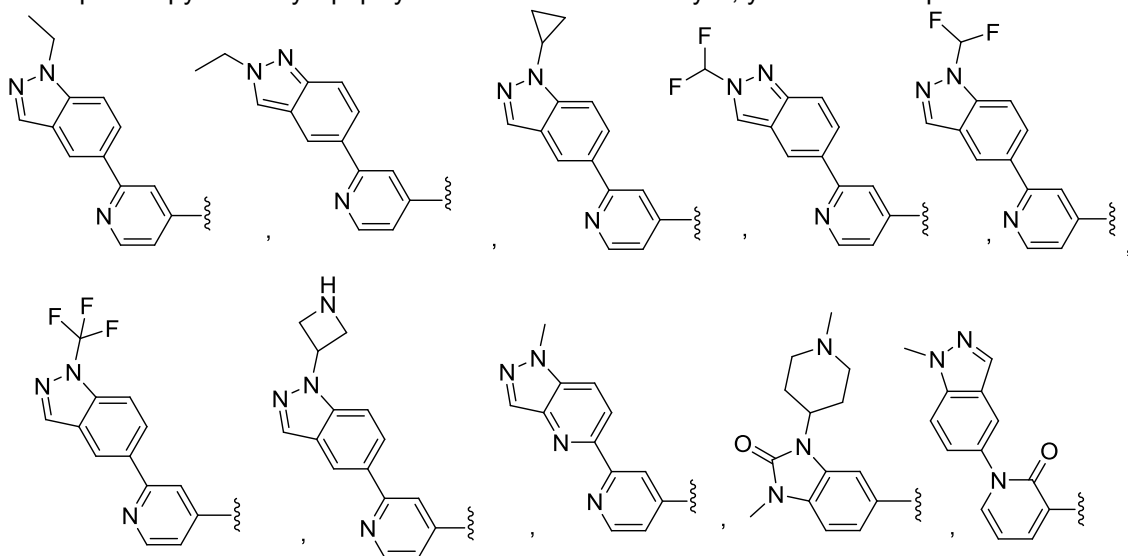
Конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких A-B вибраний з:

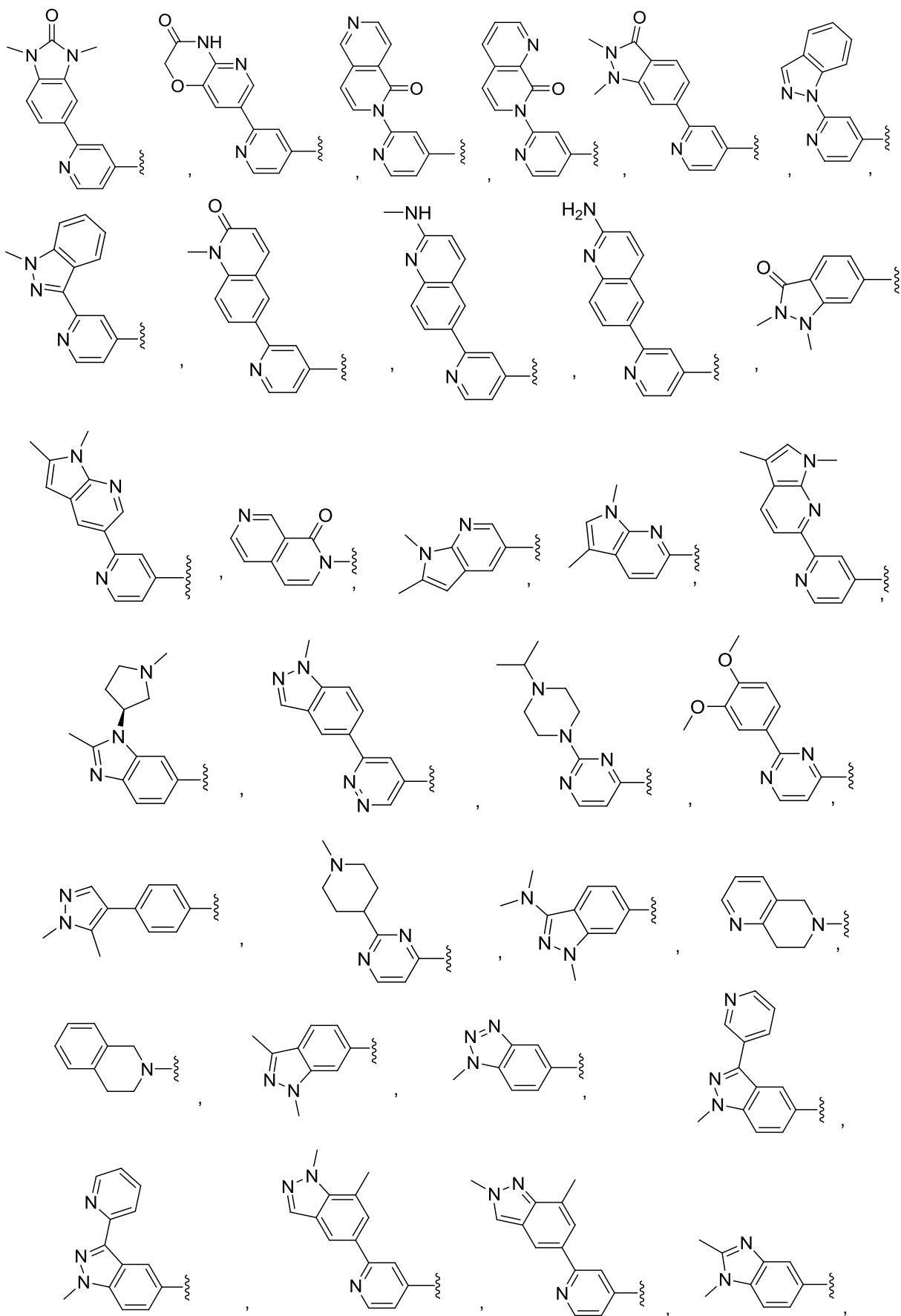


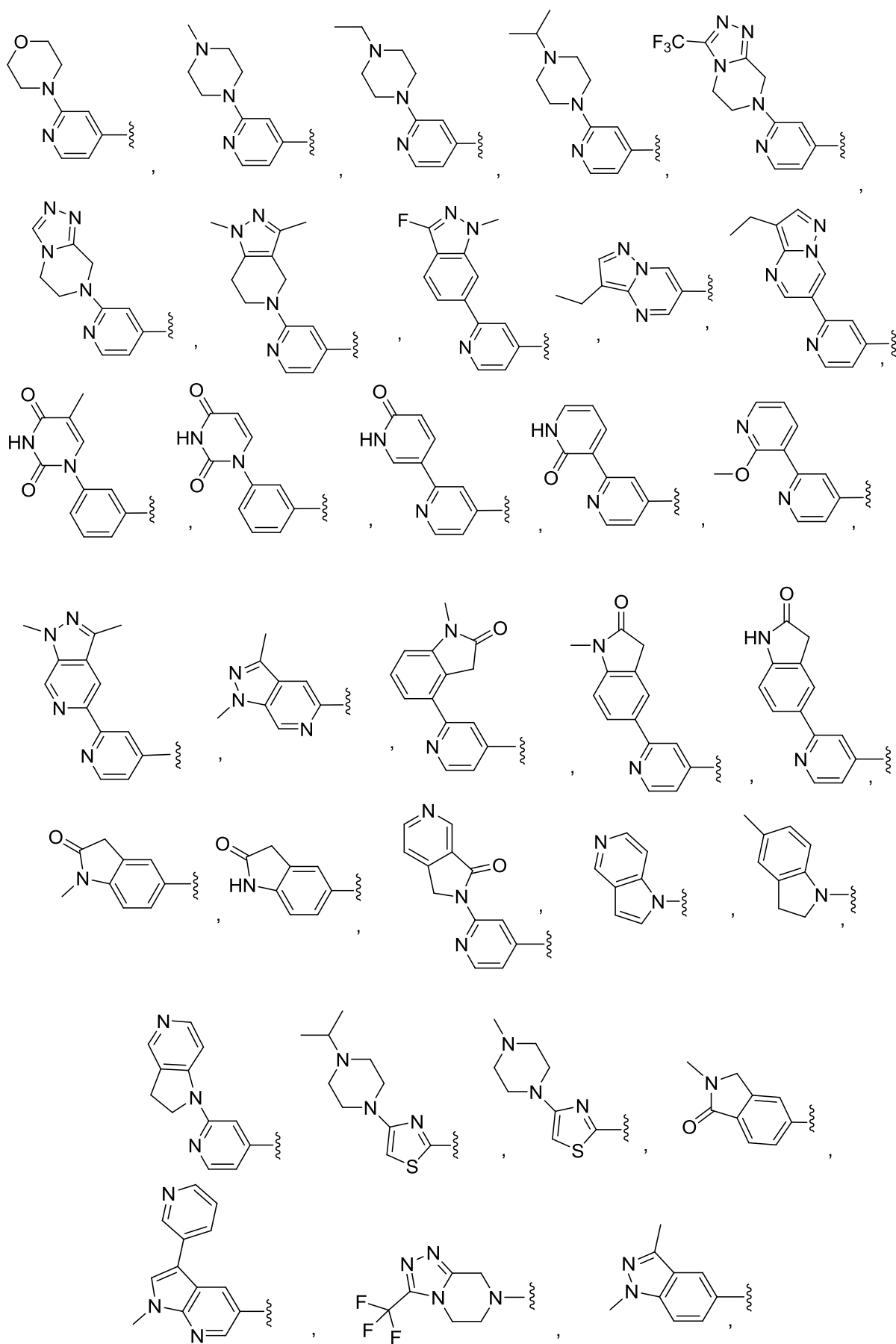


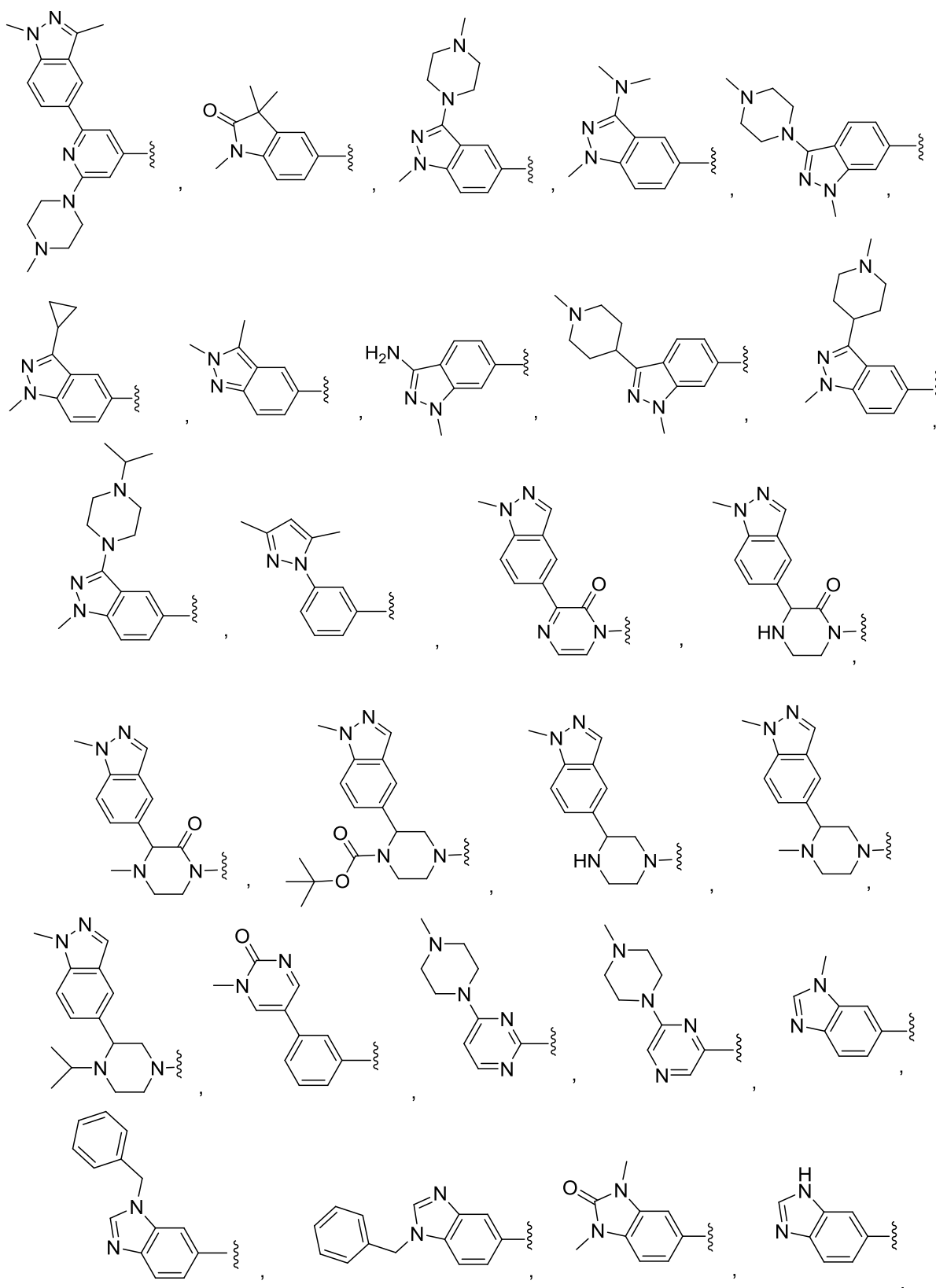


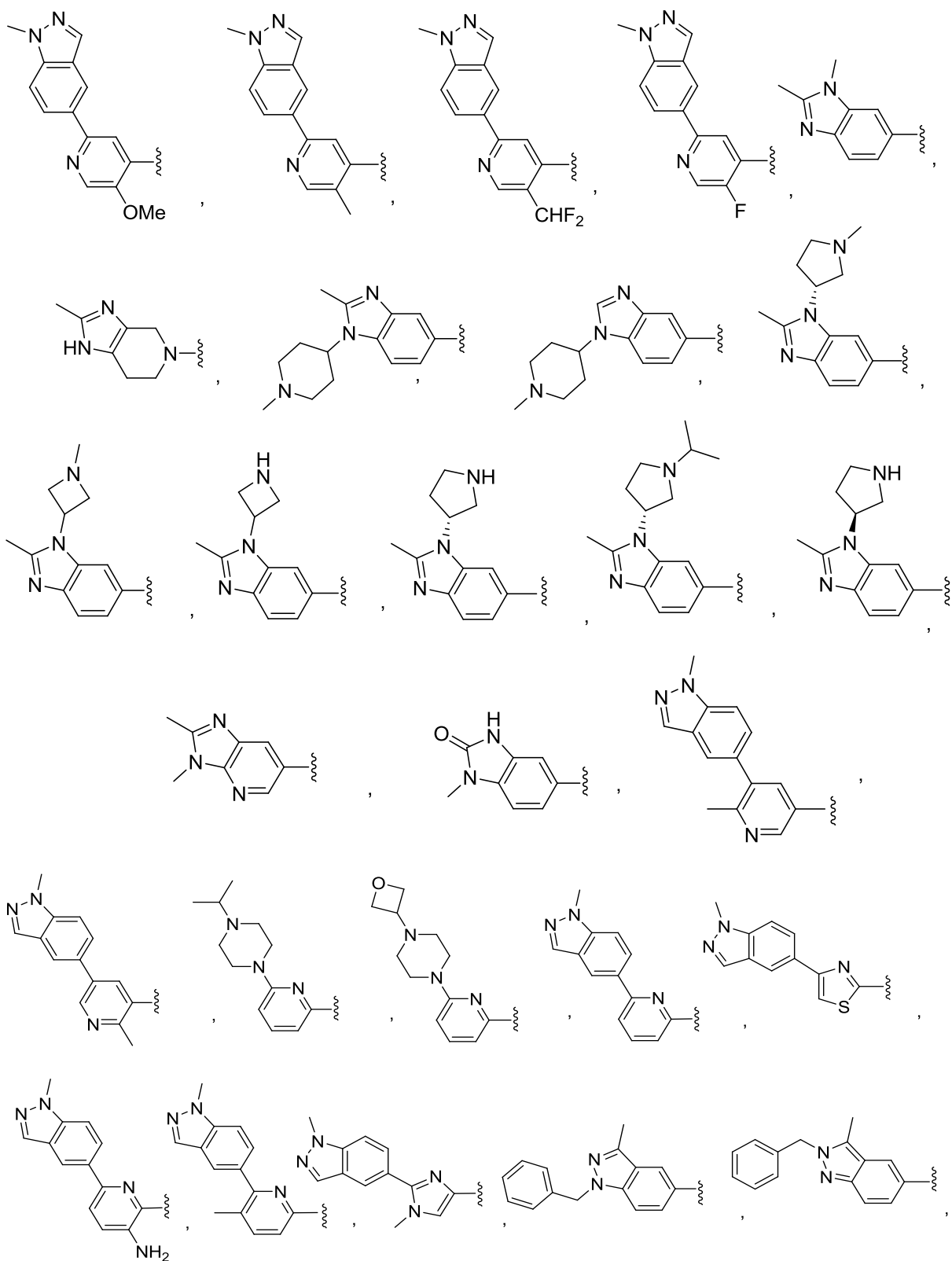
Конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких А-В вибраний з:

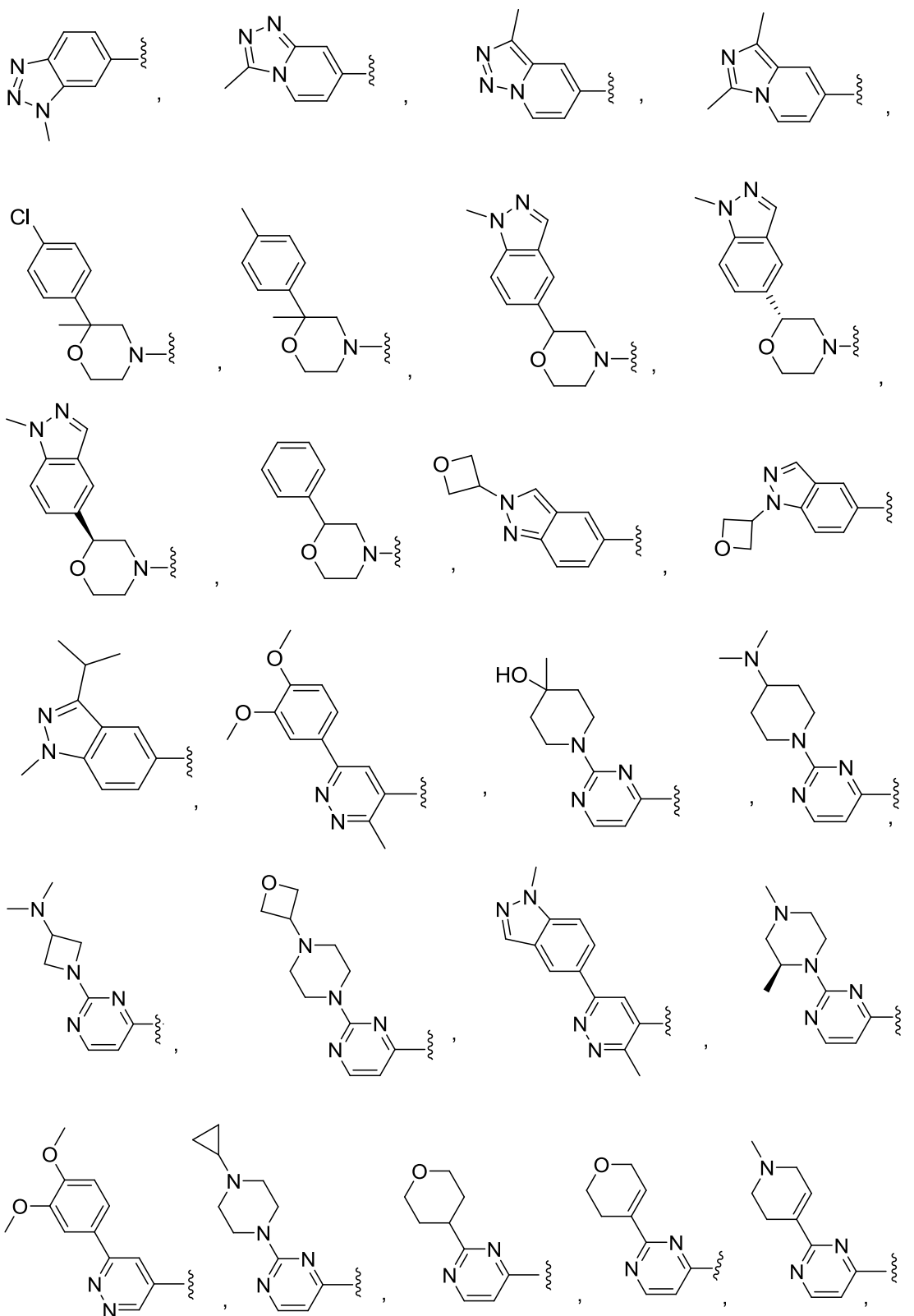


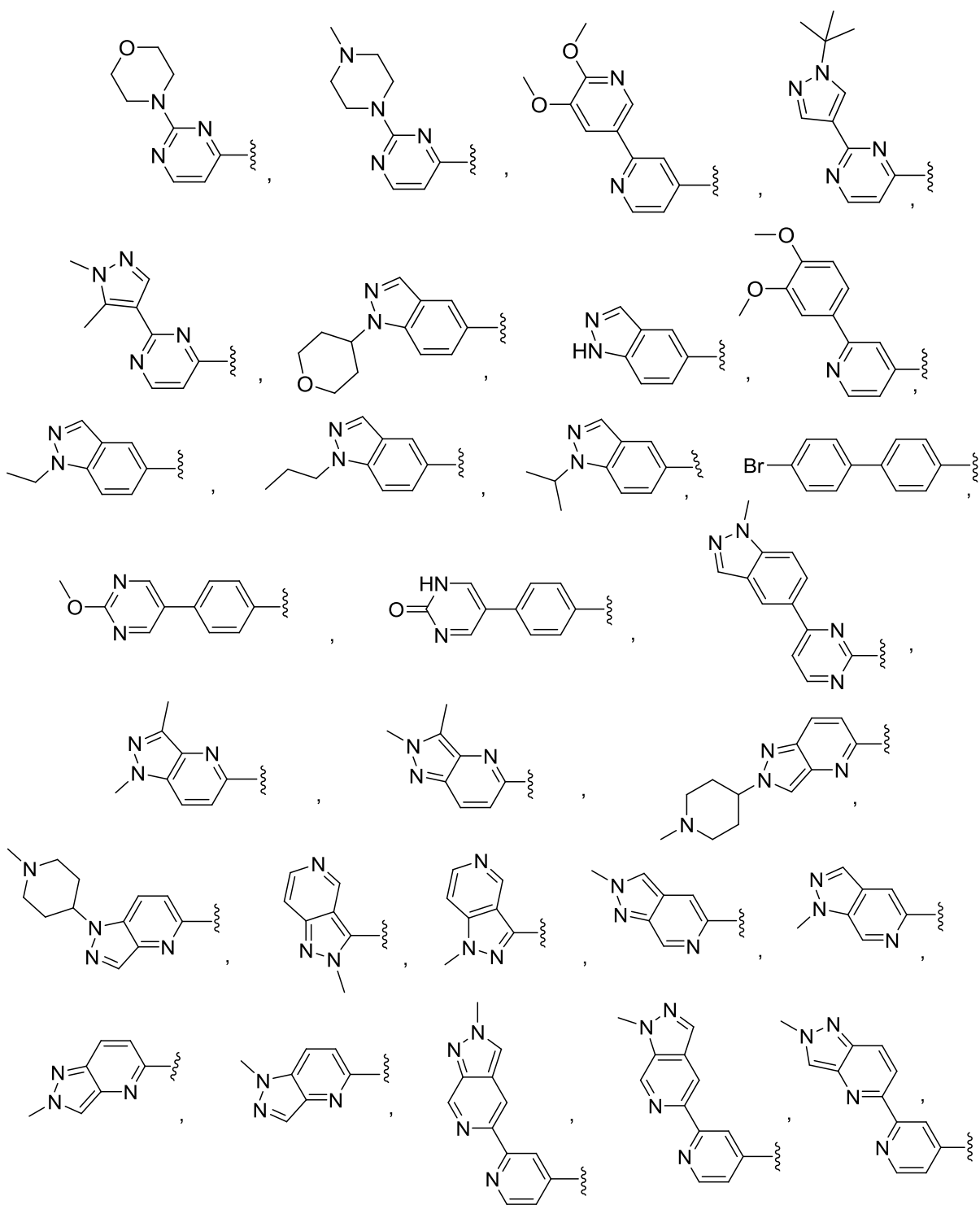


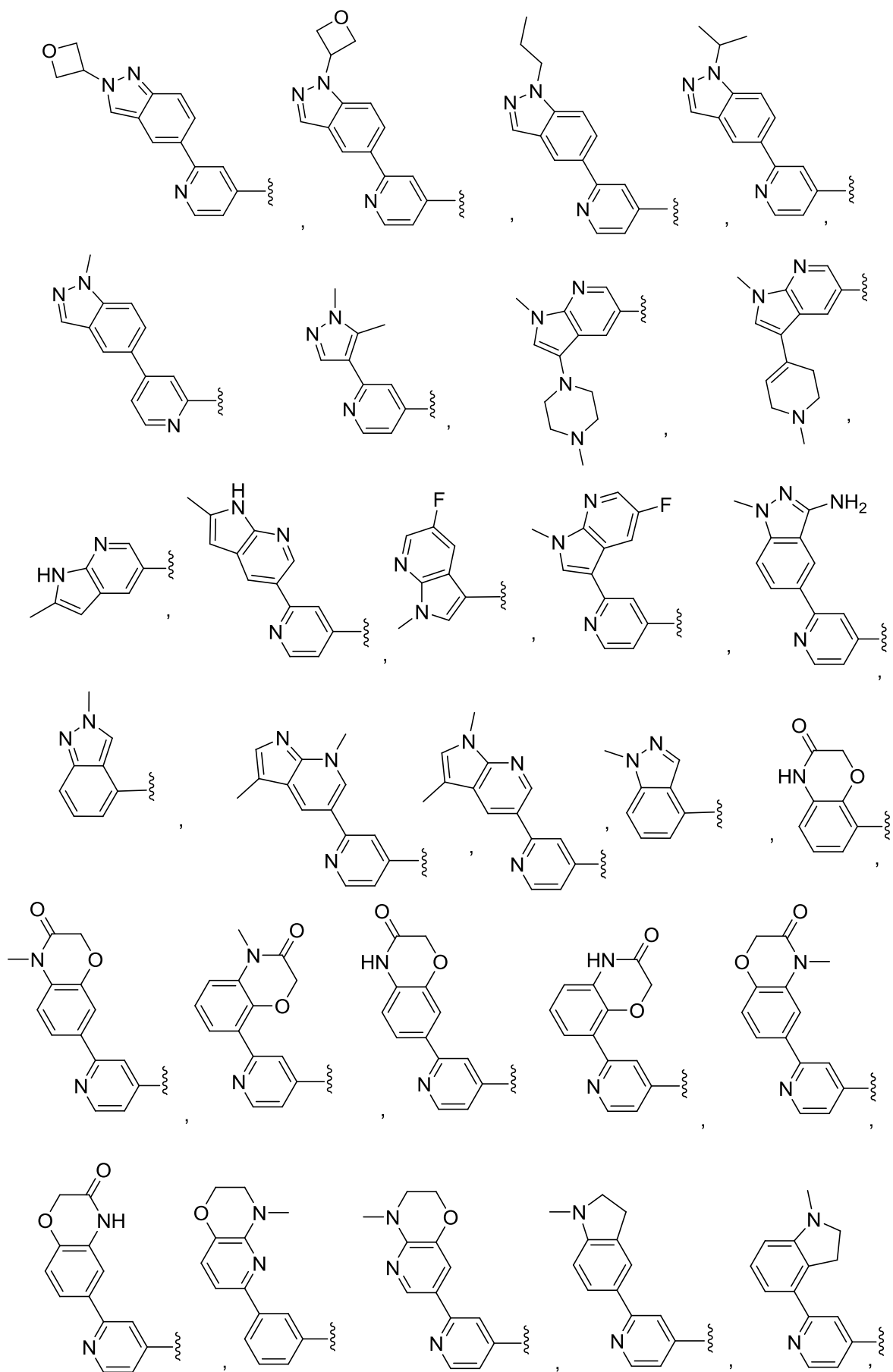


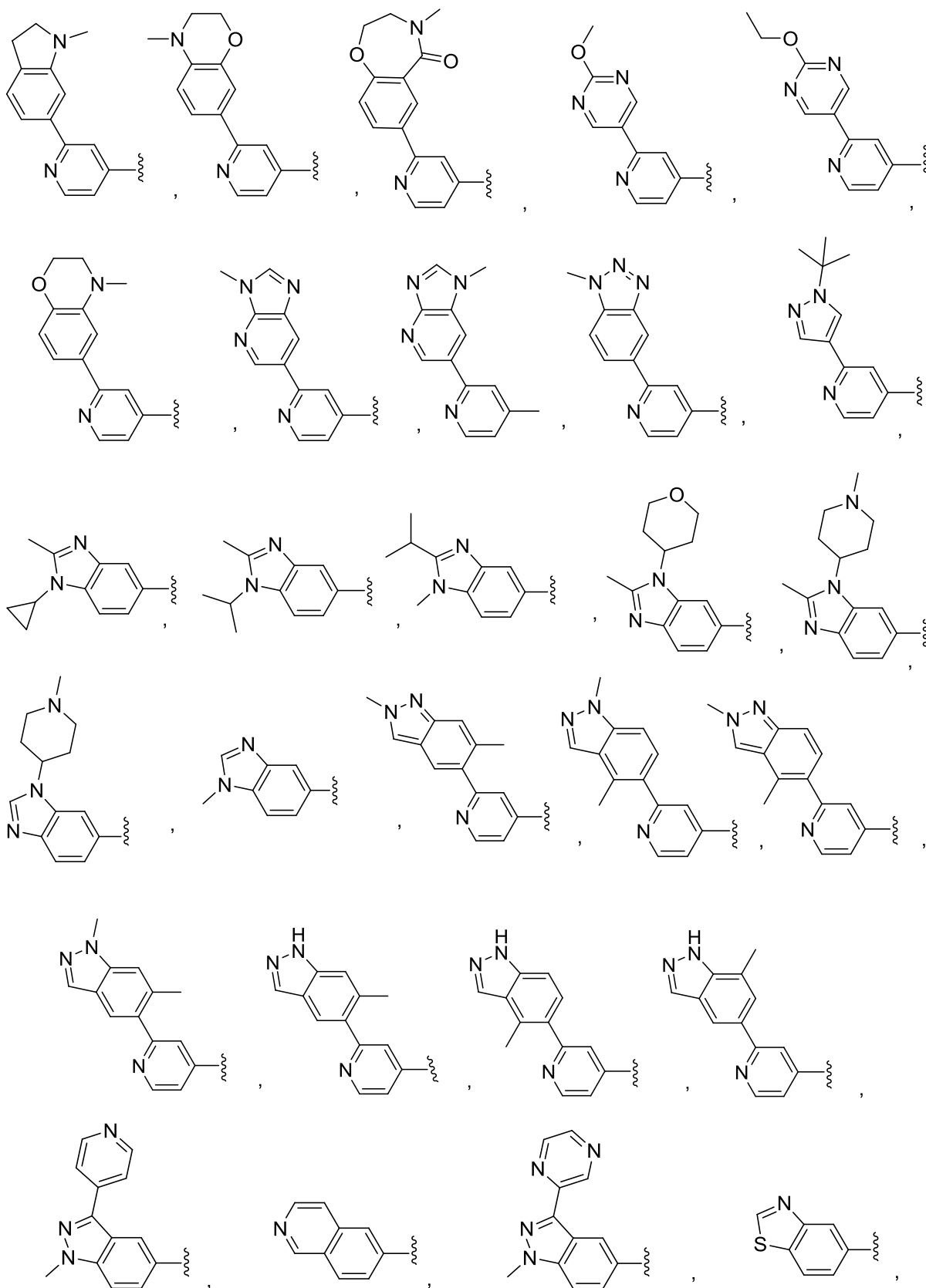


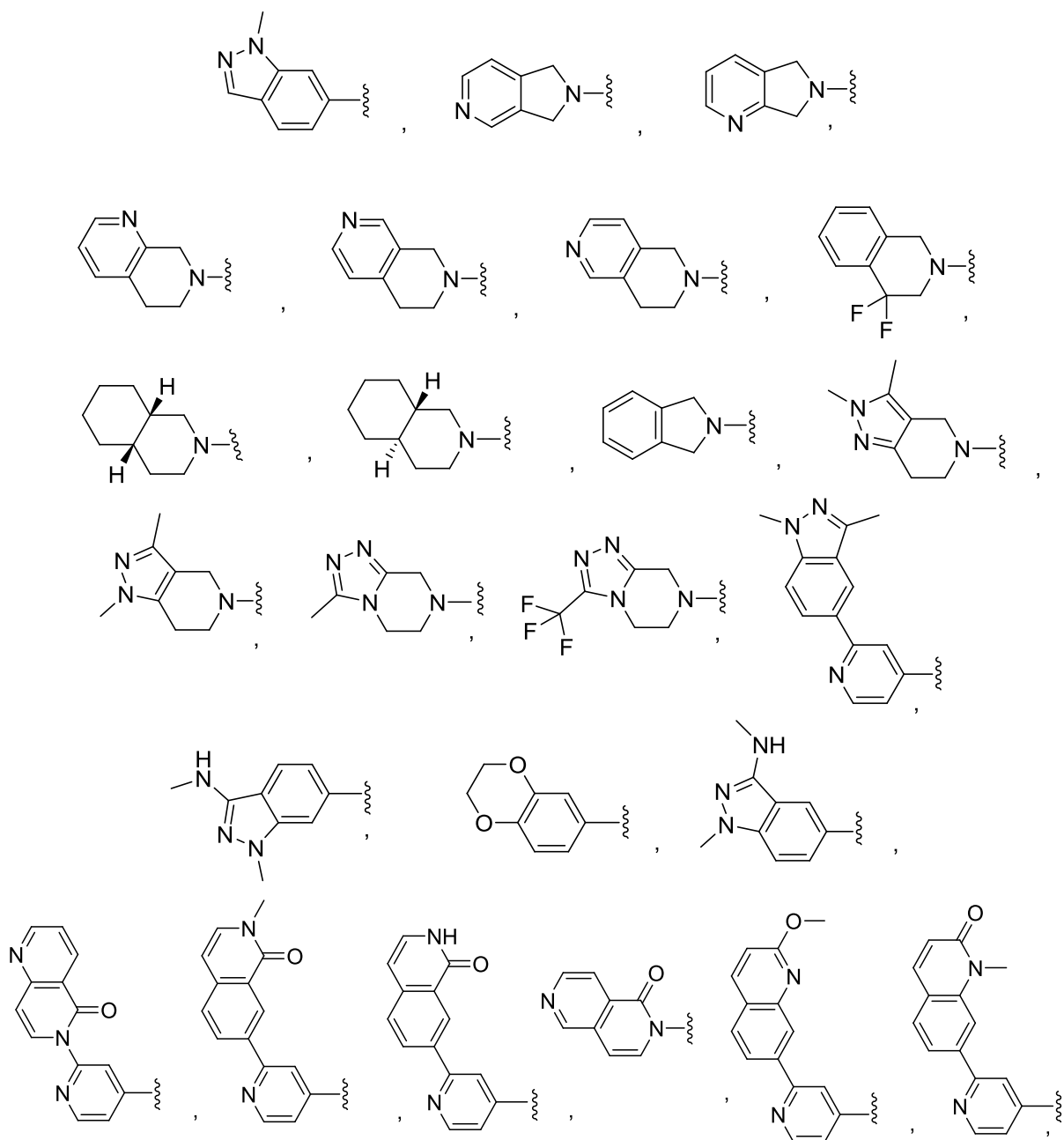


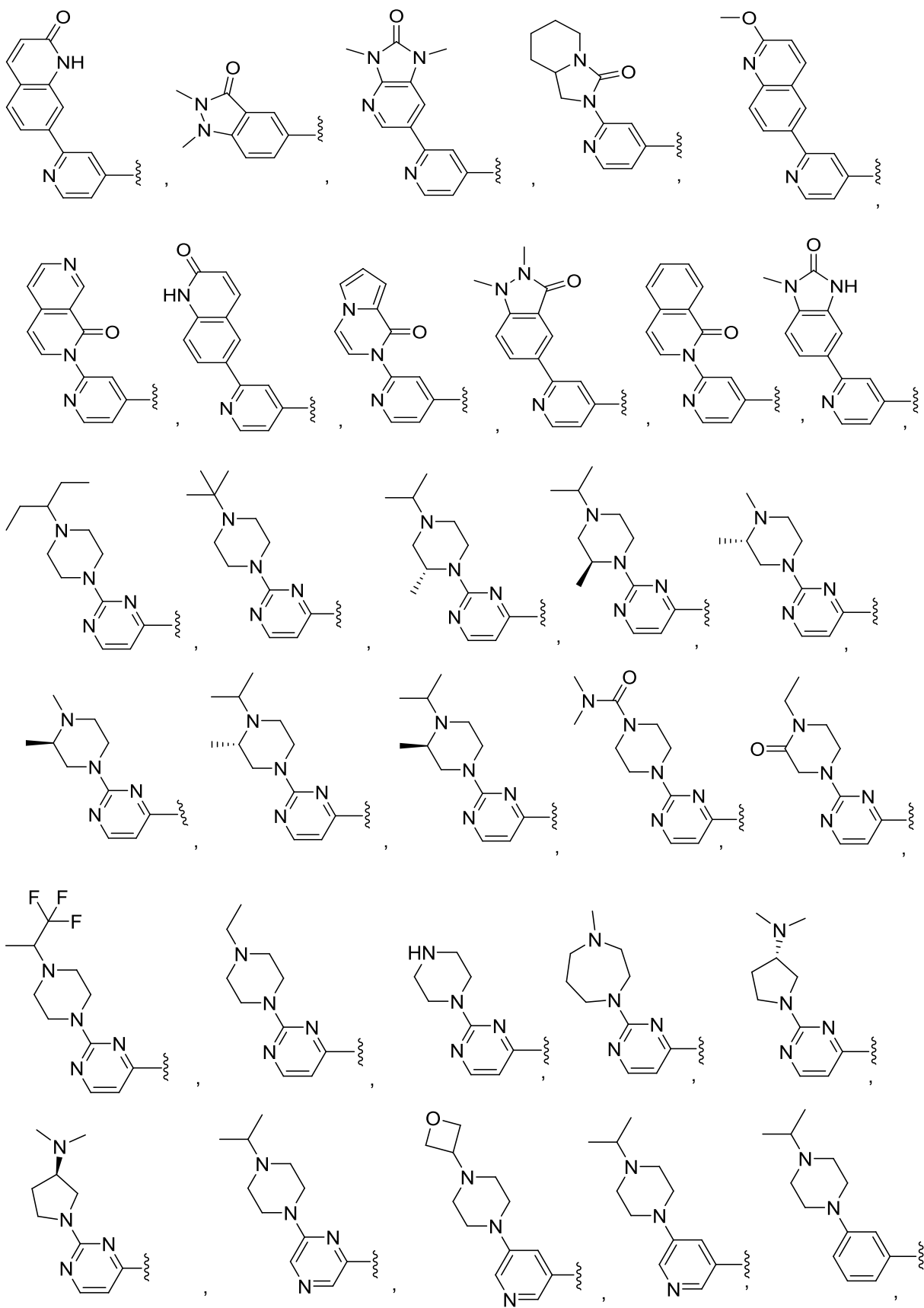


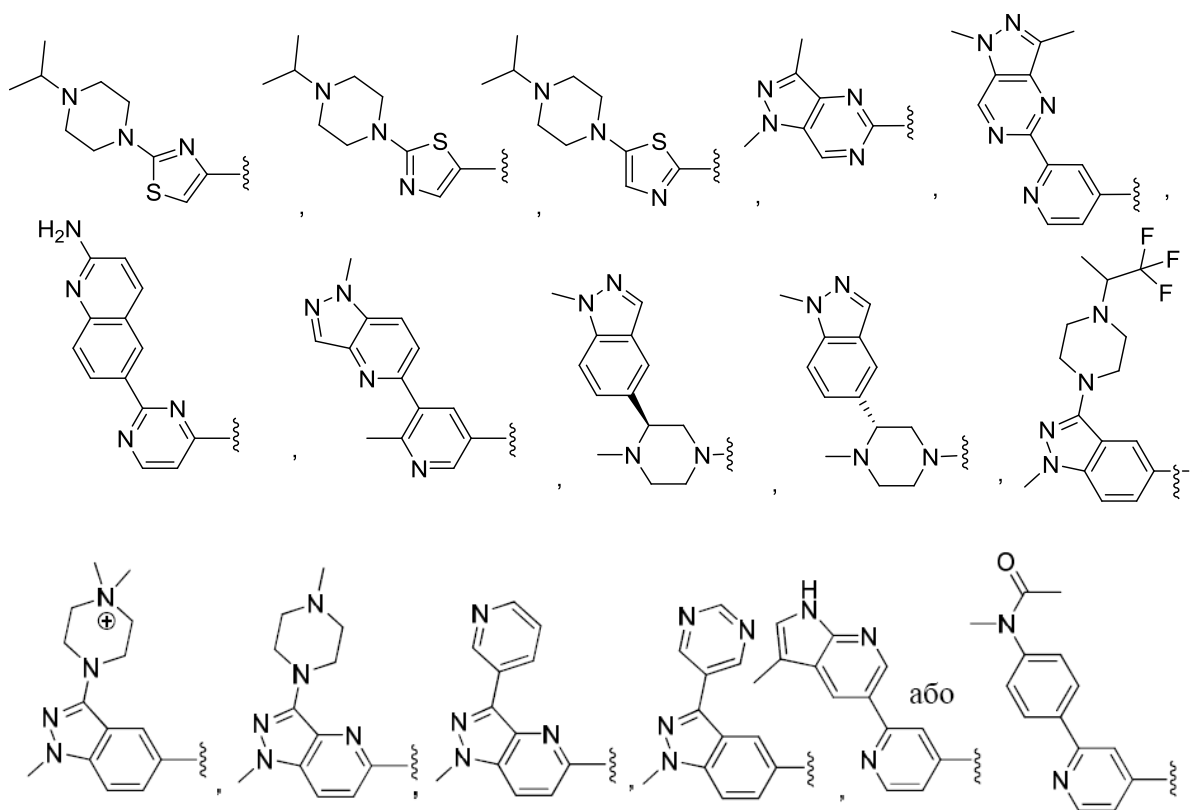




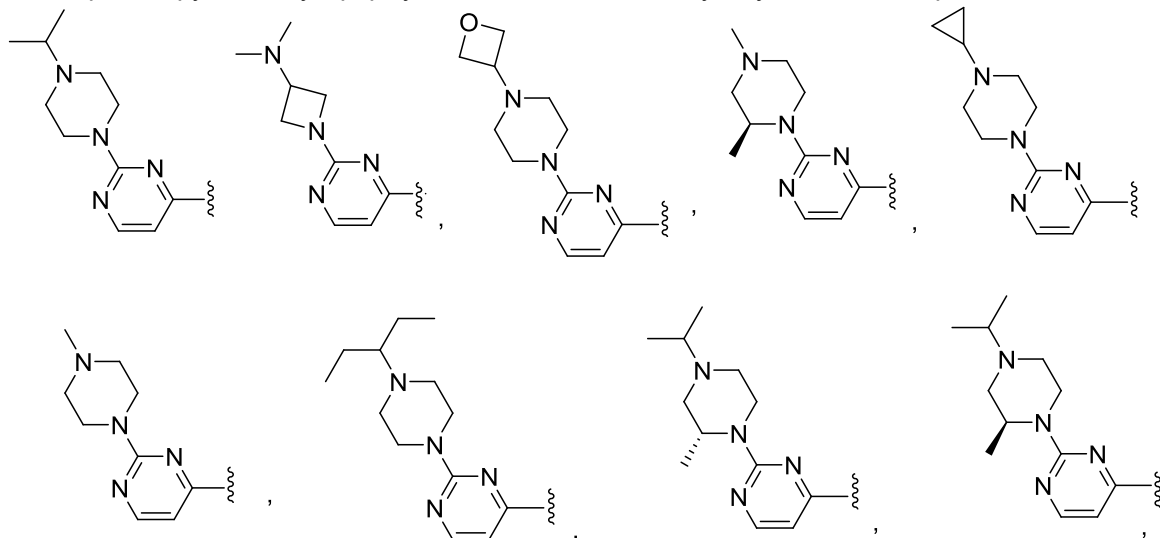


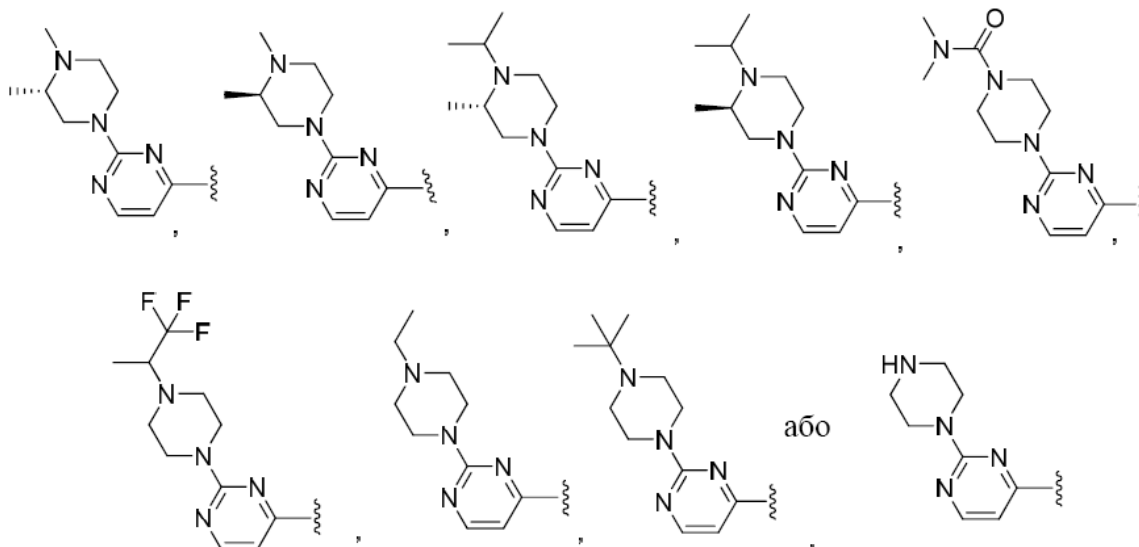




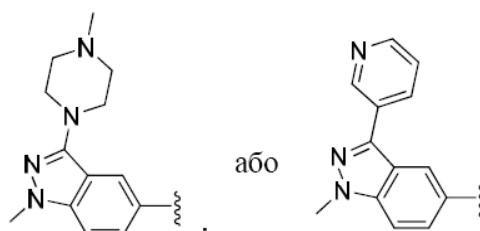


Конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких А-В вибрані з:





Конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких А-В вибраний з:



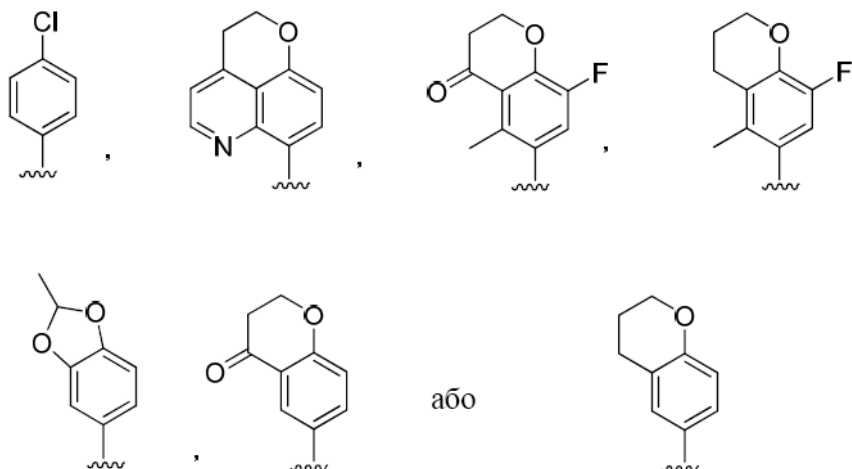
Конкретне значення для R^4 вибране з арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил з R^4 може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами або (C_1-C_6) алкілами.

Інше конкретне значення для R^4 вибране з арилу або гетероциклу, де будь-який арил або гетероцикл з R^4 може бути необов'язково заміщений одним або більше хлор-, фтор- або метилами.

Інше конкретне значення для R^4 являє собою феніл, де феніл може бути необов'язково заміщений одним або більше галогенами або (C_1-C_6) алкілами.

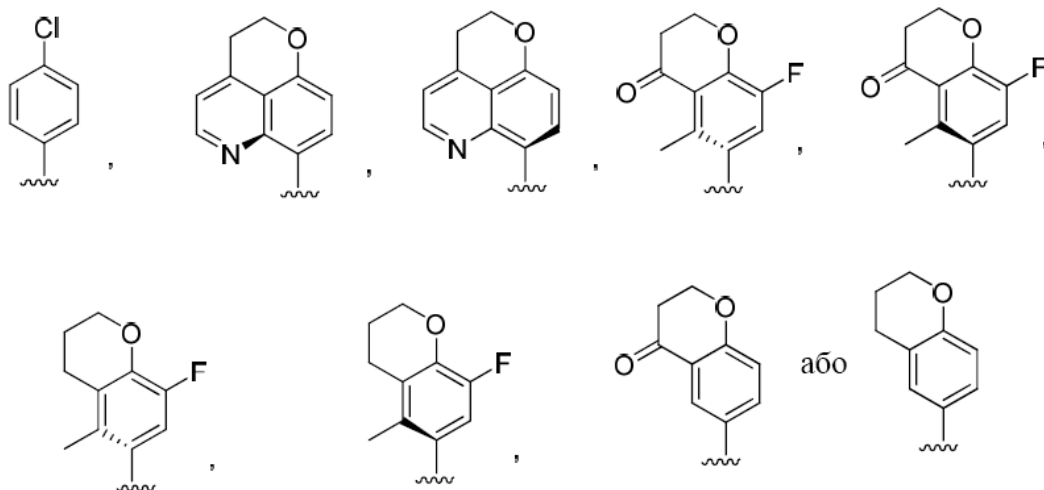
Інше конкретне значення для R^4 являє собою феніл, де феніл може бути необов'язково заміщений одним або більше хлор-, фтор- або метилами.

Конкретне значення для R^4 являє собою:

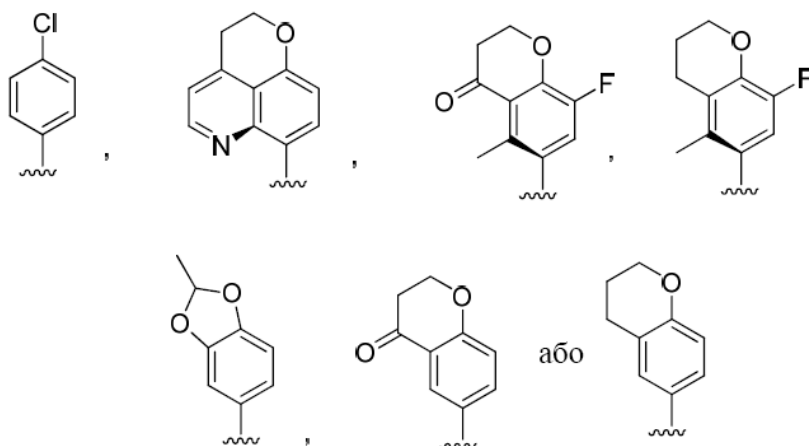


15

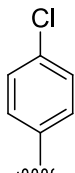
Інше конкретне значення для R^4 являє собою:



Інше конкретне значення для R^4 являє собою:



Інше конкретне значення для R^4 являє собою:



5

У одному з варіантів реалізації запропонована конкретна група сполук формули I", у якій стереохімія R^3 групи формули I" утворює (S)-конфігурацію.

У одному з варіантів реалізації запропонована конкретна група сполук формули I", у якій стереохімія групи $-OC(CH_3)_3$ формули I" утворює (S)-конфігурацію.

10 Конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких:

R^4 вибраний з фенілу, 9-10-членного біциклічного гетероциклу або 12-13-членного трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, 9-10-членний біциклічний гетероцикл або 12-13-членний трициклічний гетероцикл з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, незалежно вибраними з галогену або (C_1-C_6) алкілу;

15 А являє собою феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил або 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, де будь-який феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил або 3-7-членний моноциклічний гетероцикл з А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами, та В являє собою феніл, 8-11-членний біциклічний арил, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 7-11-членний біциклічний гетероарил, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 6-11-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який феніл, 8-11-членний біциклічний арил, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 7-11-членний біциклічний гетероарил, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 6-11-членний біциклічний гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами; або А та В разом утворюють 8-11-членний біциклічний арил, 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 8-11-членний

25

біциклічний арил, 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами;

кожен з Z^{1a} незалежно вибраний з галогену, (C_1-C_3) алкілу, (C_2-C_3) алкенілу, (C_2-C_3) алкінілу, (C_1-C_3) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 3-7-членного моноциклічного гетероциклу, $-O(C_1-C_3)$ алкілу, $-O(C_2-C_3)$ алкенілу, $-O(C_2-C_3)$ алкінілу, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або 3-7-членний моноциклічний гетероцикл з Z^{1a} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами;

кожен з Z^{1b} незалежно вибраний з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарила, 7-12-членного біциклічного гетероарила, 3-7-членного моноциклічного гетероциклу, 6-11-членного біциклічного гетероциклу, феніл (C_1-C_6) алкілу-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_2-C_6)$ алкенілу, $-O(C_2-C_6)$ алкінілу, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 6-11-членний біциклічний гетероцикл з Z^{1b} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами; та

кожен з R_a , R_b , R_c або R_d незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;
або сіль зазначеної сполуки.

Конкретне значення для R^4 вибране з фенілу, біциклічного арилу, моноциклічного гетероциклу, біциклічного гетероциклу, трициклічного гетероциклу, моноциклічного гетероарила, біциклічного гетероарила або трициклічного гетероарила, де будь-який феніл, біциклічний арил, моноциклічний гетероцикл, біциклічний гетероцикл, трициклічний гетероцикл, моноциклічний гетероарил, біциклічний гетероарил або трициклічний гетероарил з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, незалежно вибраними з галогену або (C_1-C_6) алкілу.

Конкретне значення для R^4 вибране з фенілу, біциклічного арилу, моноциклічного гетероциклу, біциклічного гетероциклу, трициклічного гетероциклу, моноциклічного гетероарила, біциклічного гетероарила або трициклічного гетероарила, де будь-який феніл, біциклічний арил, моноциклічний гетероцикл, біциклічний гетероцикл, трициклічний гетероцикл, моноциклічний гетероарил, біциклічний гетероарил або трициклічний гетероарил з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, незалежно вибраними з галогену або метилу.

Конкретне значення для R^4 вибране з фенілу, біциклічного гетероциклу або трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, біциклічний гетероцикл або трициклічний гетероцикл з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу або $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, де (C_1-C_6) алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси-групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано- або оксо-групою.

Конкретне значення для R^4 вибране з фенілу, біциклічного гетероциклу або трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, біциклічний гетероцикл або трициклічний гетероцикл з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, незалежно вибраними з галогену або (C_1-C_6) алкілу.

Конкретне значення для R^4 вибране з фенілу, біциклічного гетероциклу або трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, біциклічний гетероцикл або трициклічний гетероцикл з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, незалежно вибраними з галогену або метилу.

Конкретне значення для R^4 вибране з фенілу, біциклічного гетероциклу або трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, біциклічний гетероцикл або трициклічний гетероцикл з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, незалежно вибраними з фтор-, хлор- або метилу.

Конкретне значення для R^4 вибране з фенілу, 9-10-членного біциклічного гетероциклу або 12-13-членного трициклічного гетероциклу, де будь-який феніл, 9-10-членний біциклічний гетероцикл або 12-13-членний трициклічний гетероцикл з R^4 може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу або $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, де (C_1-C_6) алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси-групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано- або оксо-групою.

гетероцикл або 6-11-членний біциклічний гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А являє собою 5-6-членний моноциклічний N-гетероарил, де будь-який 5-6-членний моноциклічний N-гетероарил з А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами, та В являє собою 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами; або А та В разом утворюють 8-11-членний біциклічний арил, 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який 8-11-членний біциклічний арил, 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А являє собою 5-6-членний моноциклічний N-гетероарил, де будь-який 5-6-членний моноциклічний N-гетероарил з А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами, та В являє собою 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

У одному з варіантів реалізації моноциклічний N-гетероарил включає моноциклічні гетероарили, які містять один або два атоми азоту у моноциклічному кільці, та які можливо містять один атом кисню або один атом сірки у моноциклічному кільці.

У одному з варіантів реалізації моноциклічний N-гетероарил включає моноциклічні гетероарили, які містять один або два атоми азоту у моноциклічному кільці.

У одному з варіантів реалізації N-гетероарил включає гетероарили, які містять один або два атоми азоту у гетероарильному кільці, та які можливо містять один атом кисню або один атом сірки у гетероарильному кільці.

Конкретне значення для А являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридиніл-2(1H)-он, тетрагідропірипідин-2(1H)-он, імідазолідиніл-2-он, піролідиніл-2-он, піролідиніл, піридазиніл, тіазоліл, піразин-2(1H)-он, піперазиніл-2-он, піперазиніл, імідазоліл, морфолініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл або піперидиніл, де будь-який феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридиніл-2(1H)-он, тетрагідропірипідин-2(1H)-он, імідазолідиніл-2-он, піролідиніл-2-он, піролідиніл, піридазиніл, тіазоліл, піразин-2(1H)-он, піперазиніл-2-он, піперазиніл, імідазоліл, морфолініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл або піперидиніл з А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами.

Конкретне значення для А являє собою 5-6-членний моноциклічний N-гетероарил, де будь-який 5-6-членний моноциклічний N-гетероарил з А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами.

Конкретне значення для А являє собою 6-членний моноциклічний N-гетероарил, де будь-який 6-членний моноциклічний N-гетероарил з А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами.

Конкретне значення для А являє собою піридиніл або піримідиніл, де піридиніл або піримідиніл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами.

Конкретне значення для А являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або пірадиніл, де піридиніл, піримідиніл, піразиніл або пірадиніл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами.

Конкретне значення для А являє собою піримідиніл, де піримідиніл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами.

Конкретне значення для В вибрано з фенілу, піридинілу, індазолілу, піразоло[4,3-b]піридинілу, піримідинілу, піразолілу, бензо[d]імідазолілу, індазолілу, 1H-бензо[d]імідазоліл-2(3H)-ону, 2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл-3(4H)-ону, 2,6-нафтиридин-1(2H)-ону, 1,7-нафтиридиніл-8(7H)-ону, 1H-індазоліл-3(2H)-ону, хінолініл-2(1H)-ону, хінолінілу, піроло[2,3-b]піридинілу, піролідинілу, піперазинілу, фенілу, імідазолілу, піперидинілу, морфолінілу, 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-a]піразинілу, 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-c]піридинілу, піразоло[1,5-a]піримідинілу, піримідиніл-2,4(1H, 3H)-діонілу, піридиніл-2(1H)-ону, 1H-піразоло[3,4-c]піридиніл, індолініл-2-ону, 1H-піроло[3,4-c]піридиніл-3(2H)-ону, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридинілу, піразолілу, піримідиніл-2(1H)-ону, азетидинілу, тетрагідро-2H-піранілу, 3,6-дигідро-2H-піранілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридину, 1H-піразоло[3,4-b]піридинілу, 2H-бензо[b][1,4]оксазиніл-3(4H)-ону, 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазинілу, індолінілу, 3,4-дигідробензо[f][1,4]оксазепін-5(2H)-ону, 3H-імідазо[4,5-b]піридинілу або 1H-

бензо[d][1,2,3]триазолілу, де будь-який феніл, піридиніл, індазоліл, піразоло[4,3-b]піридиніл, піримідиніл, піразоліл, бензо[d]імідазоліл, індазоліл, 1H-бензо[d]імідазоліл-2(3H)-он, 2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 2,6-нафтиридин-1(2H)-он, 1,7-нафтиридиніл-8(7H)-он, 1H-індазоліл-3(2H)-он, хінолініл-2(1H)-он, хінолініл, піроло[2,3-b]піридиніл, піролідиніл, піперазиніл, феніл, імідазоліл, піперидиніл, морфолініл, 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразиніл, 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-c]піридиніл, піразоло[1,5-a]піримідиніл, піримідиніл-2,4(1H, 3H)-діоніл, піридиніл-2(1H)-он, 1H-піразоло[3,4-c]піридиніл, індолініл-2-он, 1H-піроло[3,4-c]піридиніл-3(2H)-он, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридиніл, піразоліл, піримідиніл-2(1H)-он, азетидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин, 1H-піразоло[3,4-b]піридиніл, 2H-бензо[b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл, індолініл, 3,4-дигідробензо[f][1,4]оксазепін-5(2H)-он, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл або 1H-бензо[d][1,2,3]триазоліл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

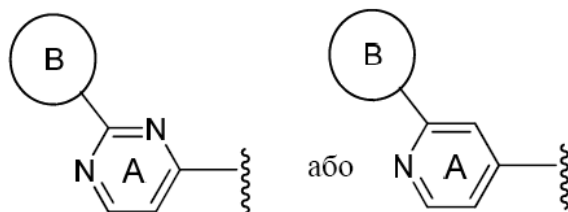
Конкретне значення для В являє собою 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретне значення для В являє собою 4-7-членний моноциклічний гетероцикл, де будь-який 4-7-членний моноциклічний гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретне значення для В являє собою 4-6-членний моноциклічний гетероцикл, де будь-який 4-6-членний моноциклічний гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

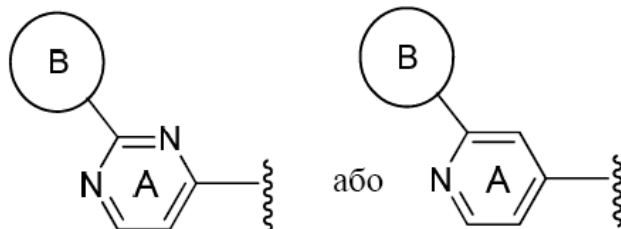
Конкретне значення для В являє собою піперазиніл або азетидиніл, де будь-який піперазиніл або азетидиніл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А-В являє собою:



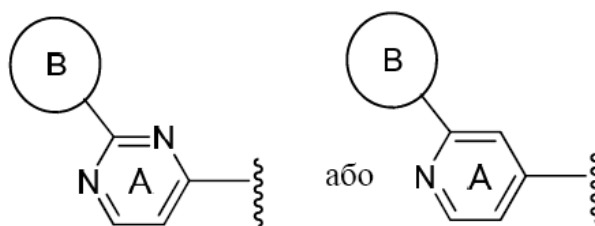
де А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами та В являє собою феніл, 8-11-членний біциклічний арил, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 7-11-членний біциклічний гетероарил, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 6-11-членний біциклічний гетероцикл, де будь-який феніл, 8-11-членний біциклічний арил, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 7-11-членний біциклічний гетероарил, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 6-11-членний біциклічний гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А-В являє собою:



де А може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} групами та В являє собою 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, де будь-який 3-7-членний моноциклічний гетероцикл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А-В являє собою:



де В являє собою азетидиніл або піперазиніл, де будь-який азетидиніл або піперазиніл з В може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

5 Конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких А та В разом утворюють піролопіридиніл, піразолопиринин або індазоліл, де піролопіридиніл, піразолопиринин або індазоліл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А та В разом утворюють біциклічний арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл, де біциклічний арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А та В разом утворюють 8-11-членний біциклічний арил, 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл, де 8-11-членний біциклічний арил, 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I^a включає сполуки, у яких А та В разом утворюють 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл, де 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

20 Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А та В разом утворюють 7-11-членний біциклічний гетероарил, де 7-11-членний біциклічний гетероарил може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А та В разом утворюють 9-10-членний біциклічний гетероарил або 9-11-членний біциклічний гетероцикл, де 9-10-членний біциклічний гетероарил або 9-11-членний біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А та В разом утворюють 9-10-членний біциклічний гетероарил, де 9-10-членний біциклічний гетероарил може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

30 Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А та В разом утворюють 9-10-членний біциклічний гетероарил, де 9-10-членний біциклічний гетероарил містить від 1 до 4 атомів азоту, та де 9-10-членний біциклічний гетероарил може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

35 Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А та В разом утворюють 9-10-членний біциклічний гетероарил, де 9-10-членний біциклічний гетероарил містить 2 або 3 атоми азоту, та де 9-10-членний біциклічний гетероарил може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А та В разом утворюють індазоліл, де індазоліл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких А та В разом утворюють піразоло[4,3-*b*]пиридиніл, піроло[2,3-*b*]пиридиніл, індазоліл, піразоло[3,4-*b*]пиридиніл, 2,7-нафтиридиніл-1(2Н)-он, бензоімідазоліл, бензо[1,2,3]триазоліл, піразоло[3,4-*c*]пиридиніл, піроло[3,2-*c*]пиридиніл, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридиніл, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридиніл, імідазо[1,5-*a*]пиридиніл, піразоло[4,3-*c*]пиридиніл, ізохінолініл, бензотіазоліл, 1Н-піразоло[4,3-*d*]пиримідиніл або 2,6-нафтиридин-1(2Н)-он, де піразоло[4,3-*b*]пиридиніл, піроло[2,3-*b*]пиридиніл, індазоліл, піразоло[3,4-*b*]пиридиніл, 2,7-нафтиридиніл-1(2Н)-он, бензоімідазоліл, бензо[1,2,3]триазоліл, піразоло[3,4-*c*]пиридиніл, піроло[3,2-*c*]пиридиніл, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридиніл, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридиніл, імідазо[1,5-*a*]пиридиніл, піразоло[4,3-*c*]пиридиніл, ізохінолініл, бензотіазоліл, 1Н-піразоло[4,3-*d*]пиримідиніл або 2,6-нафтиридин-1(2Н)-он може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

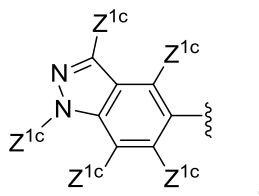
Конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких А та В разом утворюють 1Н-

бензо[d]імідазоліл-2(3H)-он, 1H-індазоліл-3(2H)-он, 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, індолініл-2-он, ізоіндолініл-1-он, індолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридиніл, 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразиніл, 2H-бензо[b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридиніл, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридиніл, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-б]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-2,6-нафтиридиніл, декагідроізохінолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридиніл, ізоіндолініл або 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл, де 1H-бензо[d]імідазоліл-2(3H)-он, 1H-індазоліл-3(2H)-он, 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, індолініл-2-он, ізоіндолініл-1-он, індолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридиніл, 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразиніл, 2H-бензо[b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридиніл, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридиніл, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-б]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-2,6-нафтиридиніл, декагідроізохінолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридиніл, ізоіндолініл або 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" являє собою сполуки, у яких А та В разом утворюють піразоло[4,3-б]піридиніл, піроло[2,3-б]піридиніл, індазоліл, піразоло[3,4-б]піридиніл, 2,7-нафтиридиніл-1(2H)-он, бензоімідазоліл, бензо[1,2,3]тріазоліл, піразоло[3,4-с]піридиніл, піроло[3,2-с]піридиніл, [1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридиніл, [1,2,3]тріазоло[1,5-а]піридиніл, імідазо[1,5-а]піридиніл, піразоло[4,3-с]піридиніл, ізохінолініл, бензотіазоліл, 1H-піразоло[4,3-д]піримідиніл, 2,6-нафтиридин-1(2H)-он, 1H-бензо[d]імідазоліл-2(3H)-он, 1H-індазоліл-3(2H)-он, 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, індолініл-2-он, ізоіндолініл-1-он, індолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридиніл, 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразиніл, 2H-бензо[b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридиніл, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридиніл, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-б]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-2,6-нафтиридиніл, декагідроізохінолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридиніл, ізоіндолініл або 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл, де піразоло[4,3-б]піридиніл, піроло[2,3-б]піридиніл, індазоліл, піразоло[3,4-б]піридиніл, 2,7-нафтиридиніл-1(2H)-он, бензоімідазоліл, бензо[1,2,3]тріазоліл, піразоло[3,4-с]піридиніл, піроло[3,2-с]піридиніл, [1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридиніл, [1,2,3]тріазоло[1,5-а]піридиніл, імідазо[1,5-а]піридиніл, піразоло[4,3-с]піридиніл, ізохінолініл, бензотіазоліл, 1H-піразоло[4,3-д]піримідиніл, 2,6-нафтиридин-1(2H)-он, 1H-бензо[d]імідазоліл-2(3H)-он, 1H-індазоліл-3(2H)-он, 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, індолініл-2-он, ізоіндолініл-1-он, індолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридиніл, 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразиніл, 2H-бензо[b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридиніл, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридиніл, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-б]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-2,6-нафтиридиніл, декагідроізохінолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридиніл, ізоіндолініл або 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

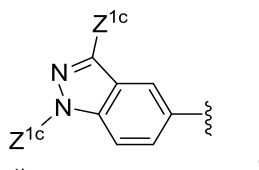
Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А та В разом утворюють індазоліл, де індазоліл може бути необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1b} групами.

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А-В являє собою:



де кожен з Z^{1c} являє собою Н або Z^{1b} .

Конкретна група сполук формули I" включає сполуки, у яких А-В являє собою:



де кожен з Z^{1c} являє собою Н або Z^{1b} .

Конкретне значення для кожного з Z^{1a} являє собою галоген, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, $-O(C_1-C_3)$ алкіл, -

$O(C_2-C_3)$ алкеніл, $-O(C_2-C_3)$ алкініл, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або 3-7-членний моноциклічний гетероцикл з Z^{1a} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами.

Конкретне значення для Z^{1a} являє собою галоген, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) галогеналкіл, $-O(C_1-C_3)$ алкіл або $-C(O)OR_b$.

Конкретне значення для кожного з Z^{1b} незалежно вибране з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, гетероарилу, гетероциклу, арил (C_1-C_6) алкіла-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR_cR_d$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл з Z^{1b} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами.

Конкретне значення для Z^{1b} являє собою галоген, CN, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, моноциклічний гетероарил, моноциклічний гетероцикл, феніл (C_1-C_6) алкіл-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-NR_cR_d$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або моноциклічний гетероцикл з Z^{1b} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами.

Конкретне значення для Z^{1b} являє собою галоген, CN, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, арил (C_1-C_6) алкіл-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-NR_cR_d$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероцикл з Z^{1b} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами.

Конкретне значення для кожного з Z^{1b} являє собою (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероцикл або $-NR_cR_d$, де будь-який гетероцикл з Z^{1b} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами.

Конкретне значення для Z^{1b} являє собою (C_1-C_6) алкіл, моноциклічний гетероарил, моноциклічний гетероцикл або $-NR_cR_d$, де будь-який моноциклічний гетероцикл з Z^{1b} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами.

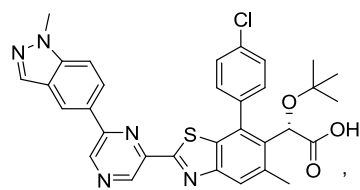
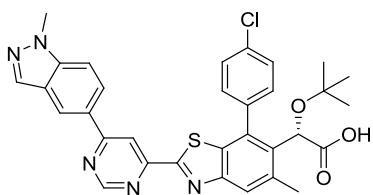
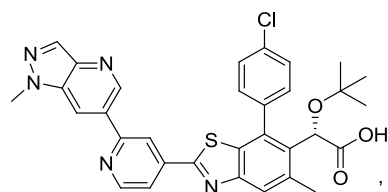
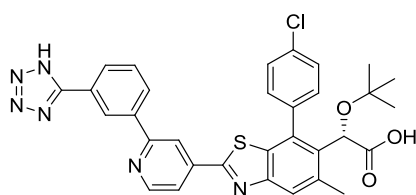
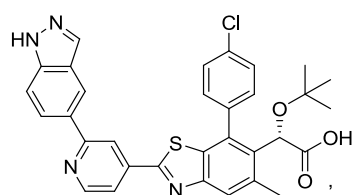
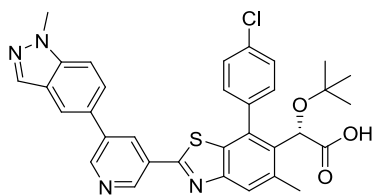
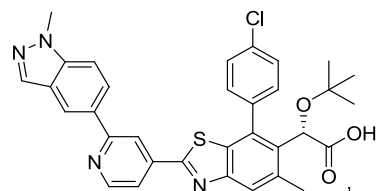
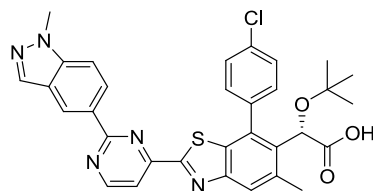
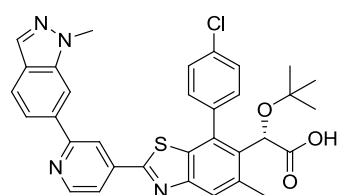
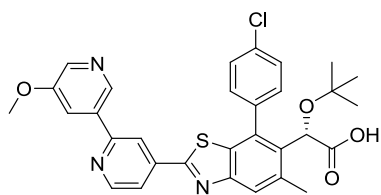
Конкретне значення для Z^{1b} являє собою (C_1-C_6) алкіл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або $-NR_cR_d$, де будь-який 5-6-членний моноциклічний гетероцикл з Z^{1b} може бути необов'язково заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенами або (C_1-C_6) алкілами.

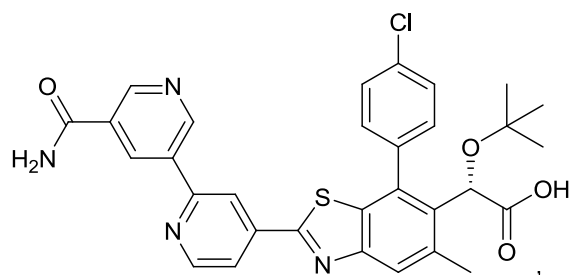
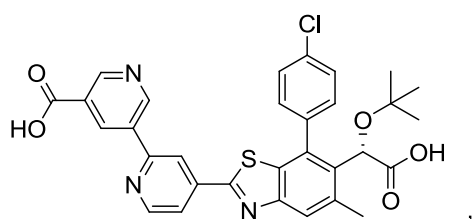
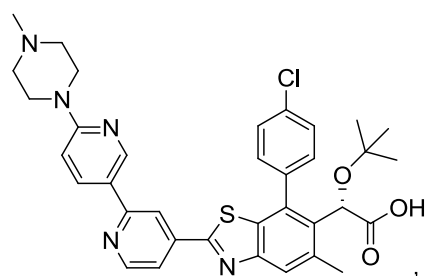
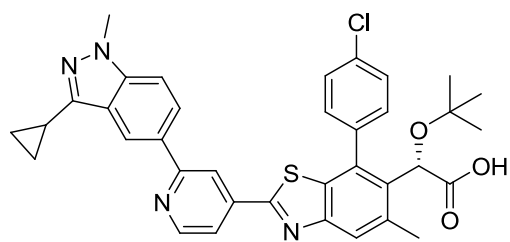
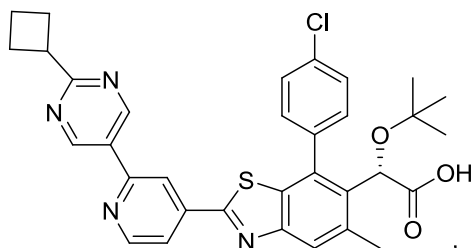
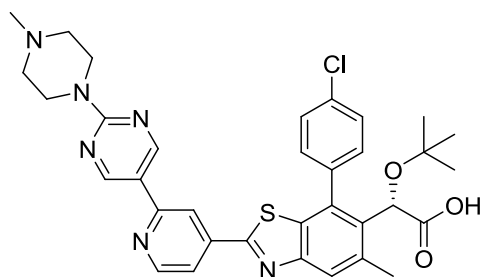
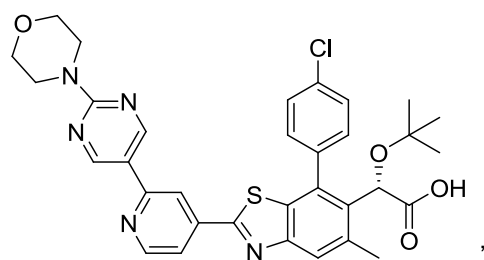
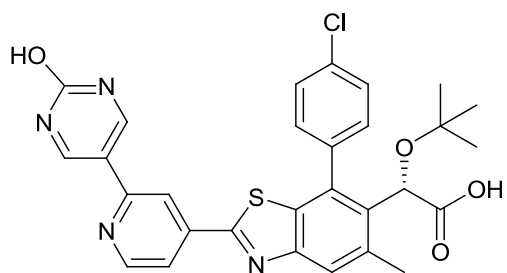
Конкретне значення для Z^{1b} являє собою метил, ізопропіл, $-N(CH_3)_2$, оксетаніл, піридиніл, N-метилпіперазиніл.

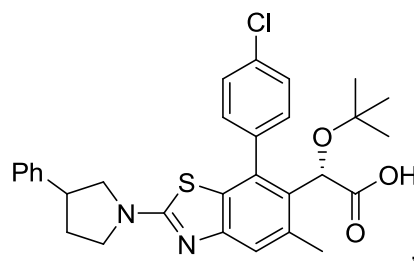
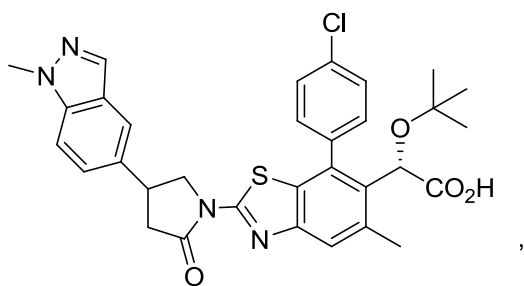
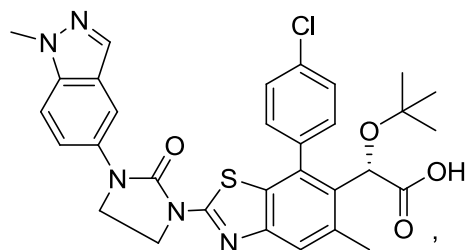
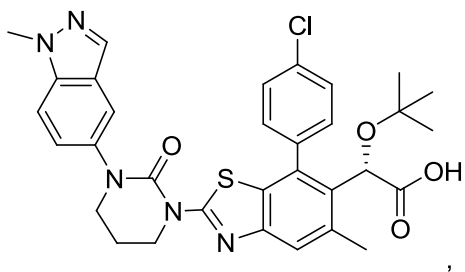
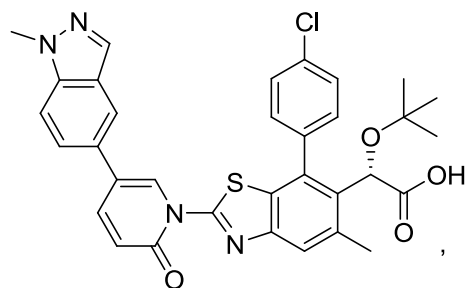
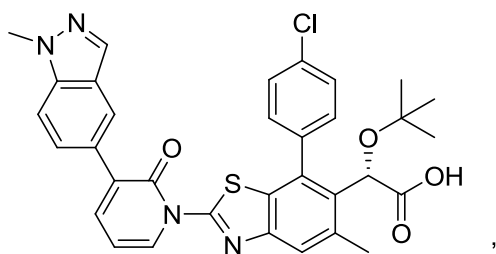
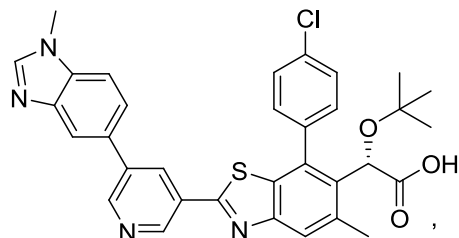
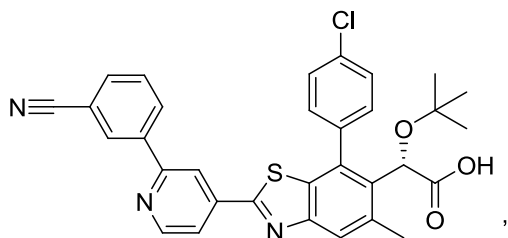
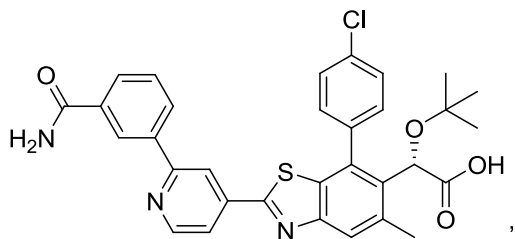
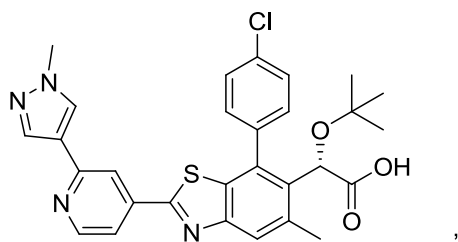
Конкретне значення для Z^{1b} являє собою метил, піридиніл або N-метилпіперазиніл.

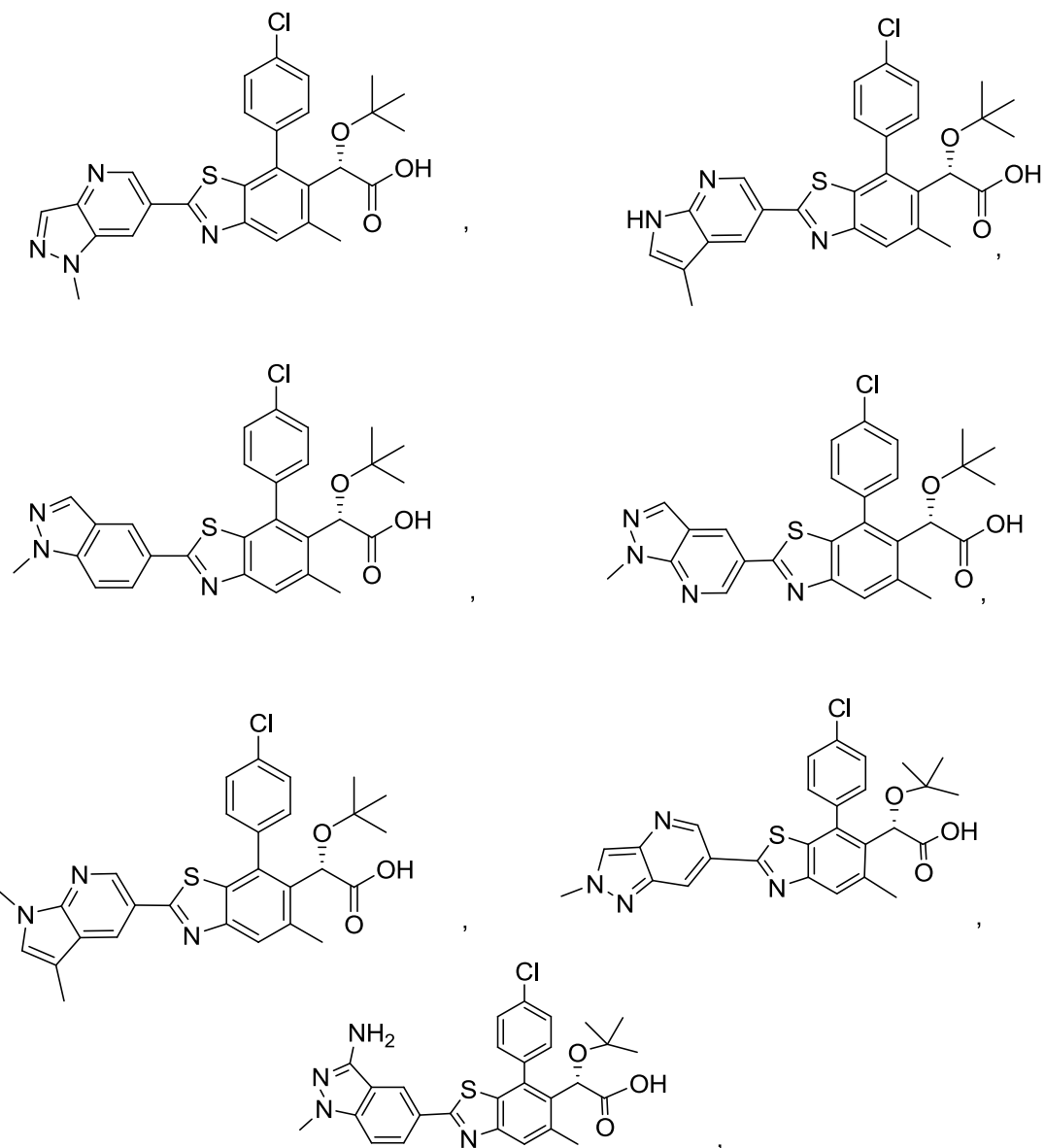
Конкретне значення для Z^{1b} являє собою ізопропіл, $-N(CH_3)_2$ або оксетаніл.

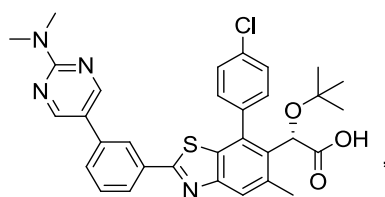
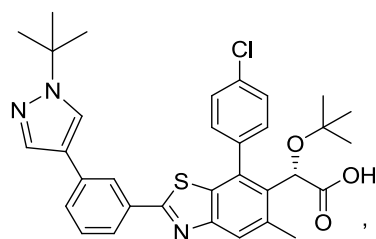
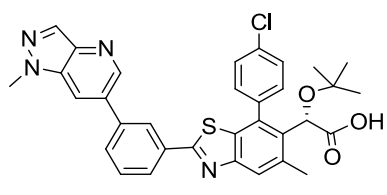
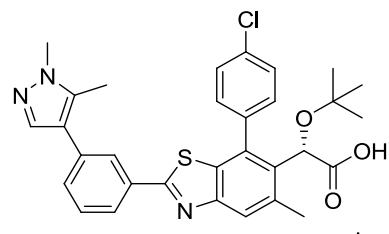
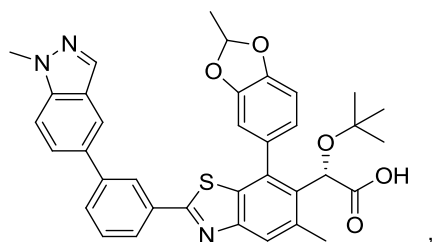
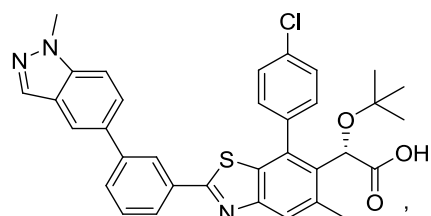
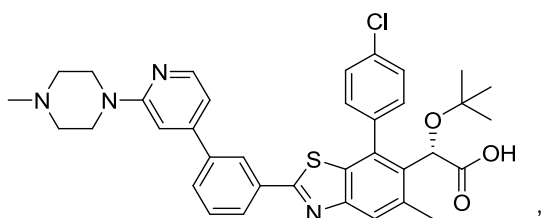
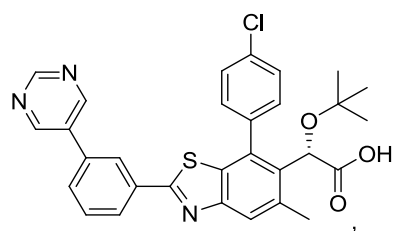
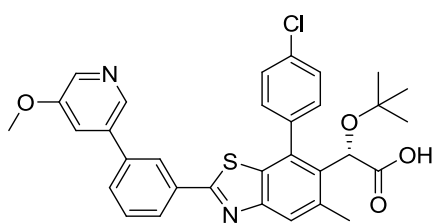
У одному з варіантів реалізації сполука вибрана з:

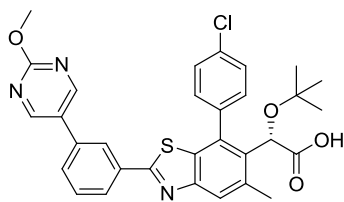




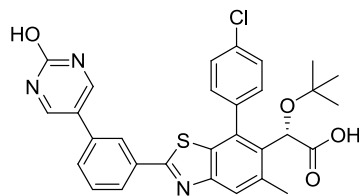




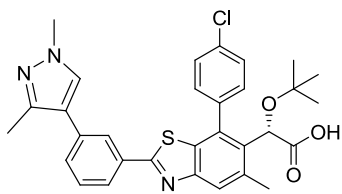




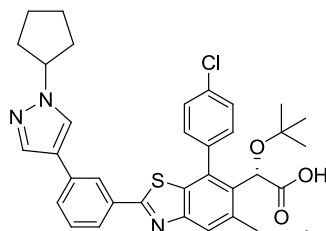
,



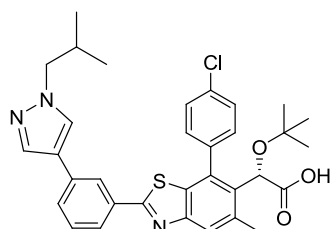
,



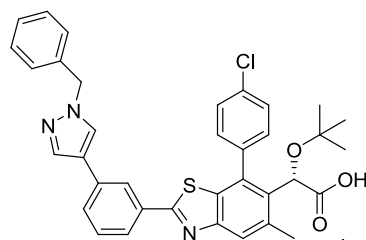
,



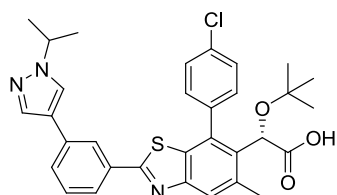
,



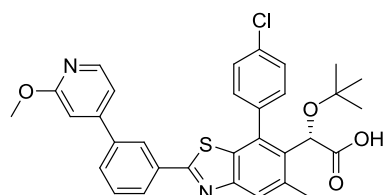
,



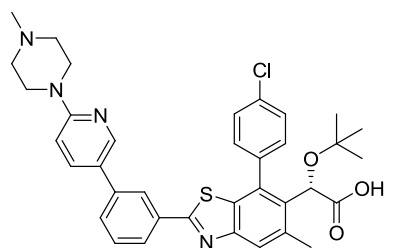
,



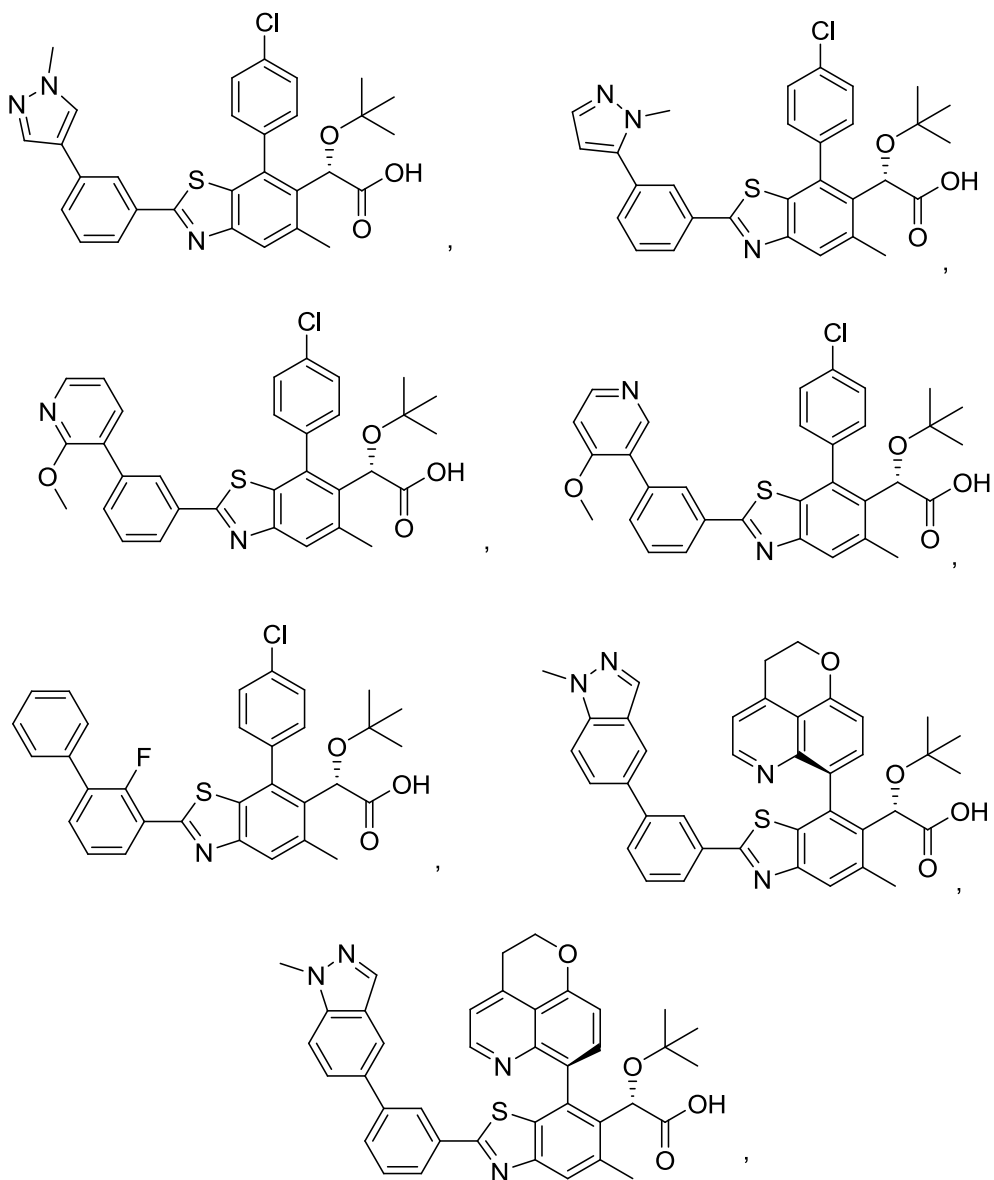
,

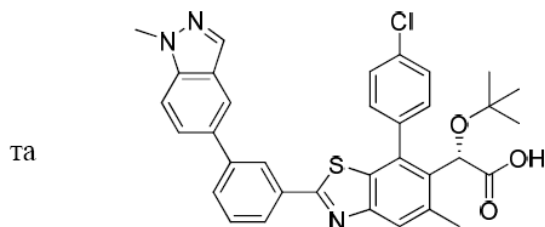
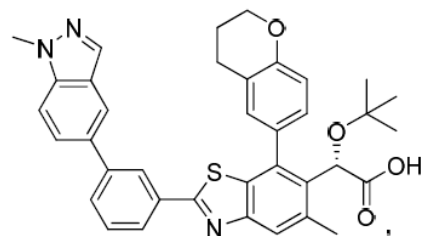
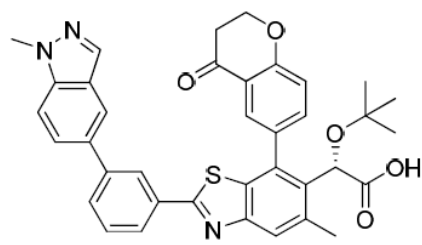
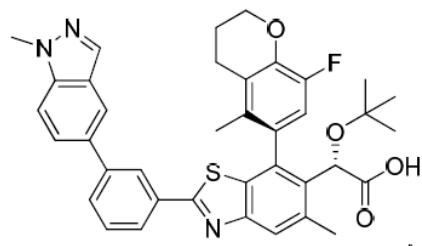
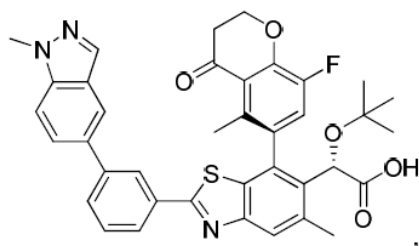
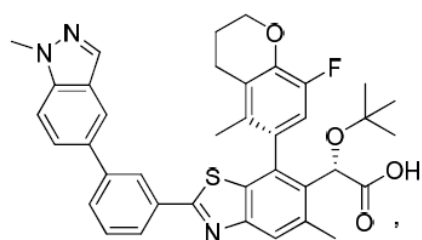
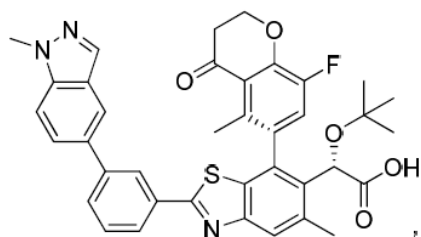


,



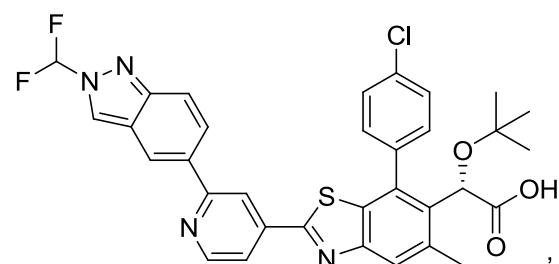
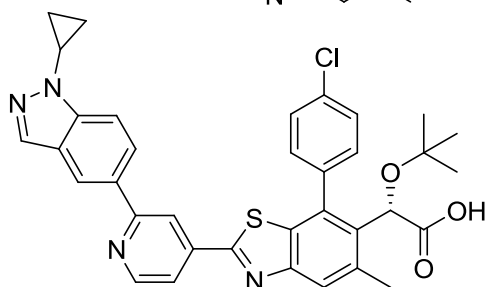
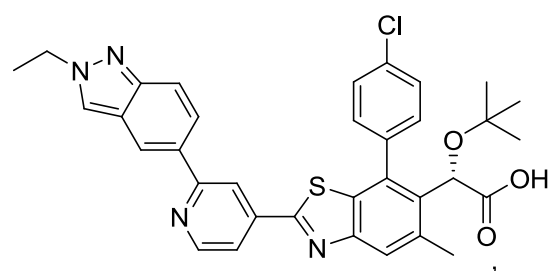
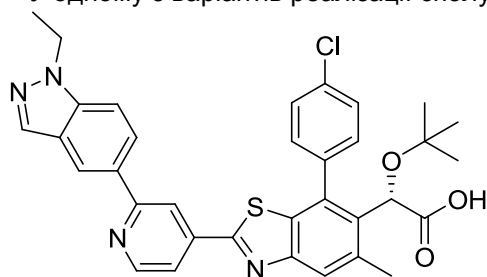
,

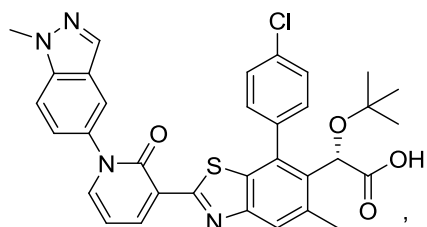
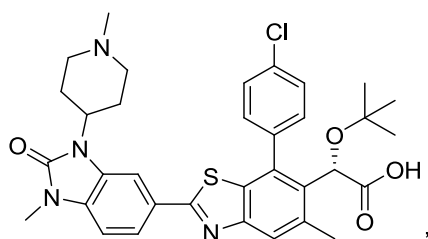
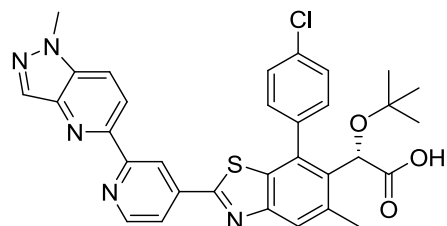
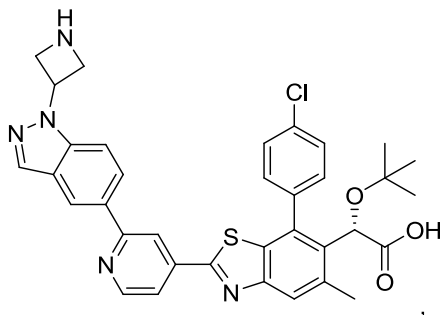
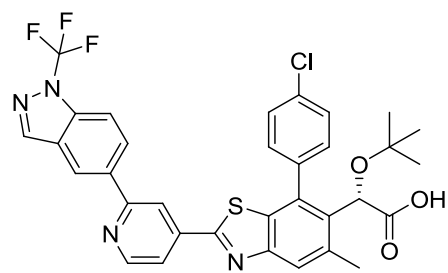
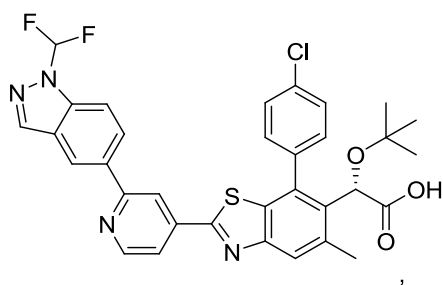


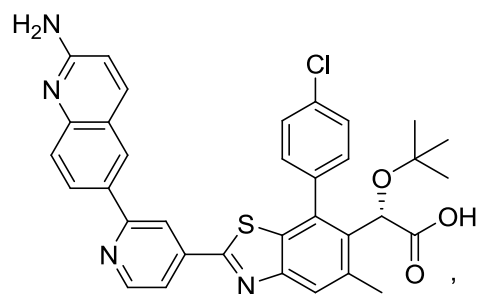
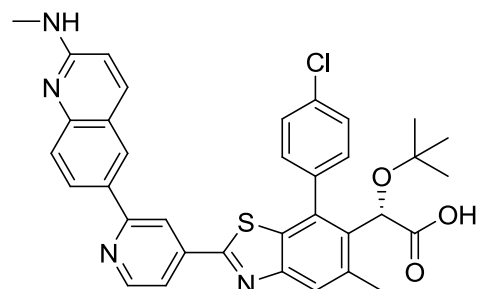
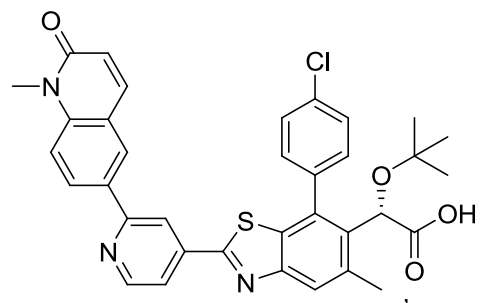
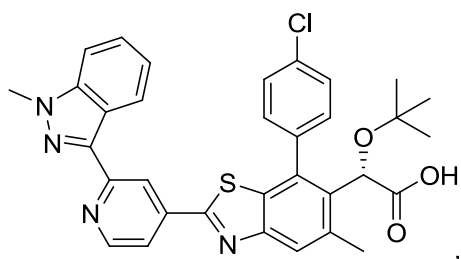
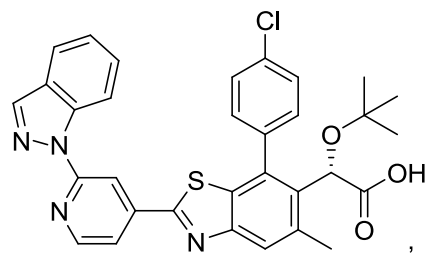
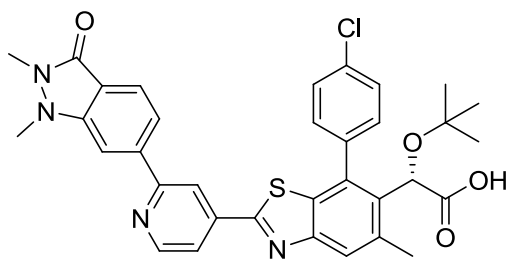
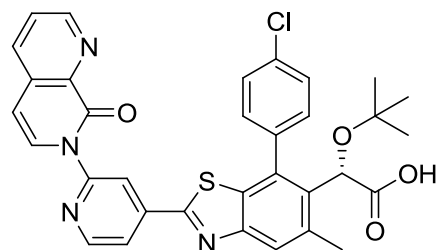
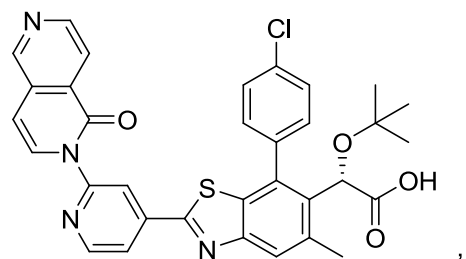
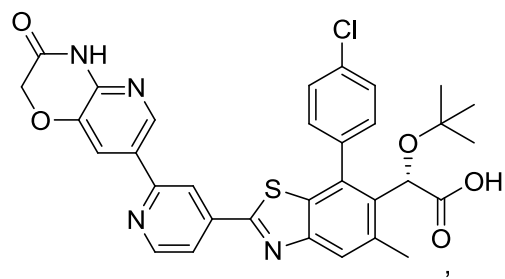
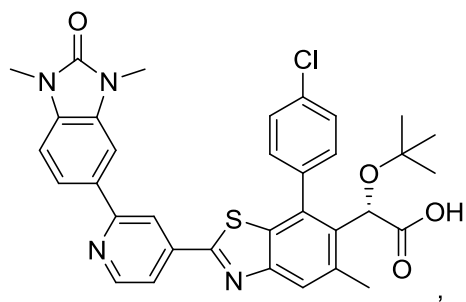


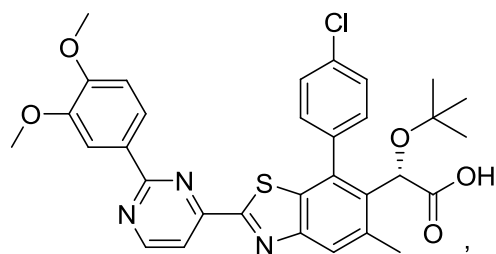
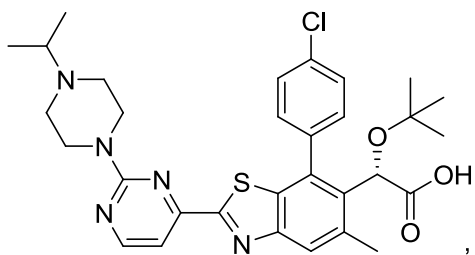
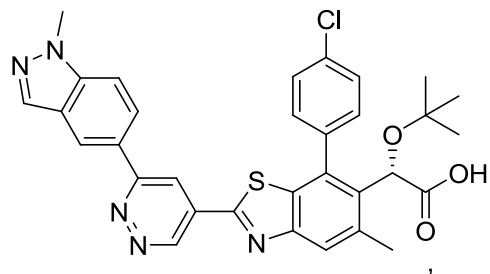
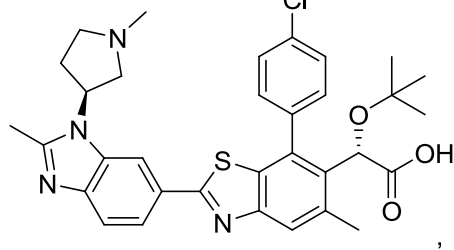
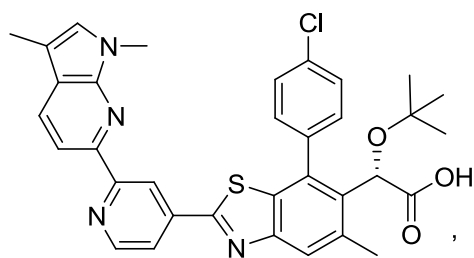
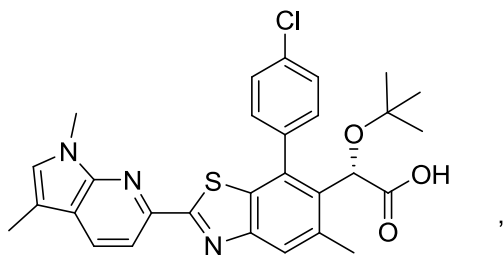
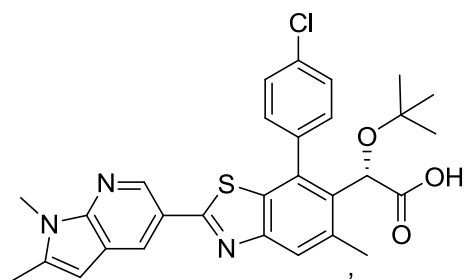
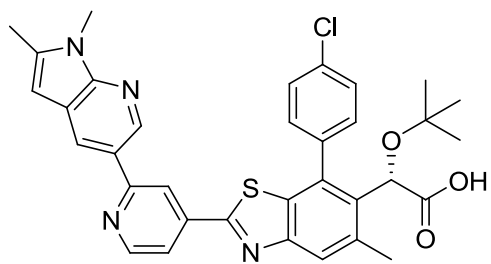
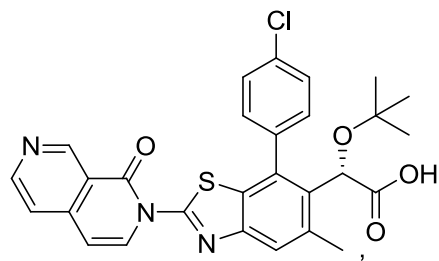
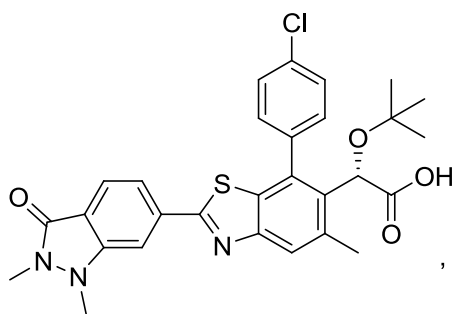
або солей зазначених сполук.

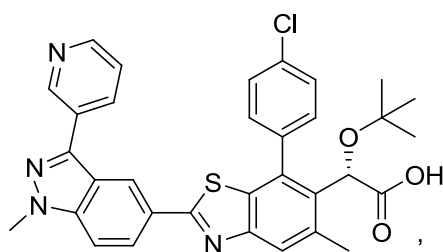
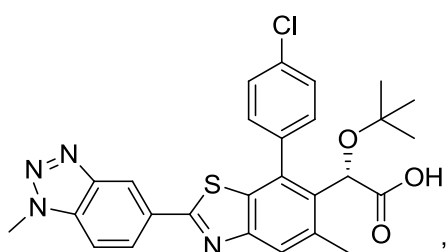
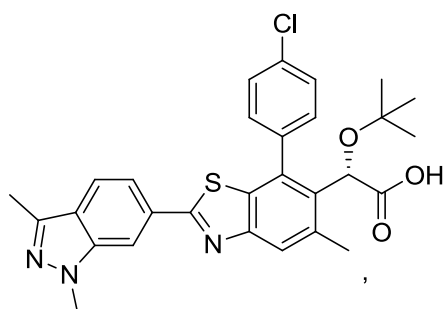
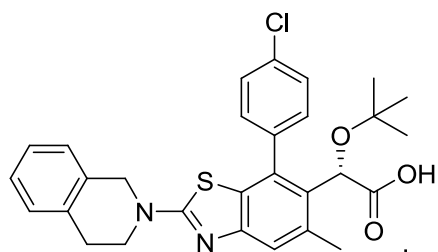
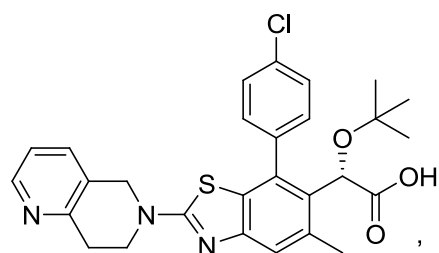
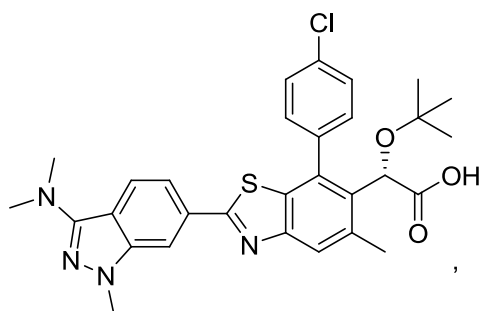
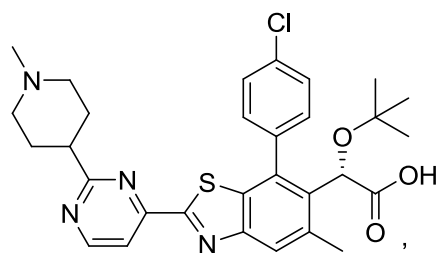
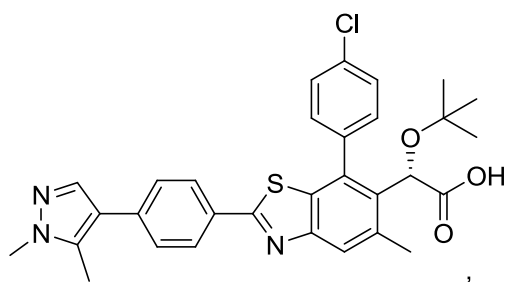
У одному з варіантів реалізації сполука вибрана з:

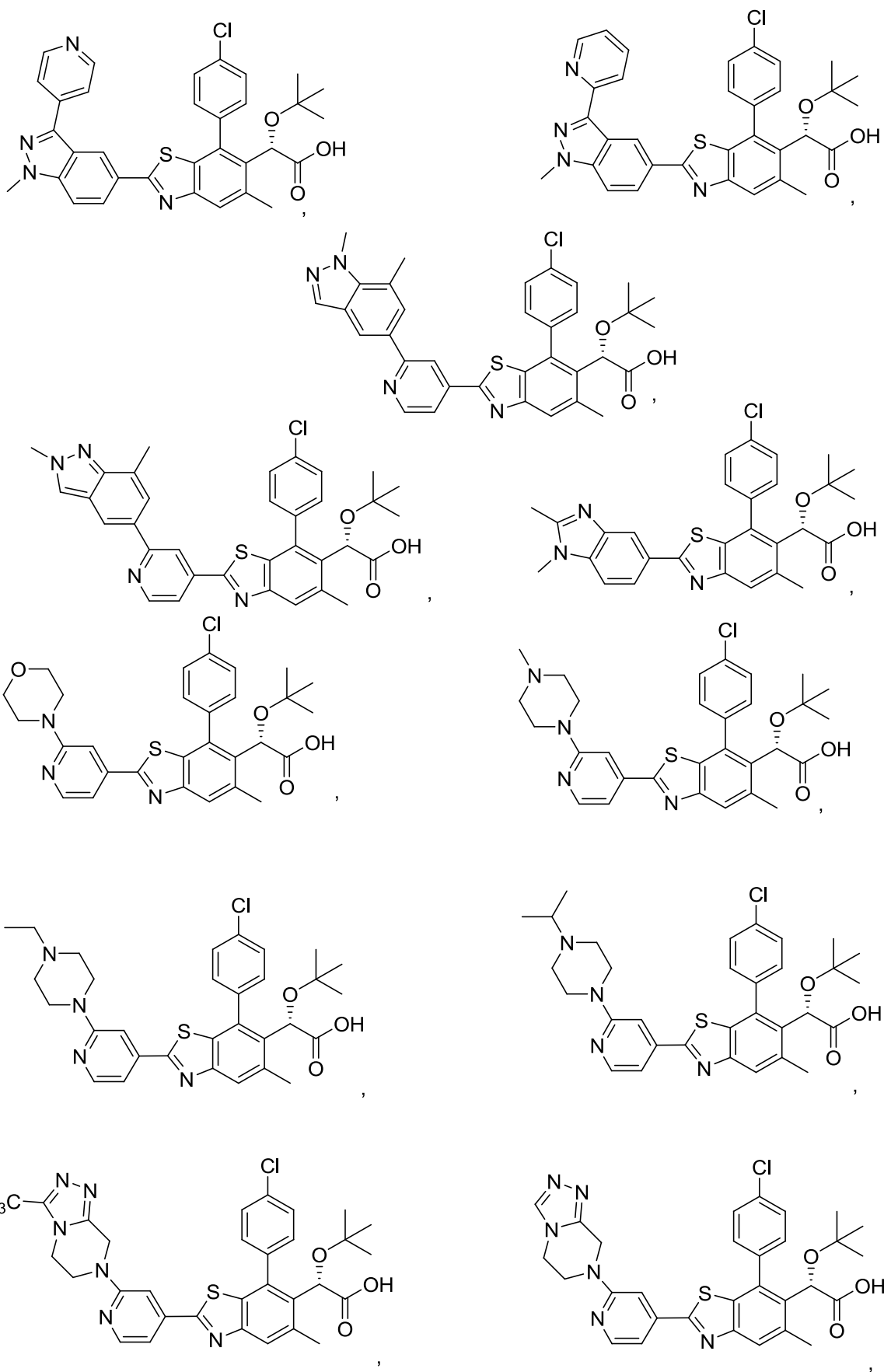


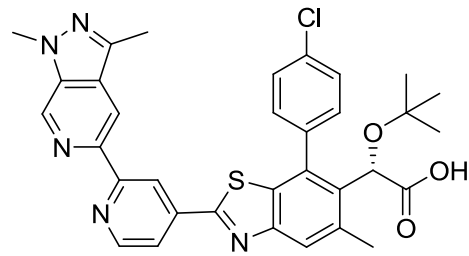
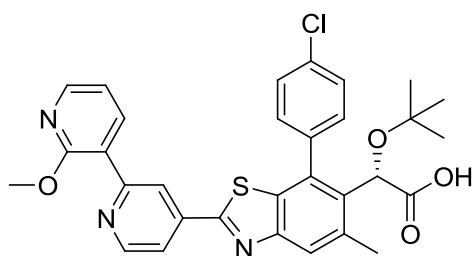
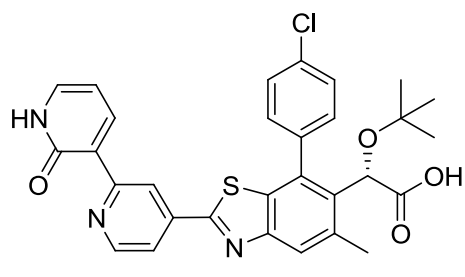
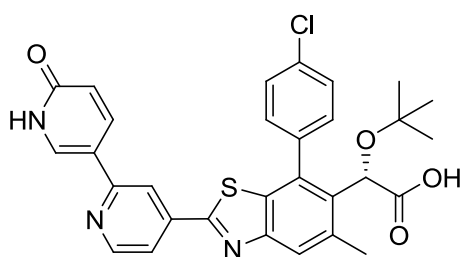
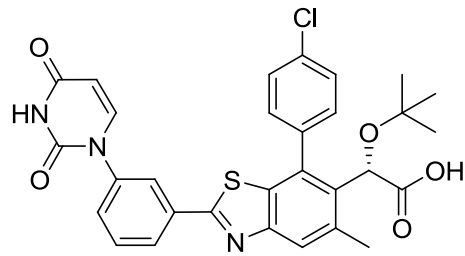
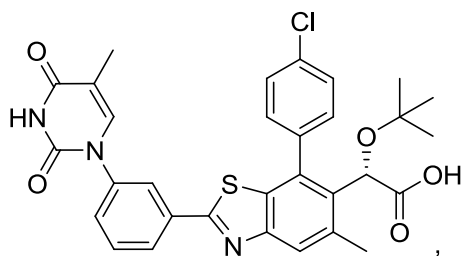
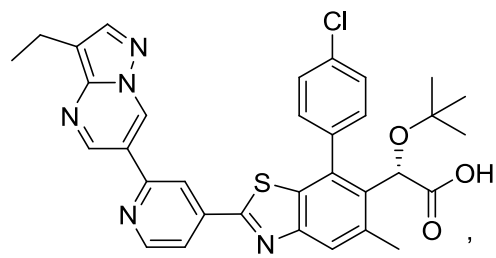
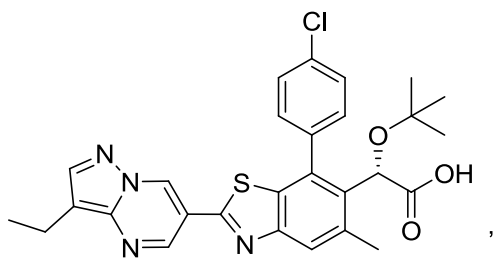
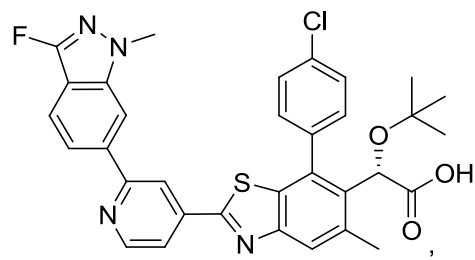
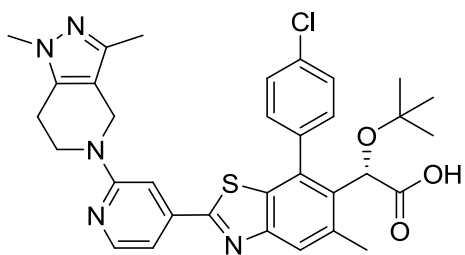


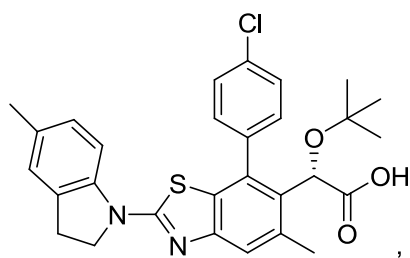
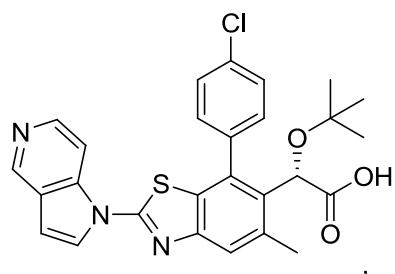
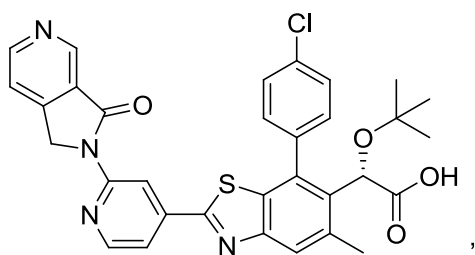
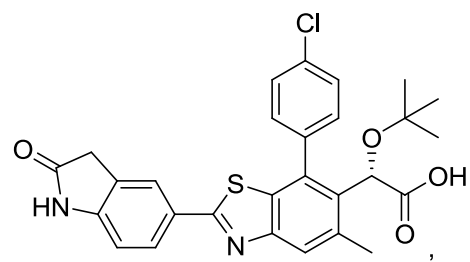
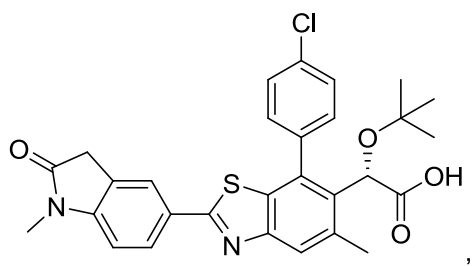
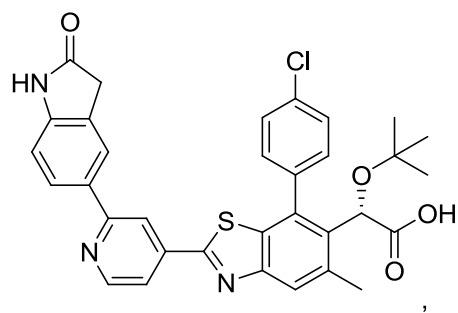
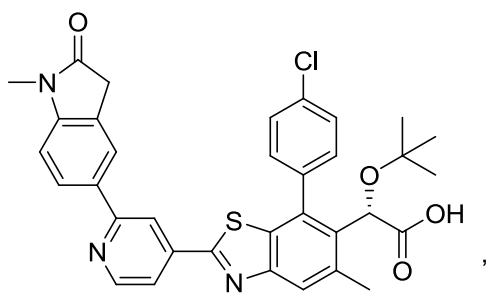
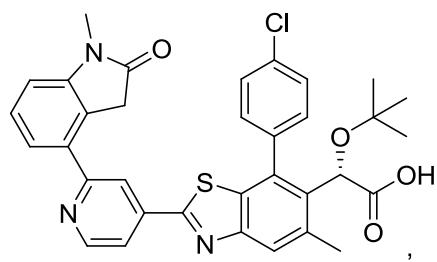
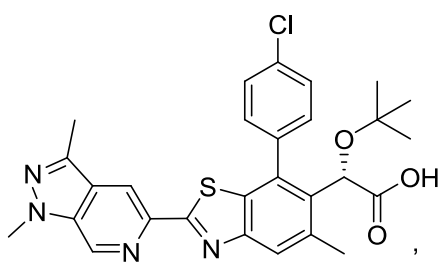


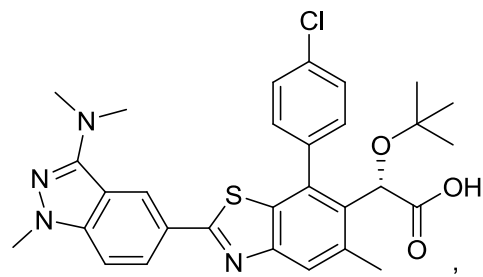
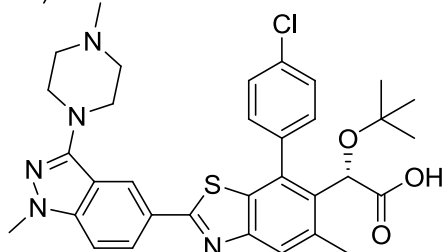
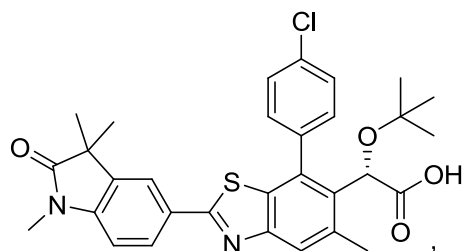
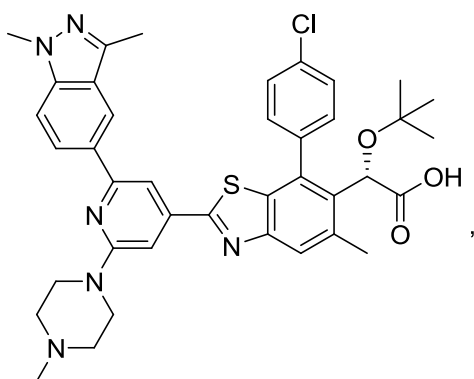
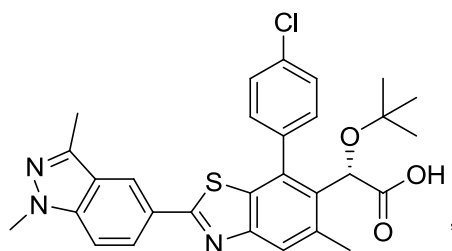
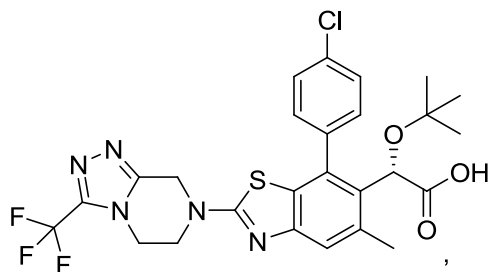
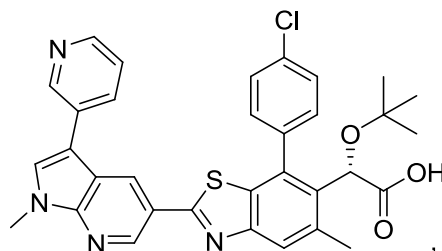
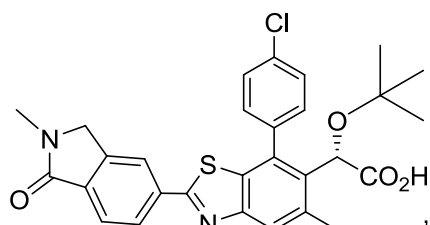
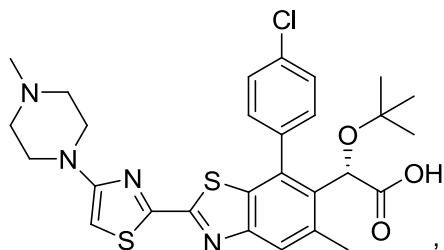
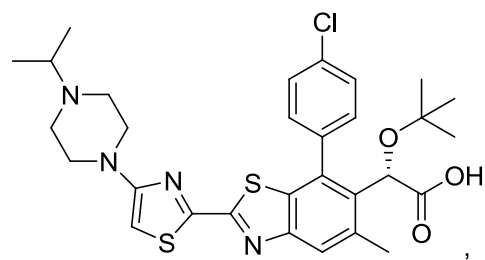
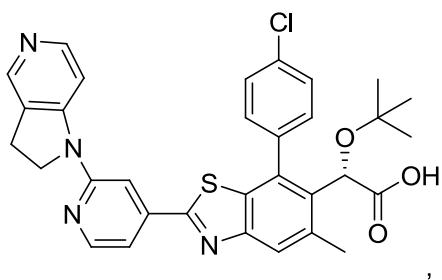


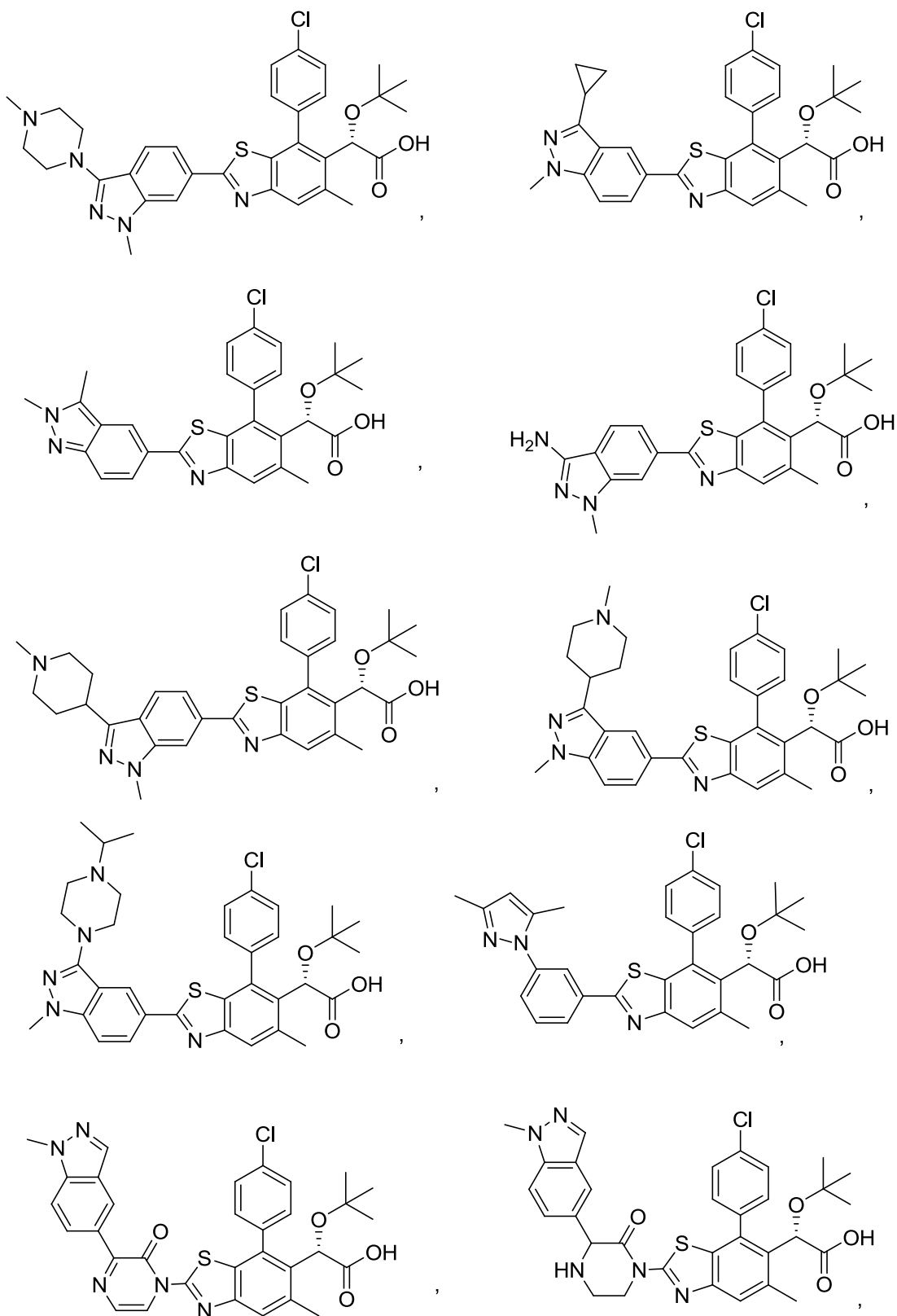


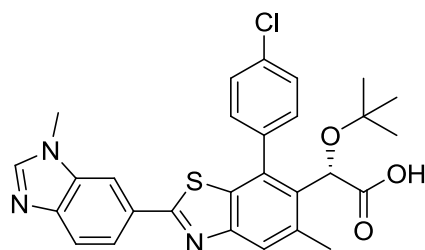
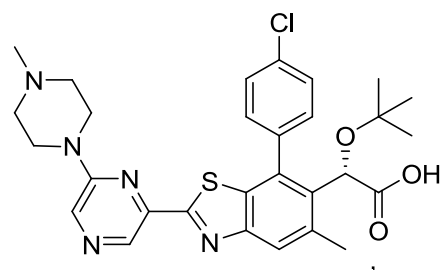
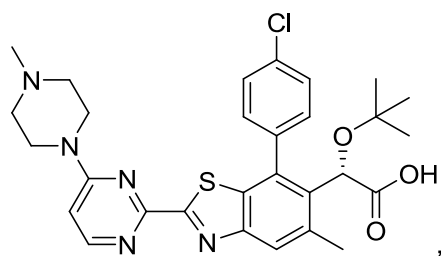
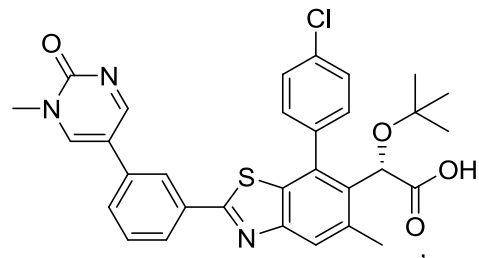
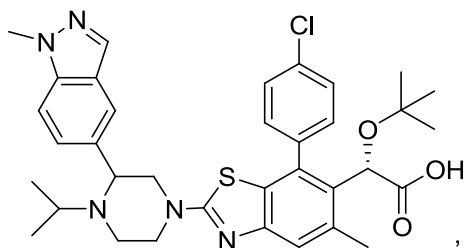
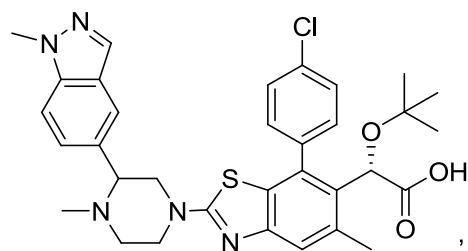
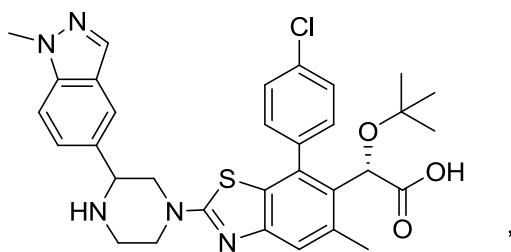
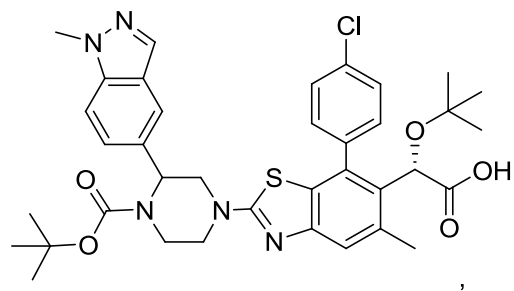
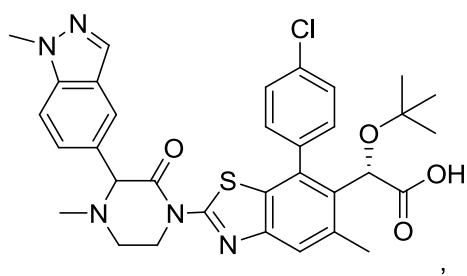


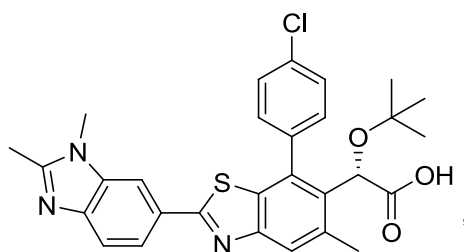
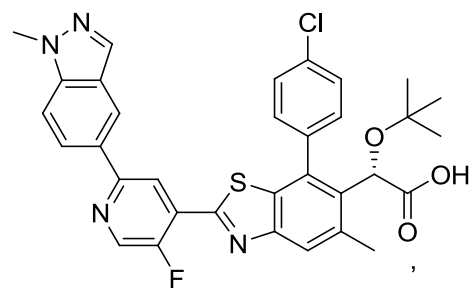
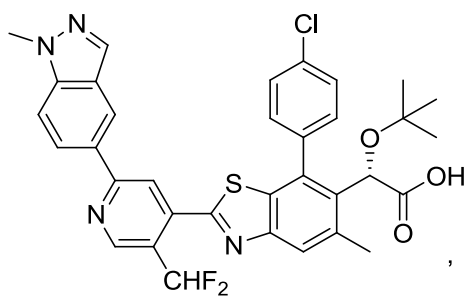
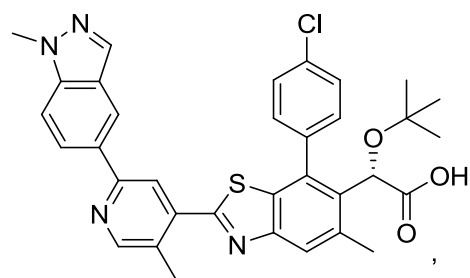
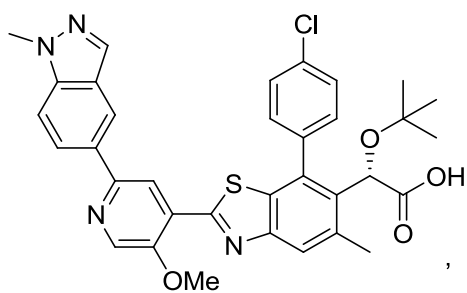
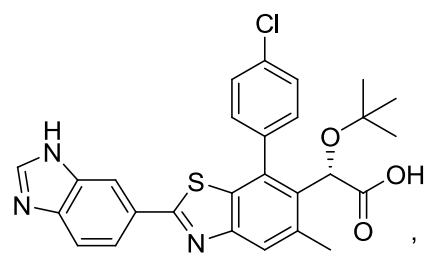
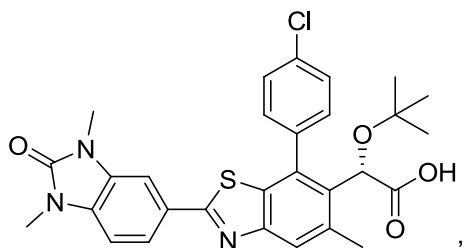
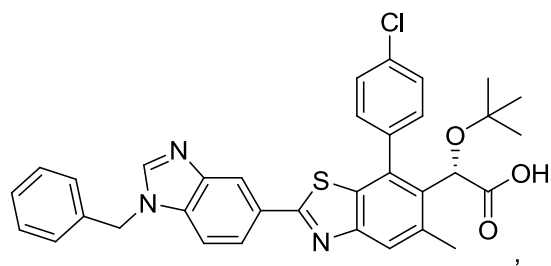
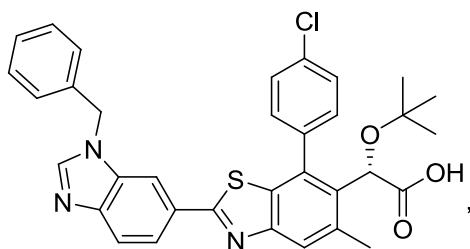


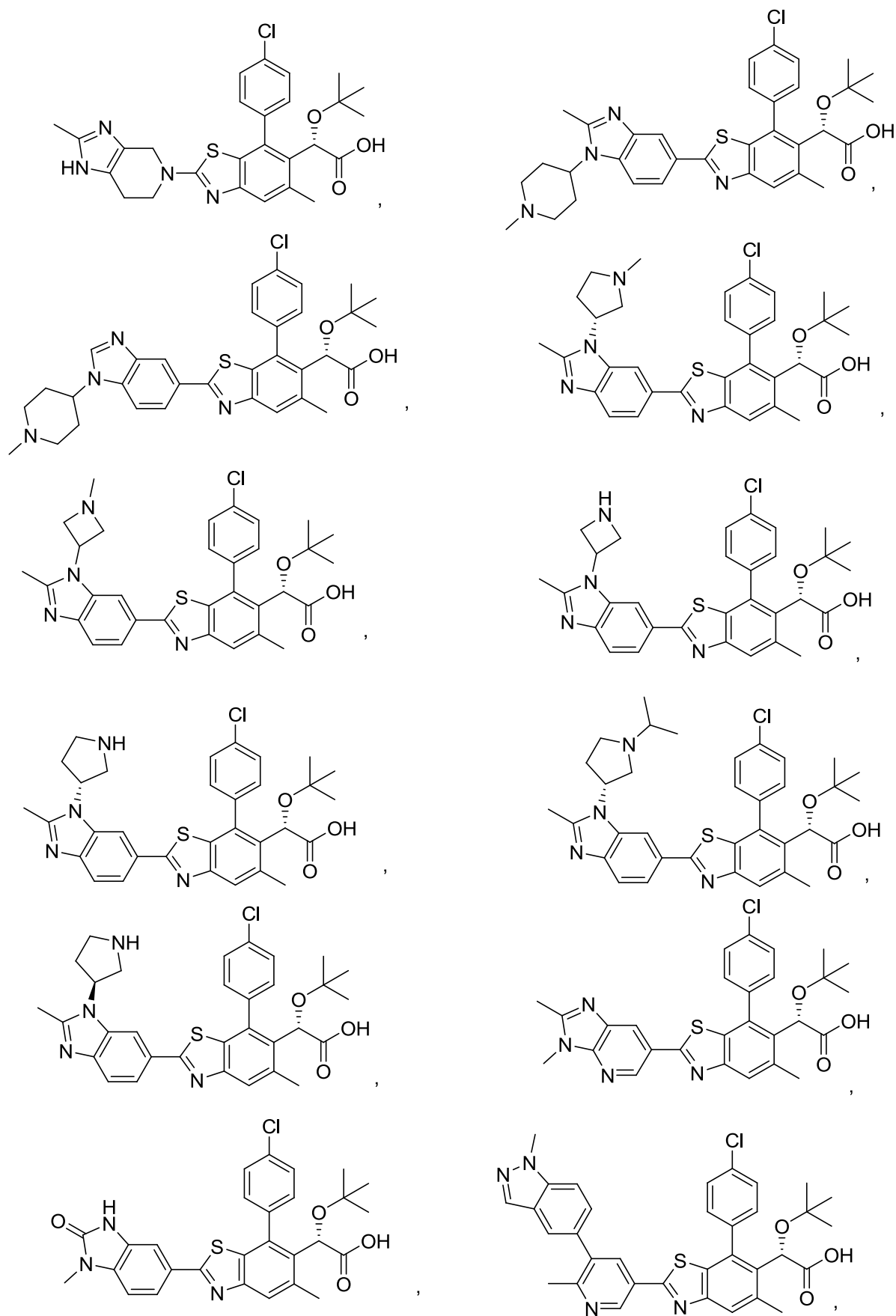


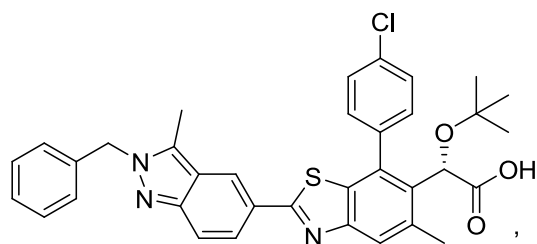
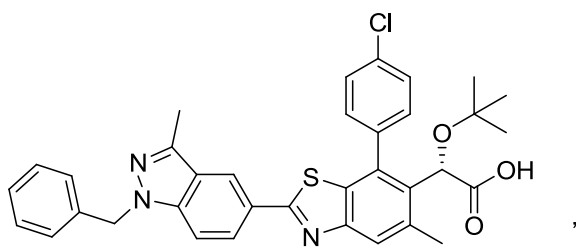
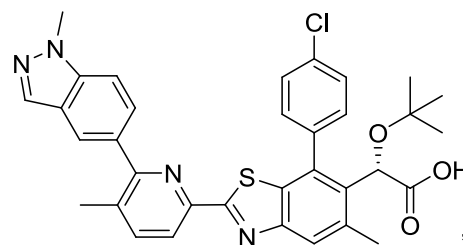
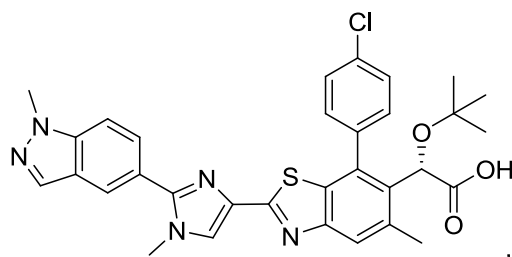
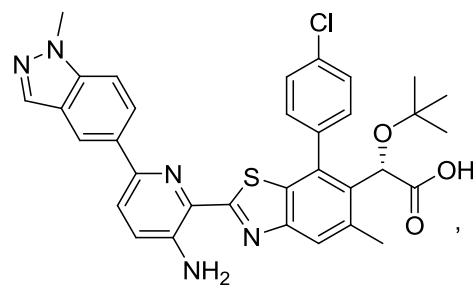
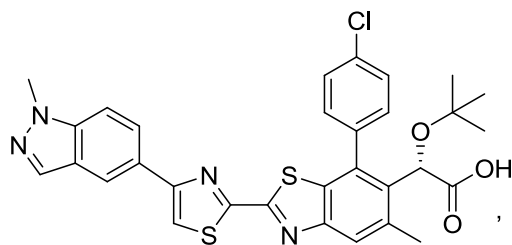
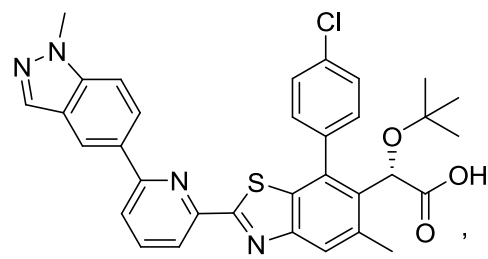
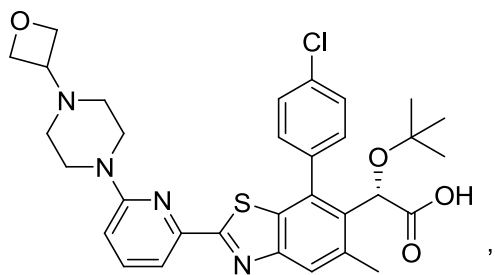
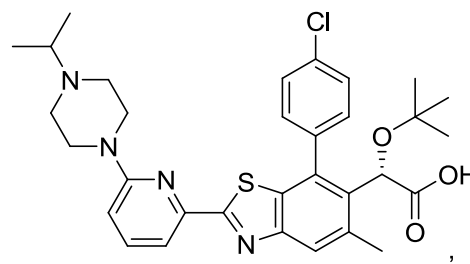
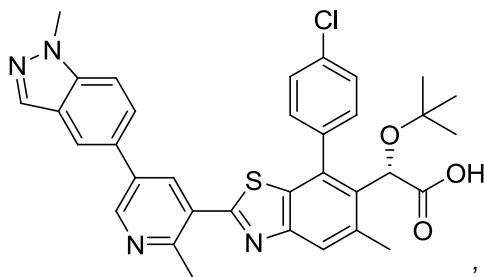


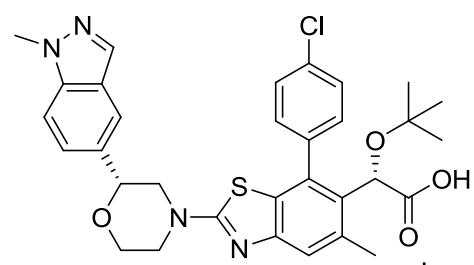
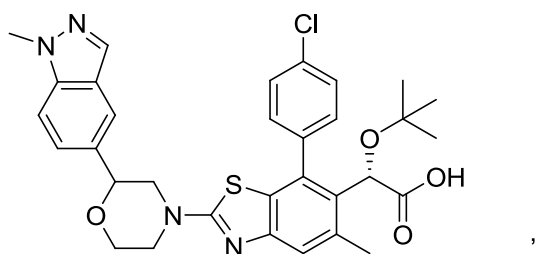
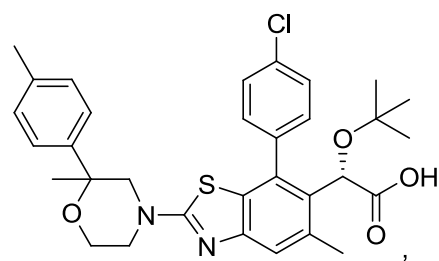
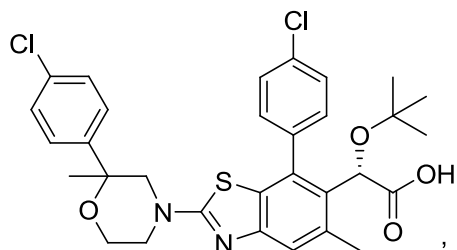
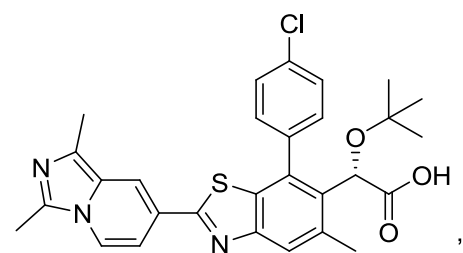
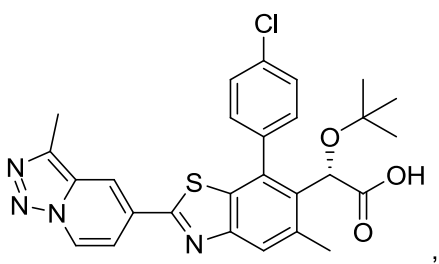
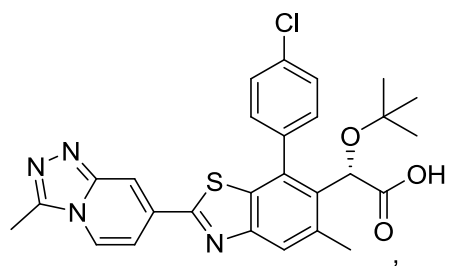
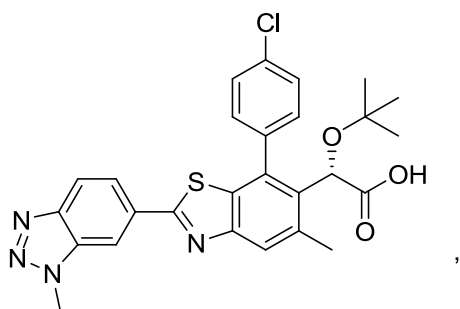


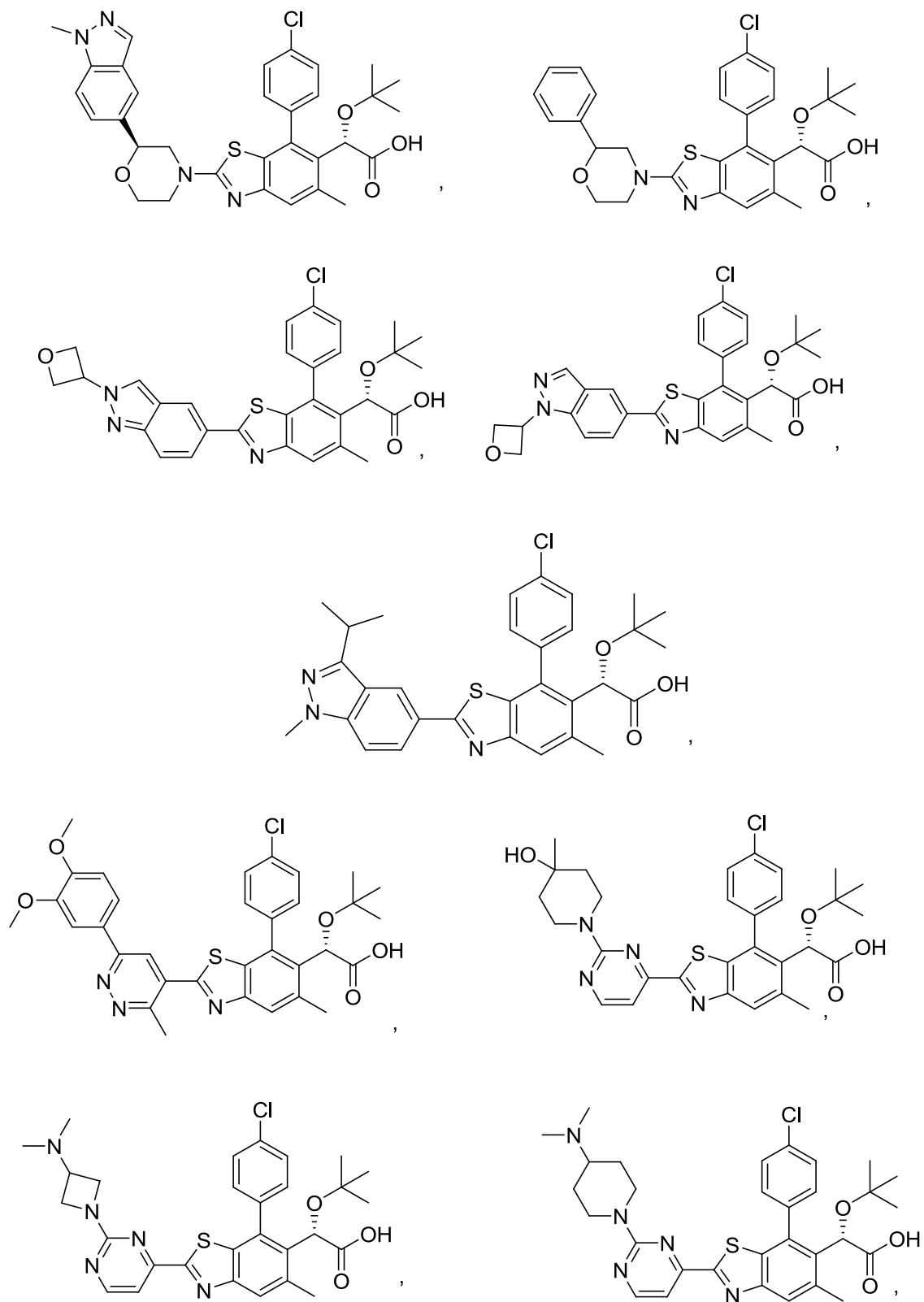


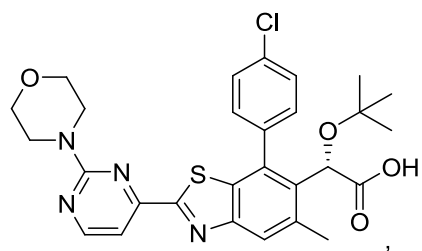
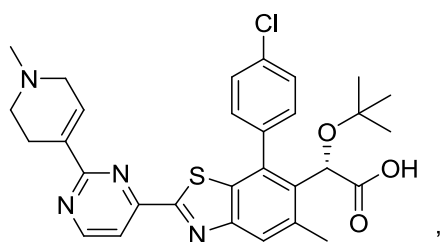
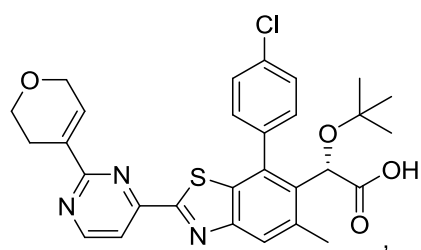
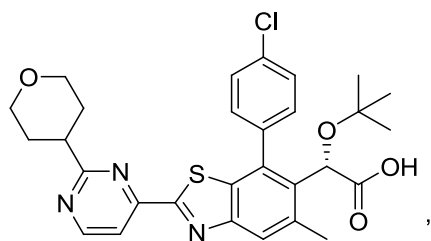
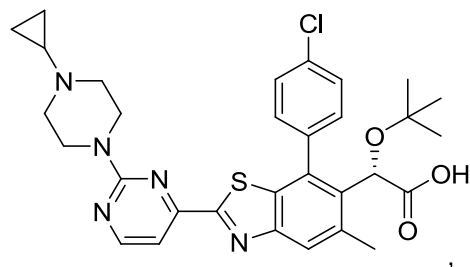
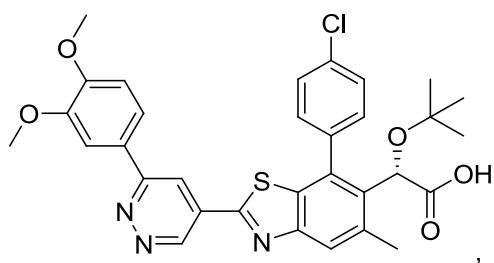
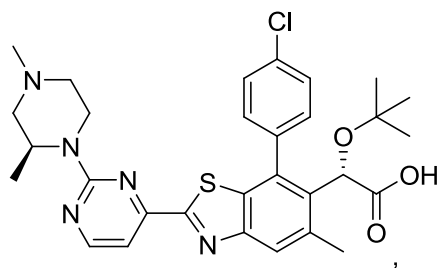
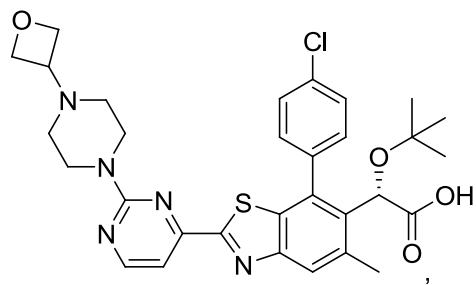
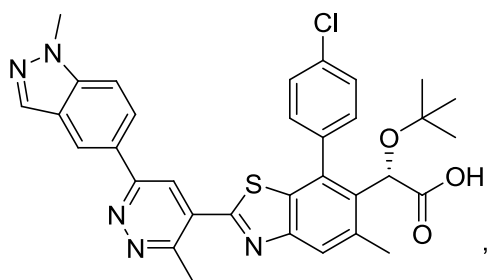


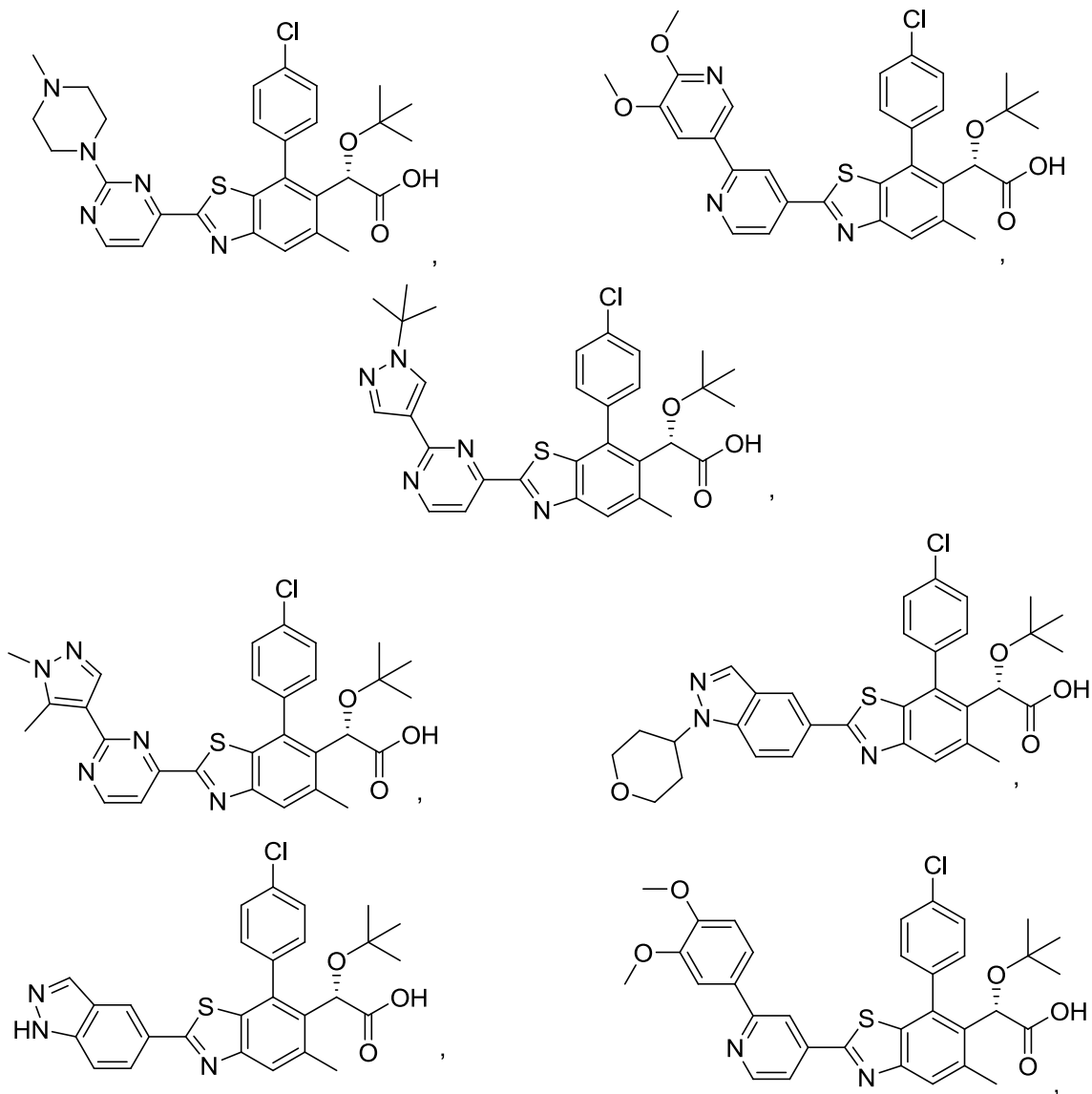


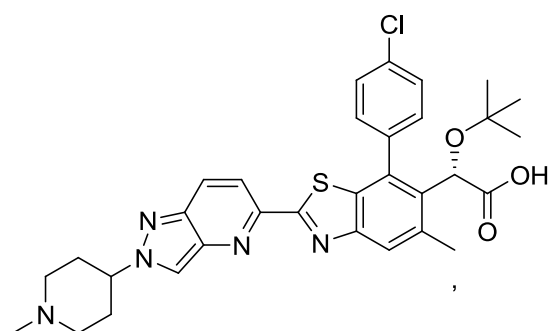
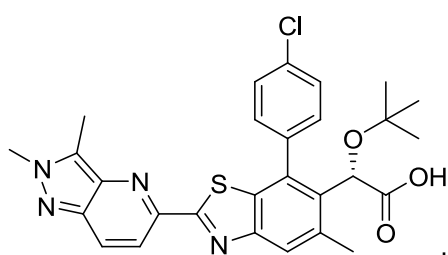
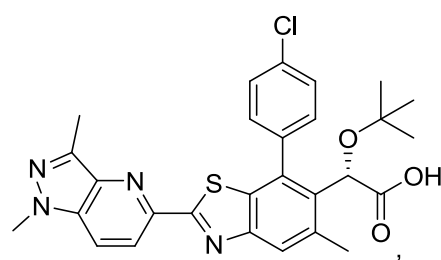
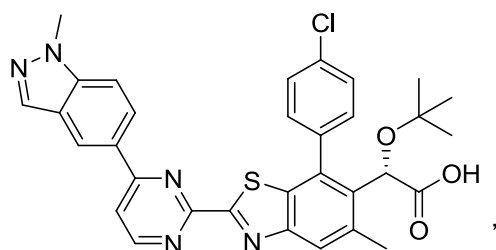
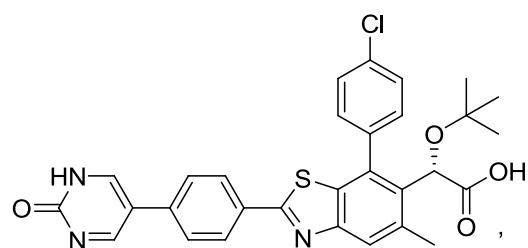
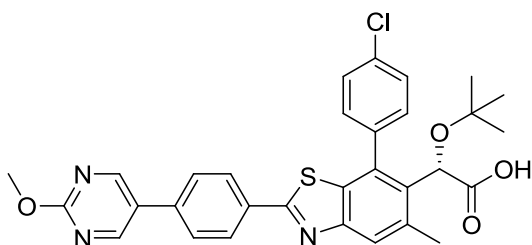
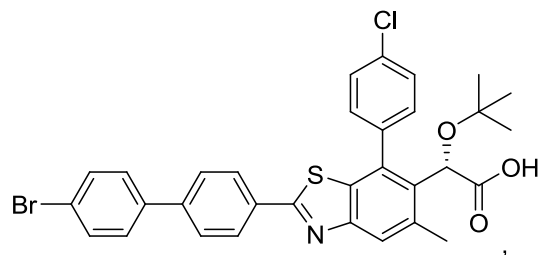
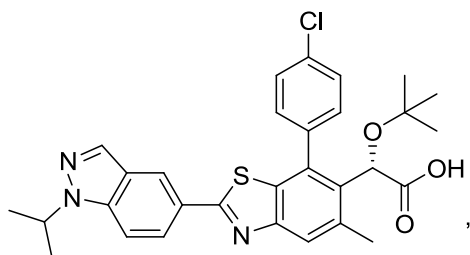
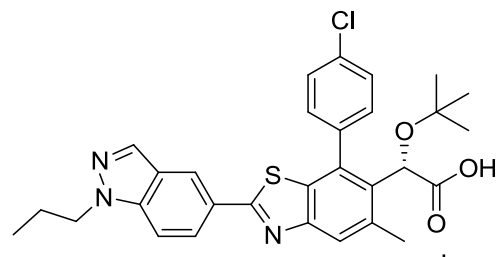
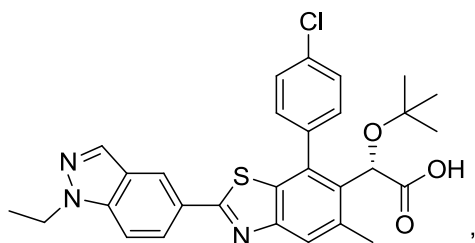


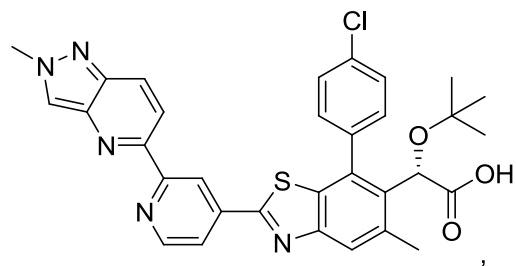
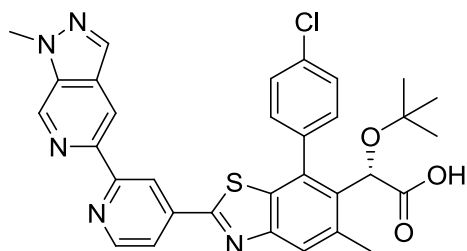
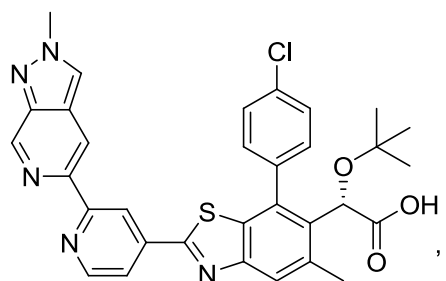
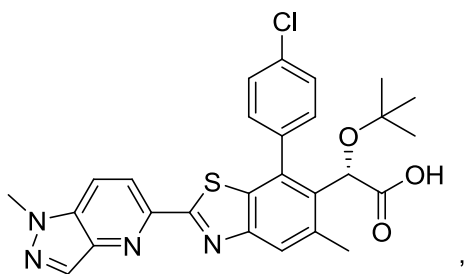
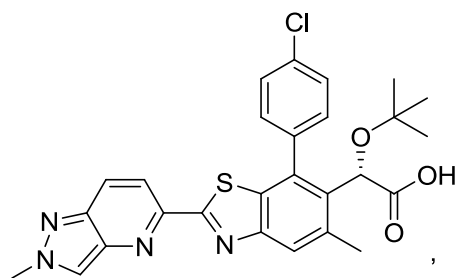
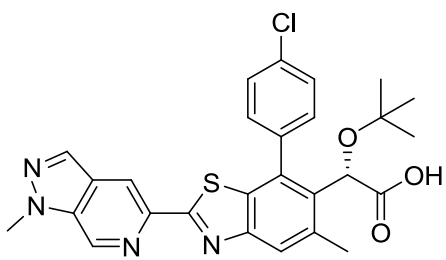
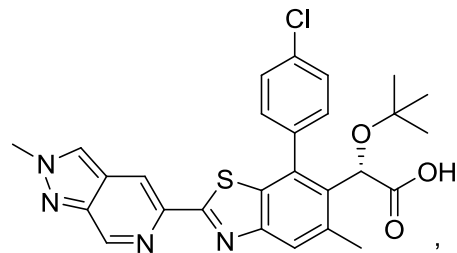
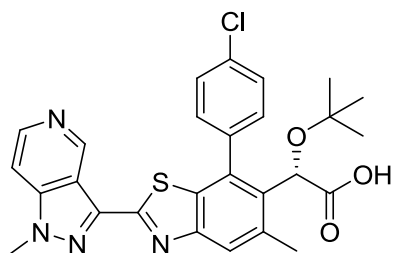
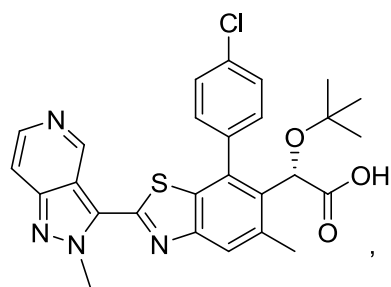
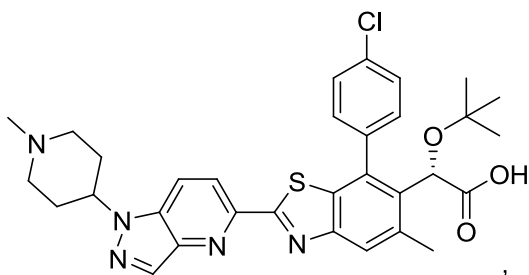


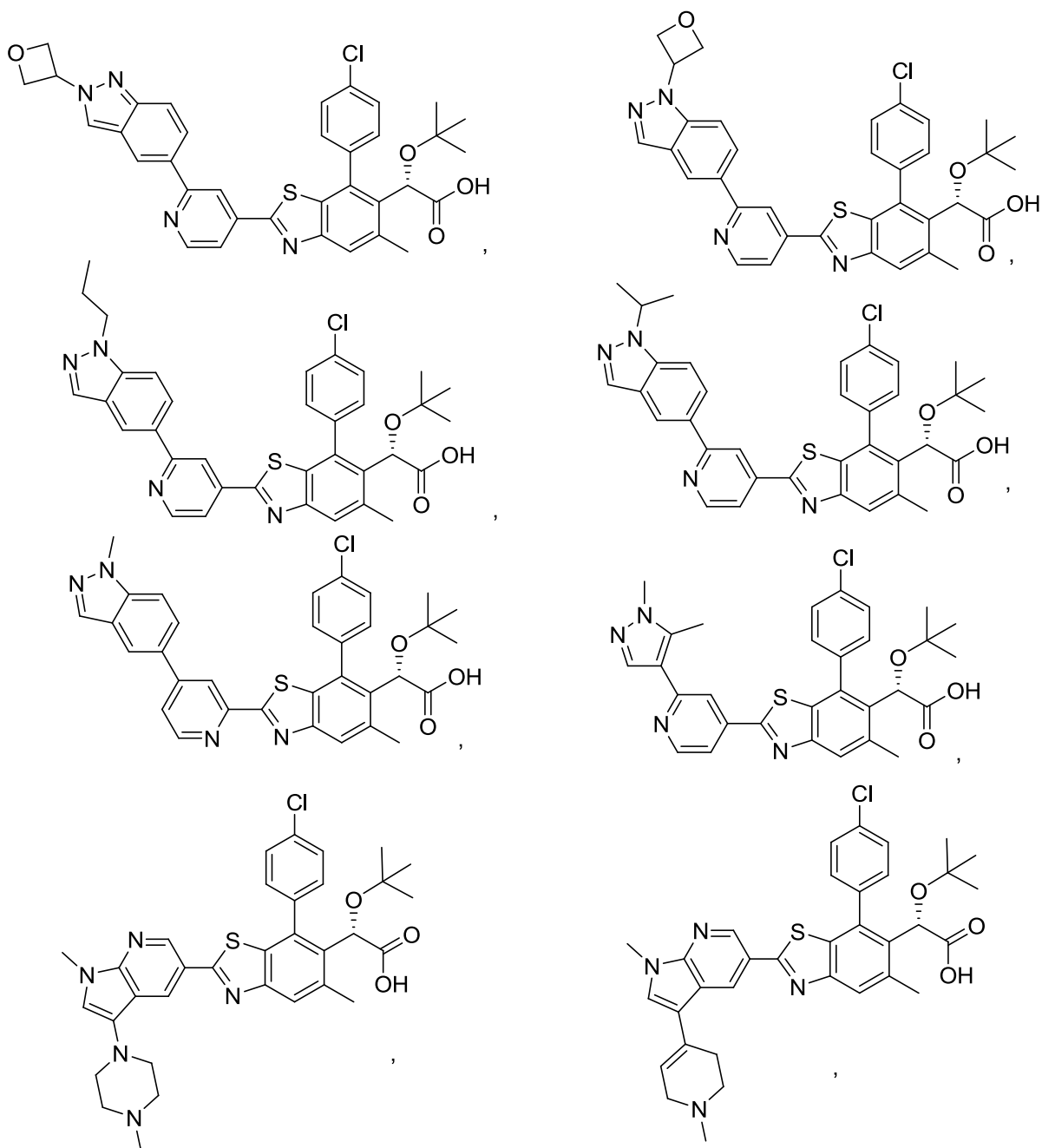


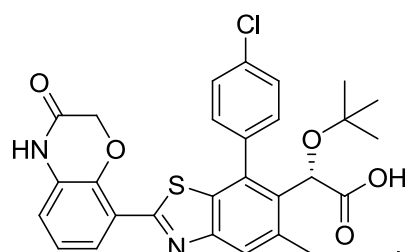
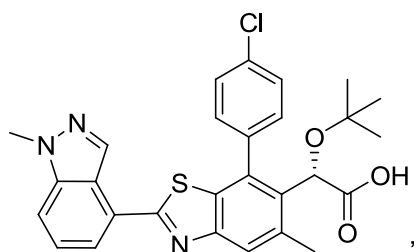
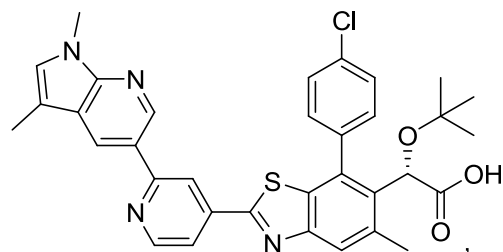
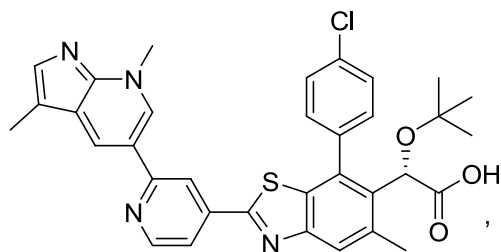
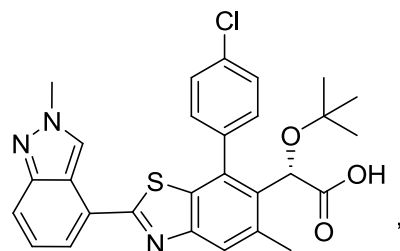
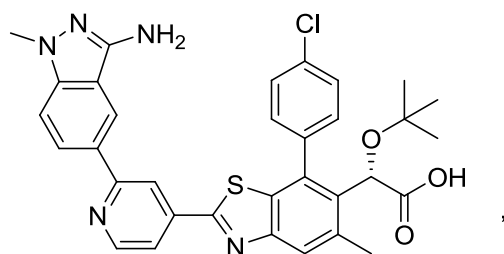
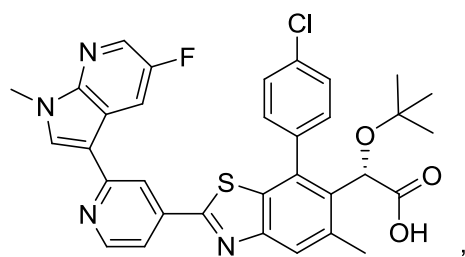
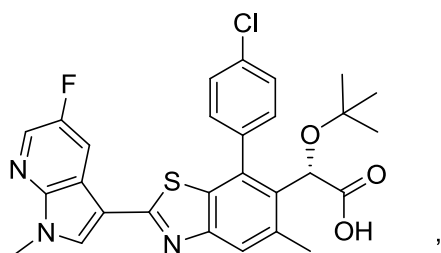
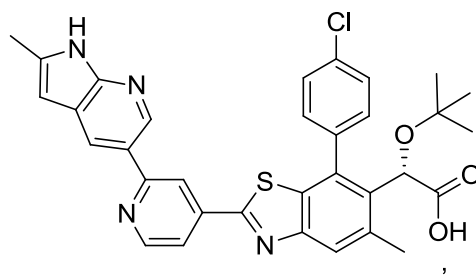
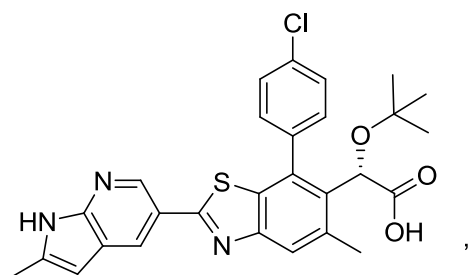


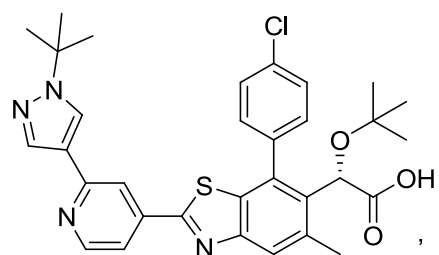
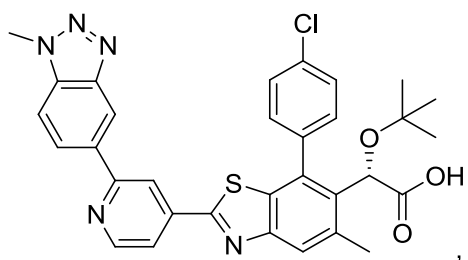
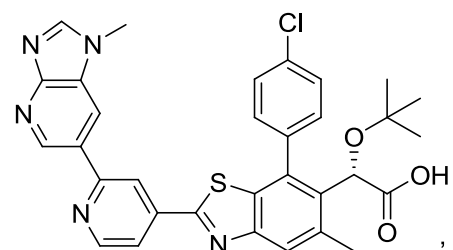
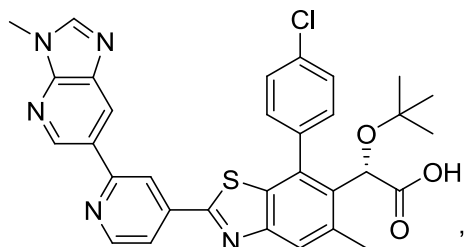
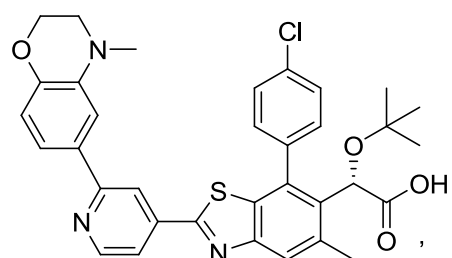
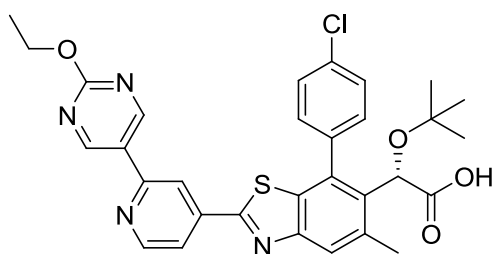
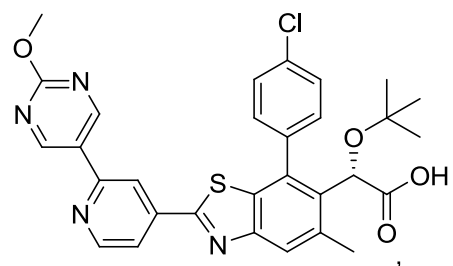
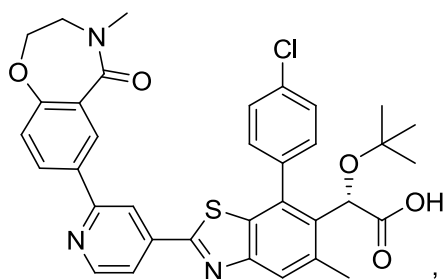
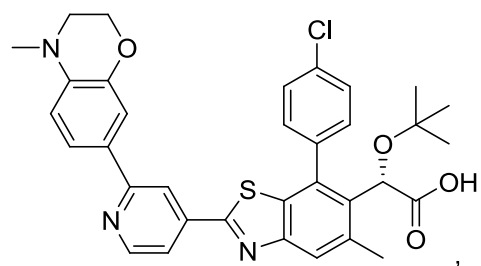
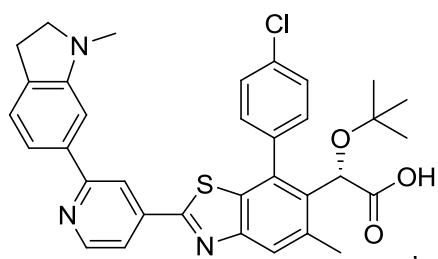


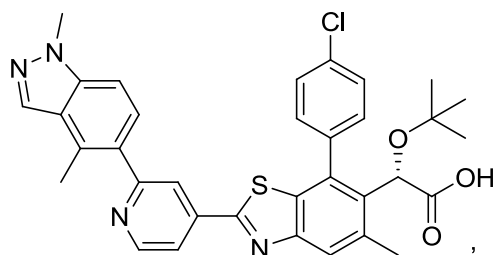
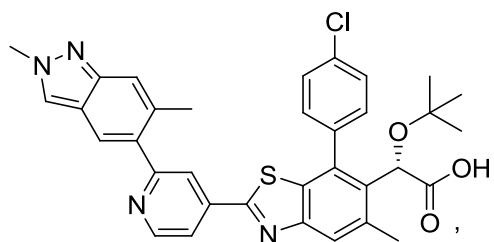
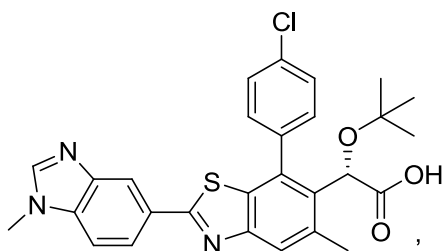
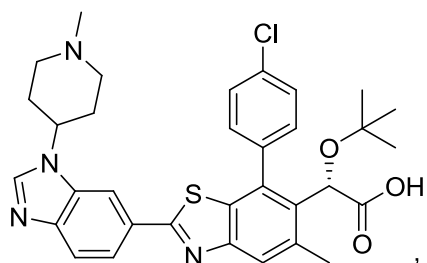
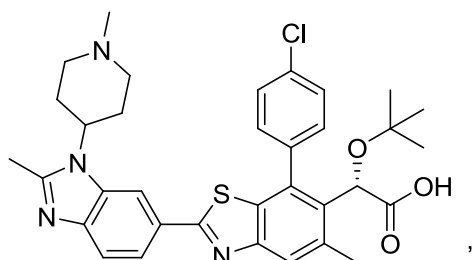
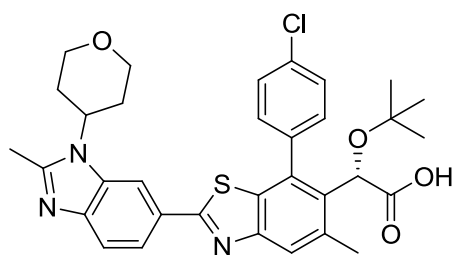
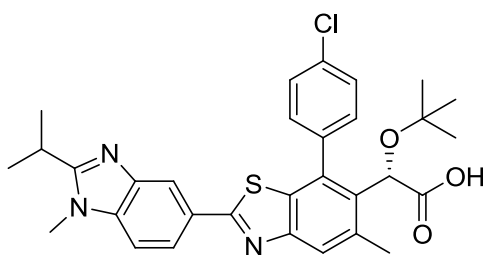
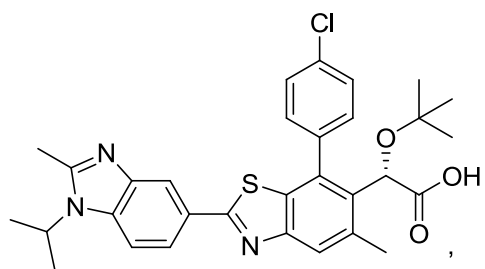
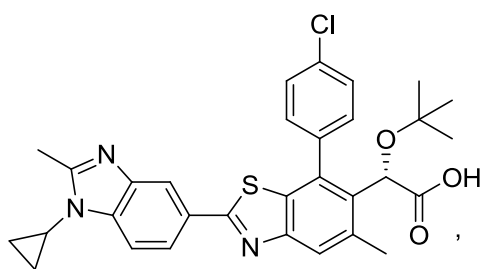


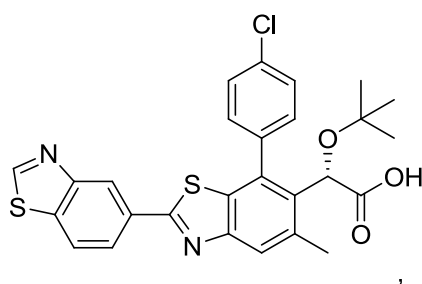
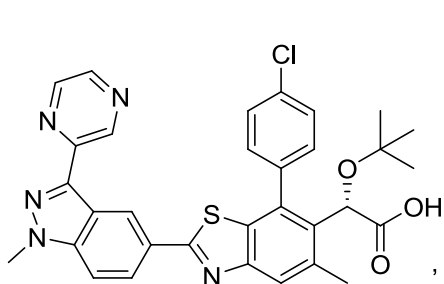
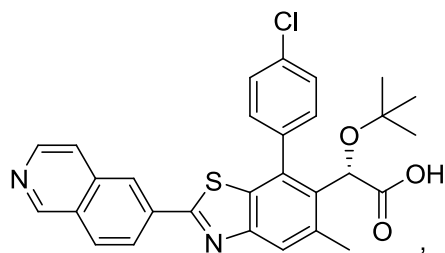
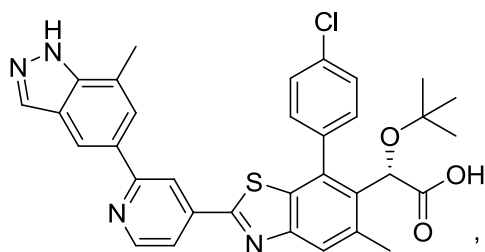
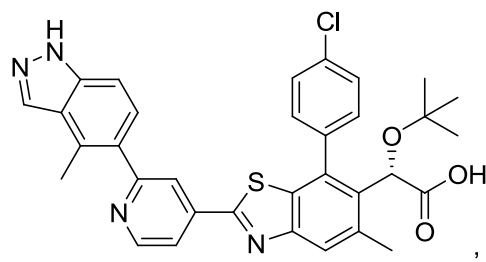
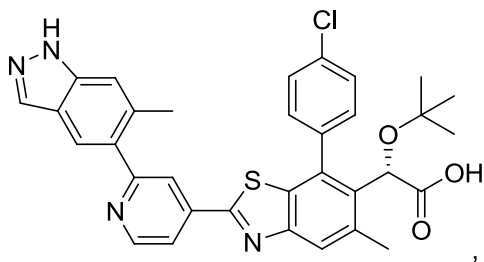
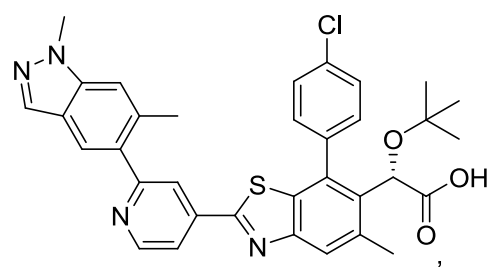
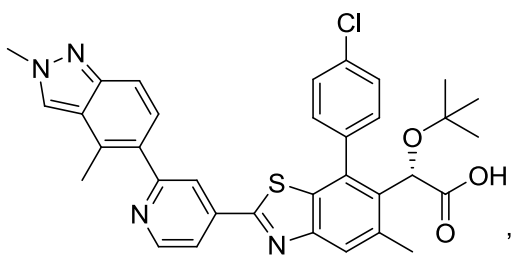


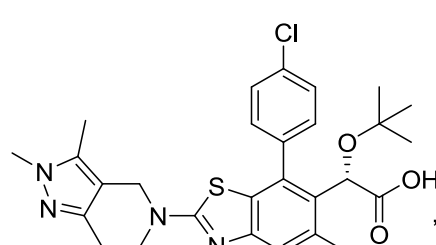
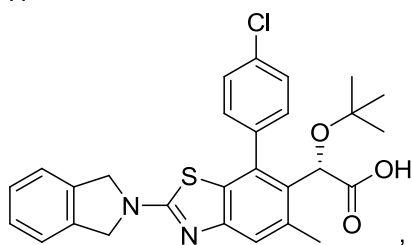
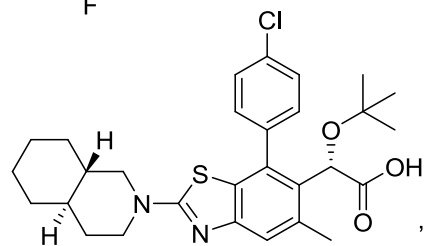
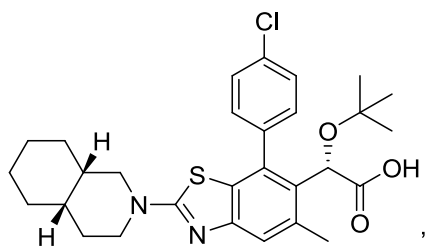
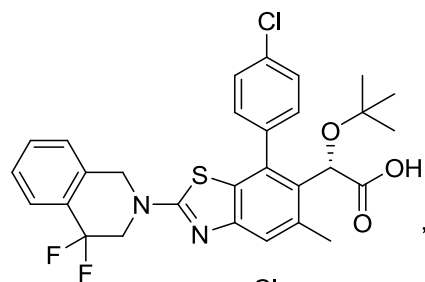
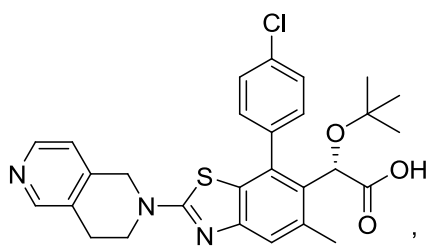
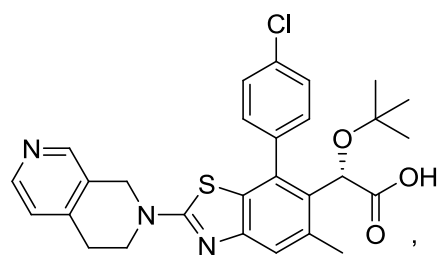
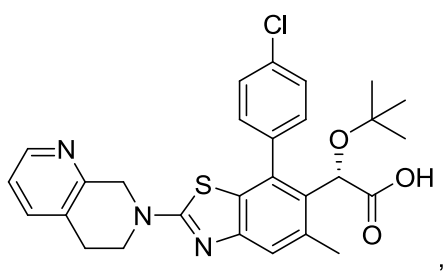
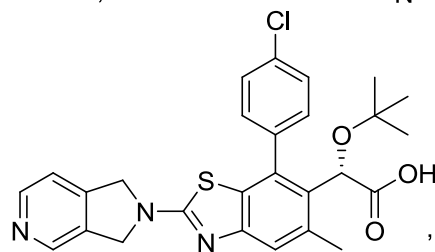
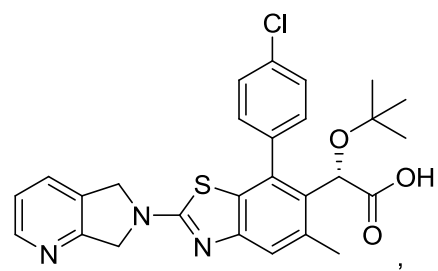
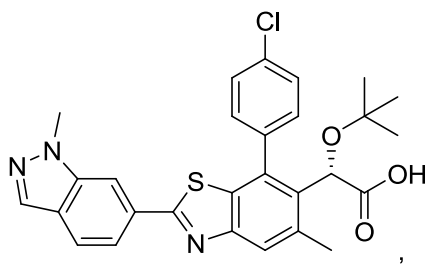


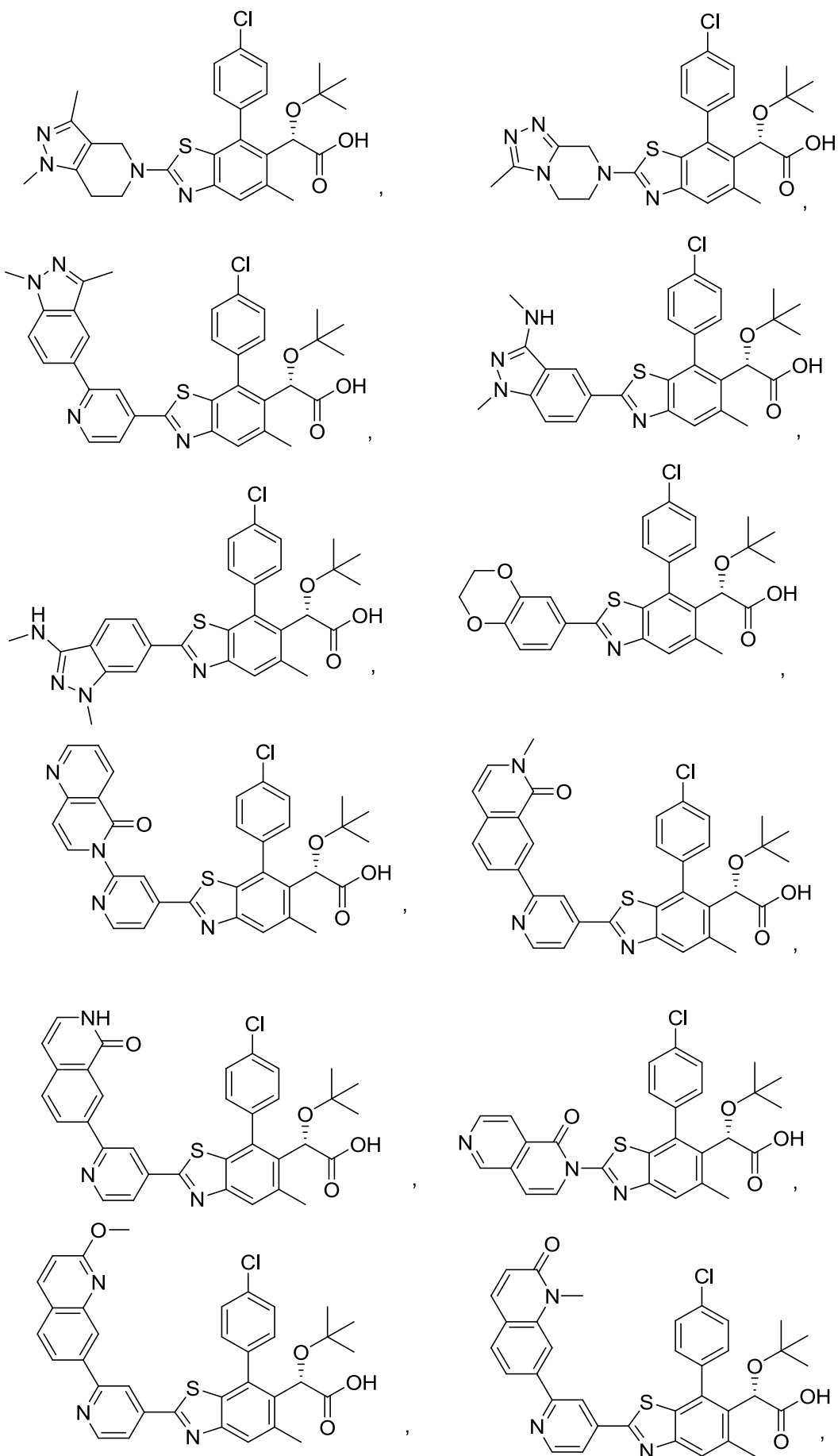


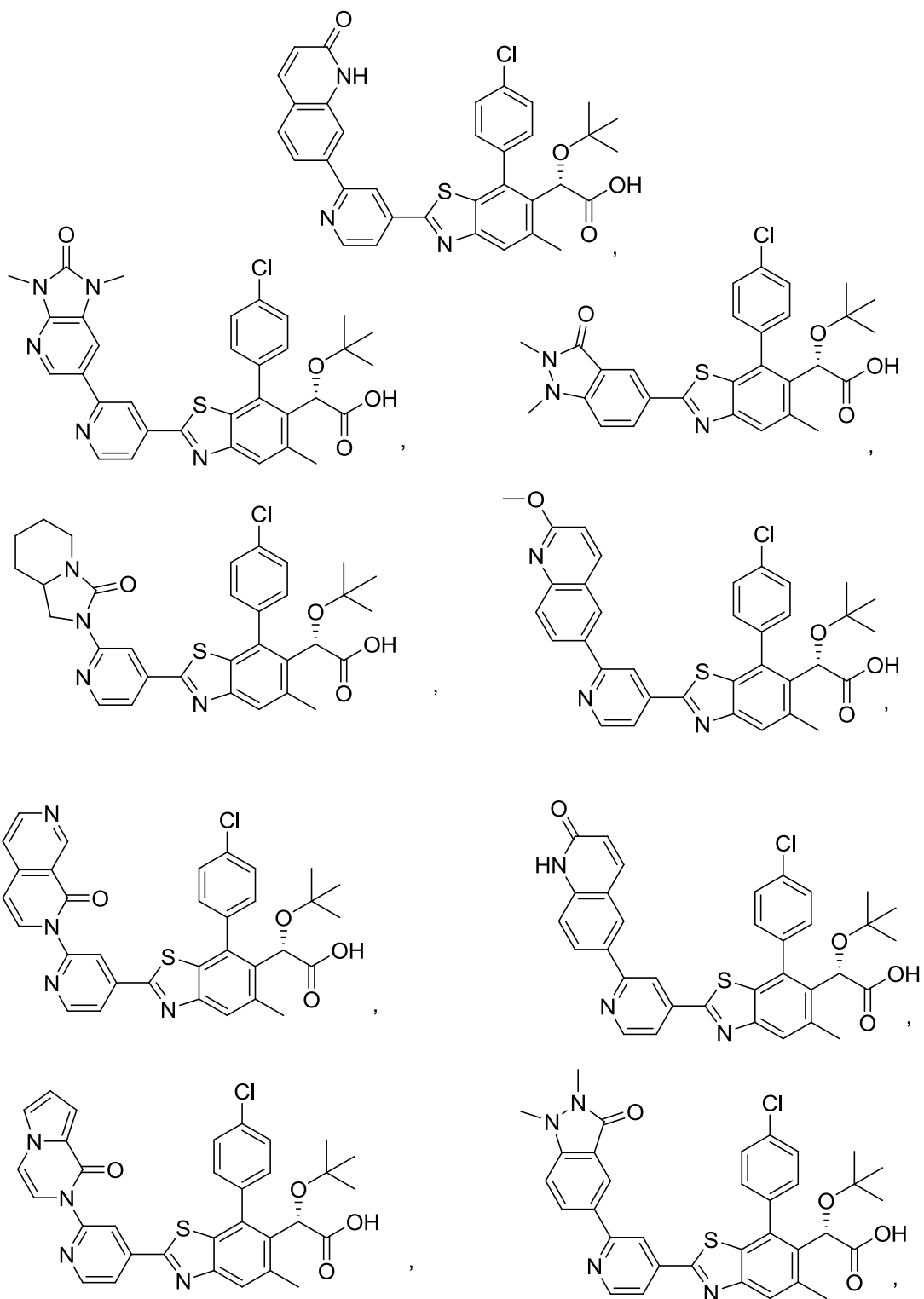


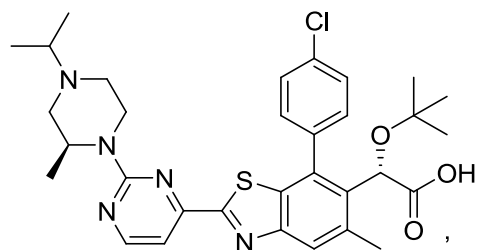
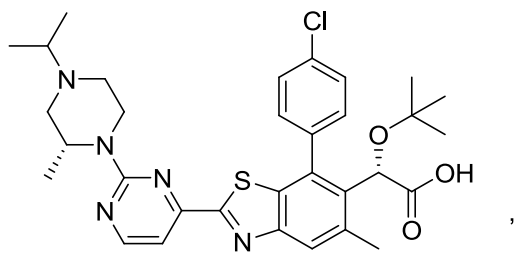
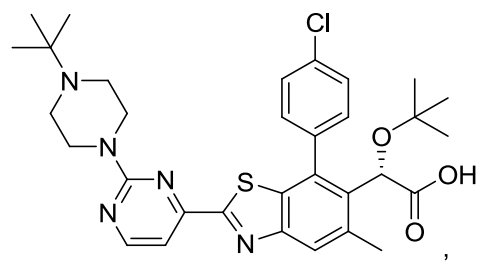
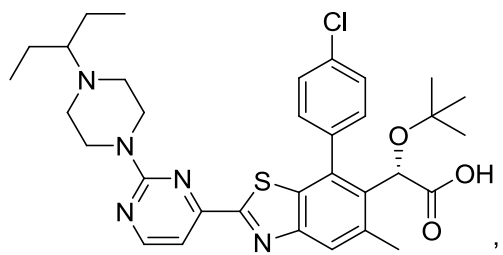
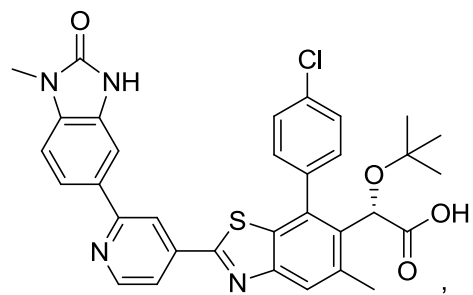
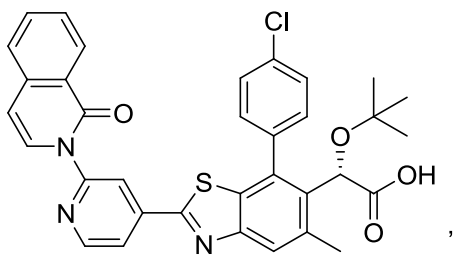


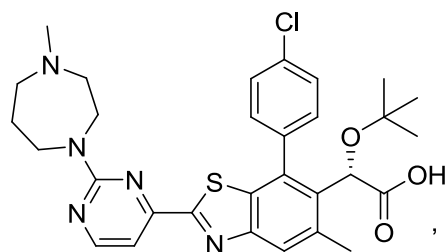
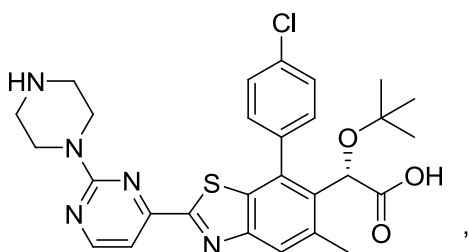
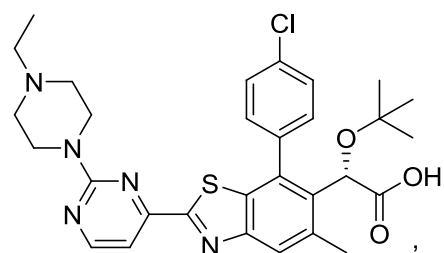
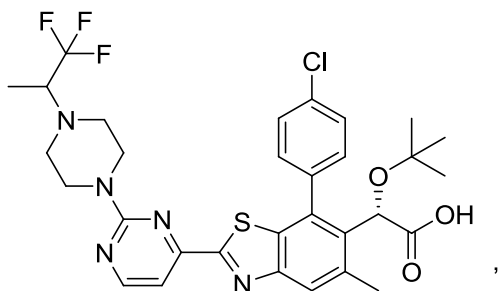
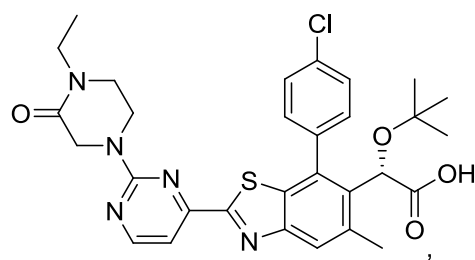
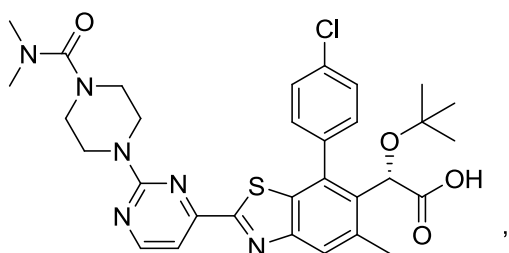
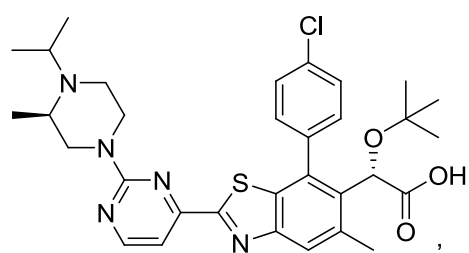
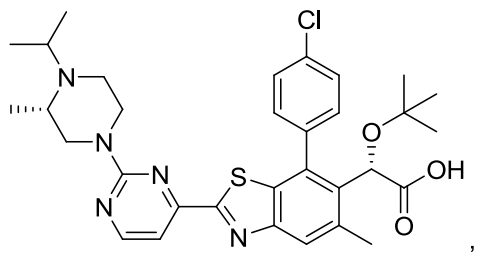
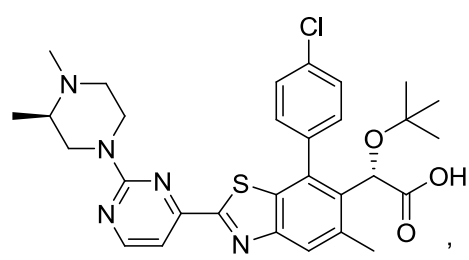
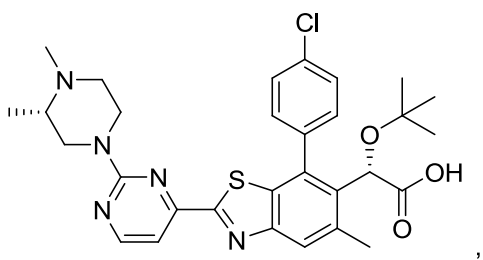


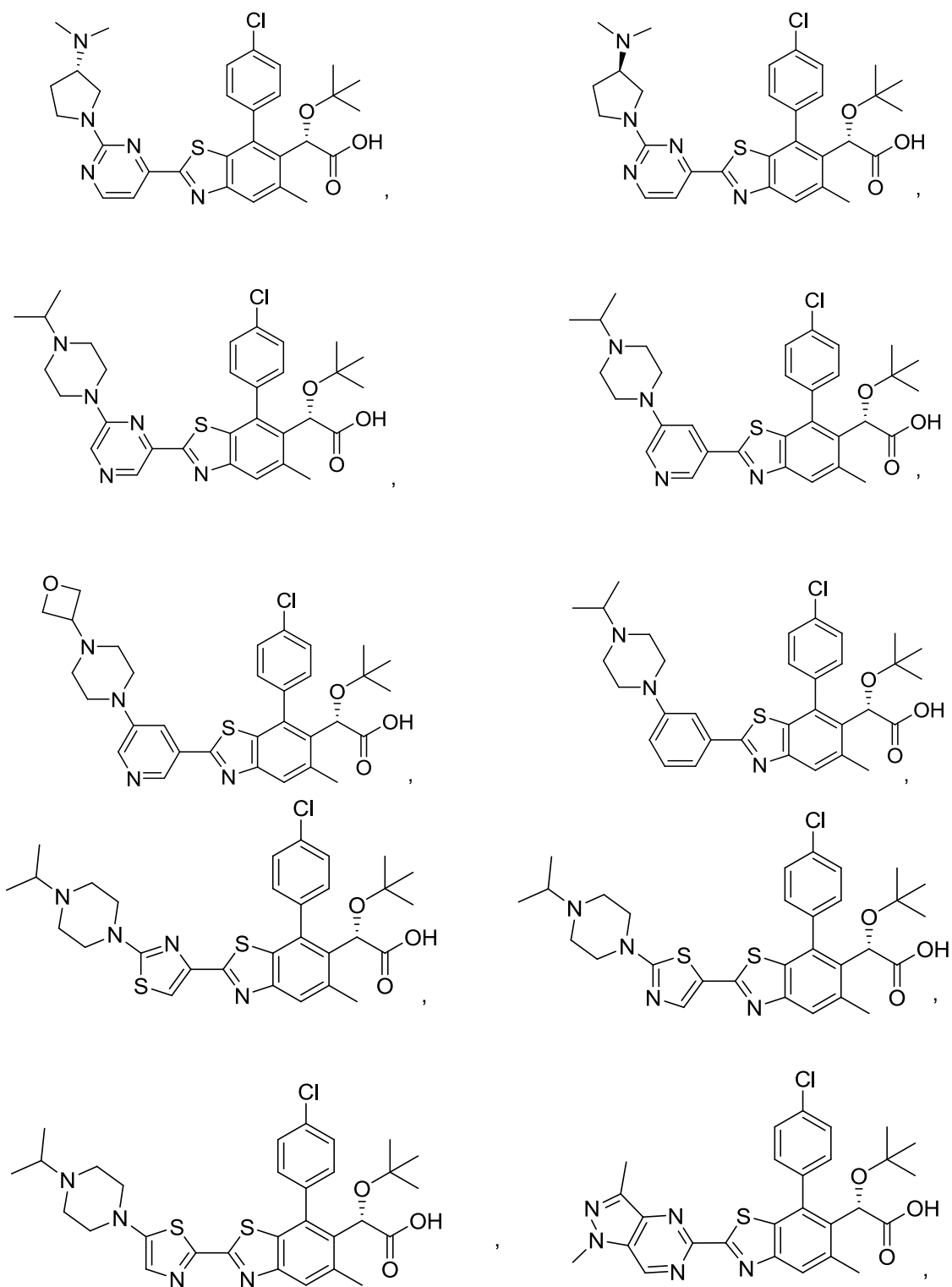


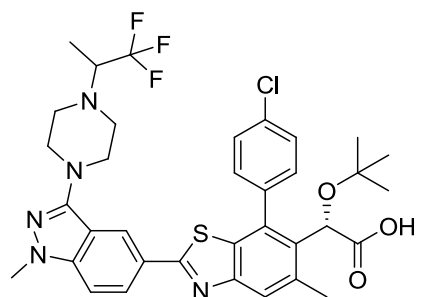
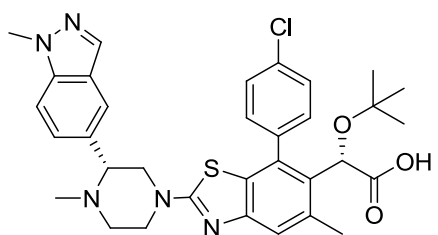
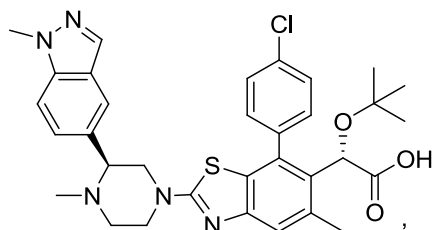
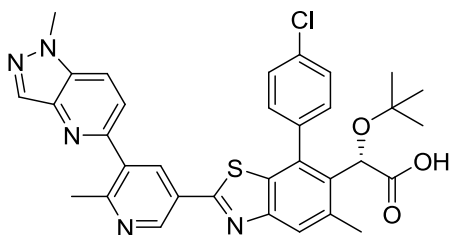
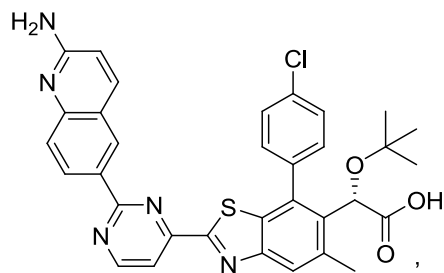
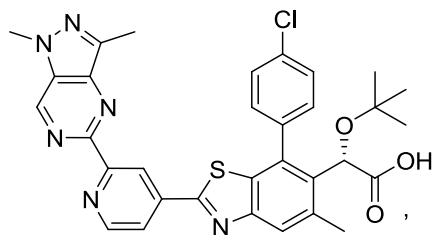


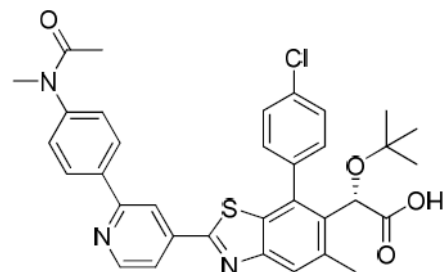
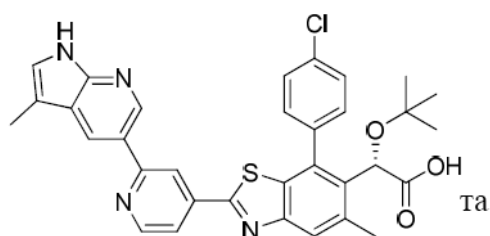
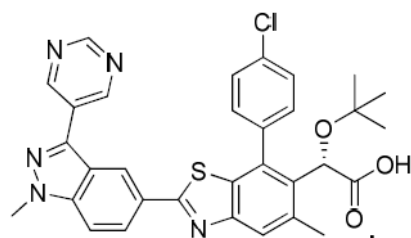
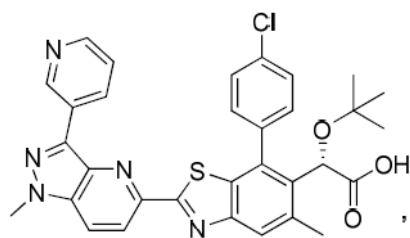
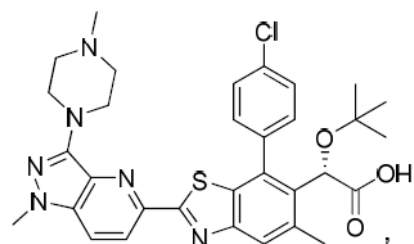
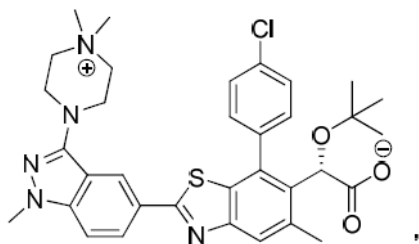




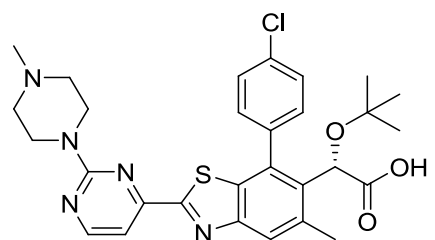
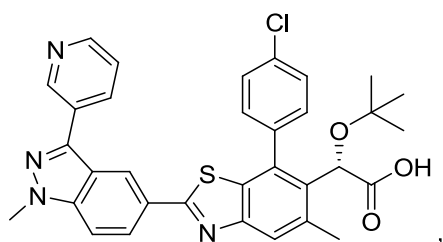
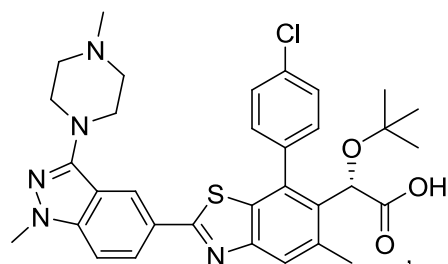
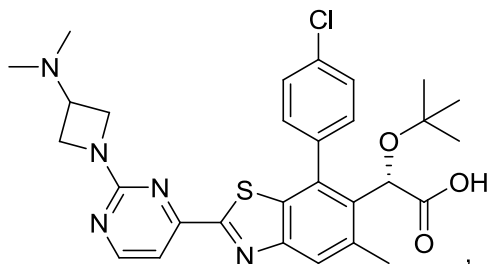
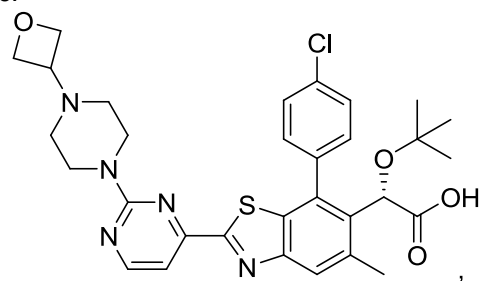
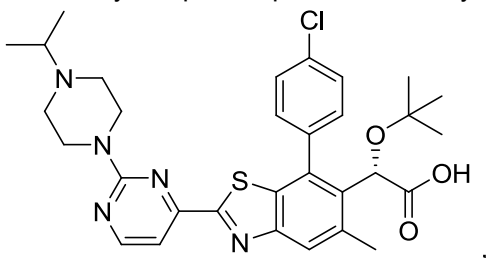


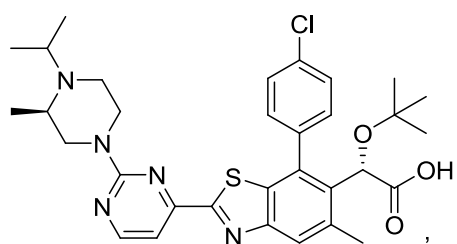
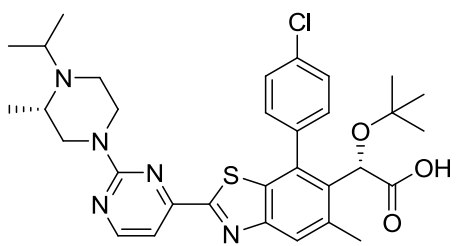
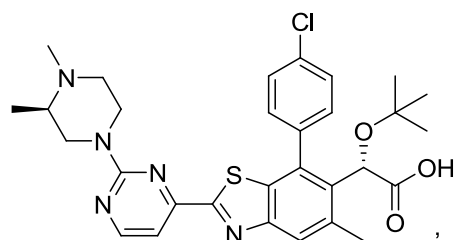
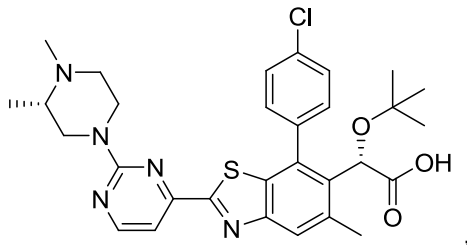
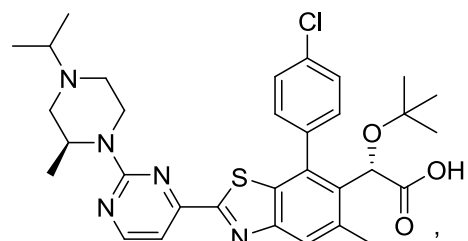
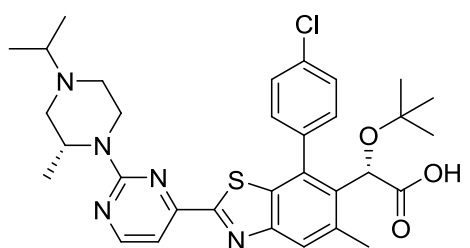
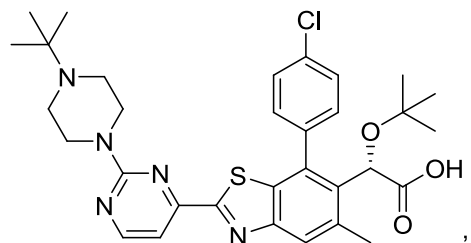
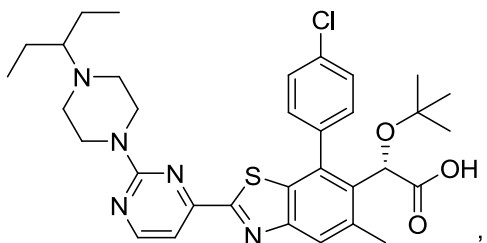
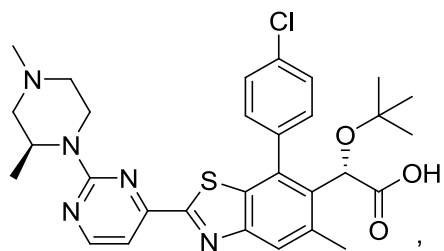
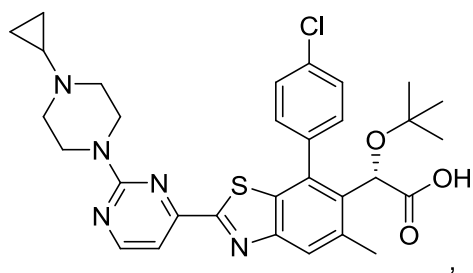


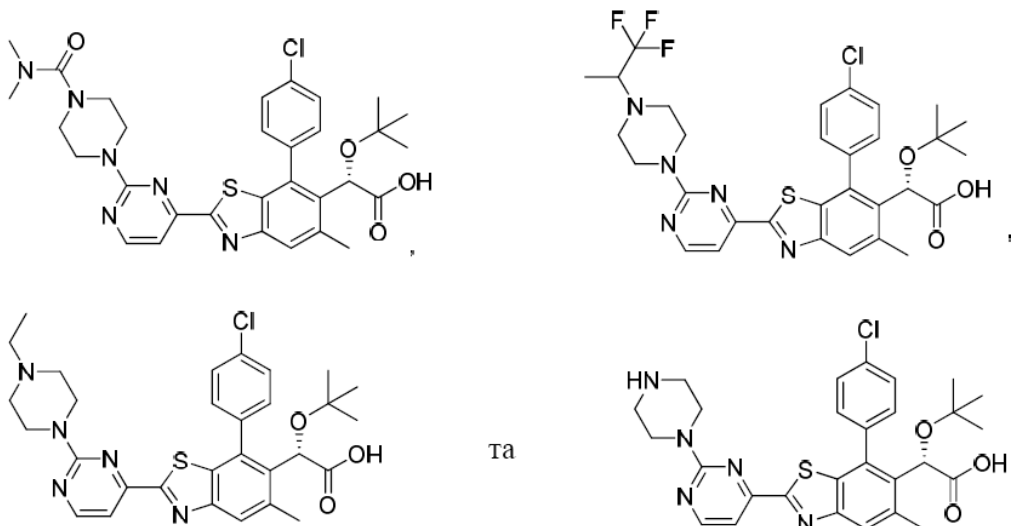




або фармацевтично прийнятних солей зазначених сполук.
У одному з варіантів реалізації сполука вибрана з:





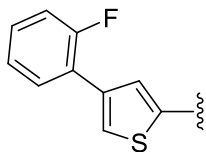


або фармацевтично прийнятних солей зазначених сполук.

У одному з варіантів реалізації сполуки відповідно до даного винаходу не включають сполуки, у яких А являє собою тіофен.

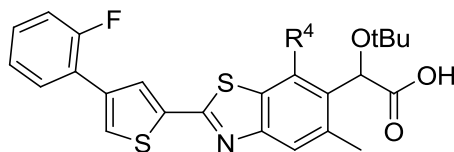
5 У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу не включають сполуки, у яких А являє собою тіофен та В являє собою феніл, де феніл може бути необов'язково заміщений однією або більше Z^{1b} групами.

У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу не включають сполуки, у яких А-В являє собою:

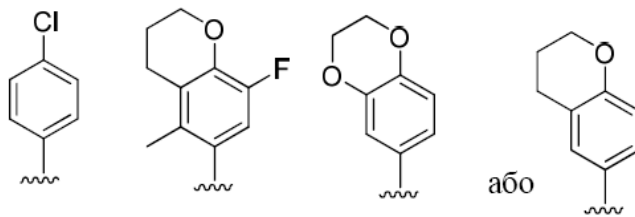


10

У іншому варіанті реалізації сполуки відповідно до даного винаходу не включають сполуки наступної формули:



де R^4 являє собою:



15

або солі зазначених сполук.

Загальні способи синтезу

На Схемах 1-17 запропоновані додаткові варіанти реалізації даного винаходу та проілюстровані загальні способи, які застосовують для одержання сполук відповідно до даного винаходу, та які можуть бути застосовані для одержання додаткових сполук відповідно до даного винаходу.

20

Схема 1

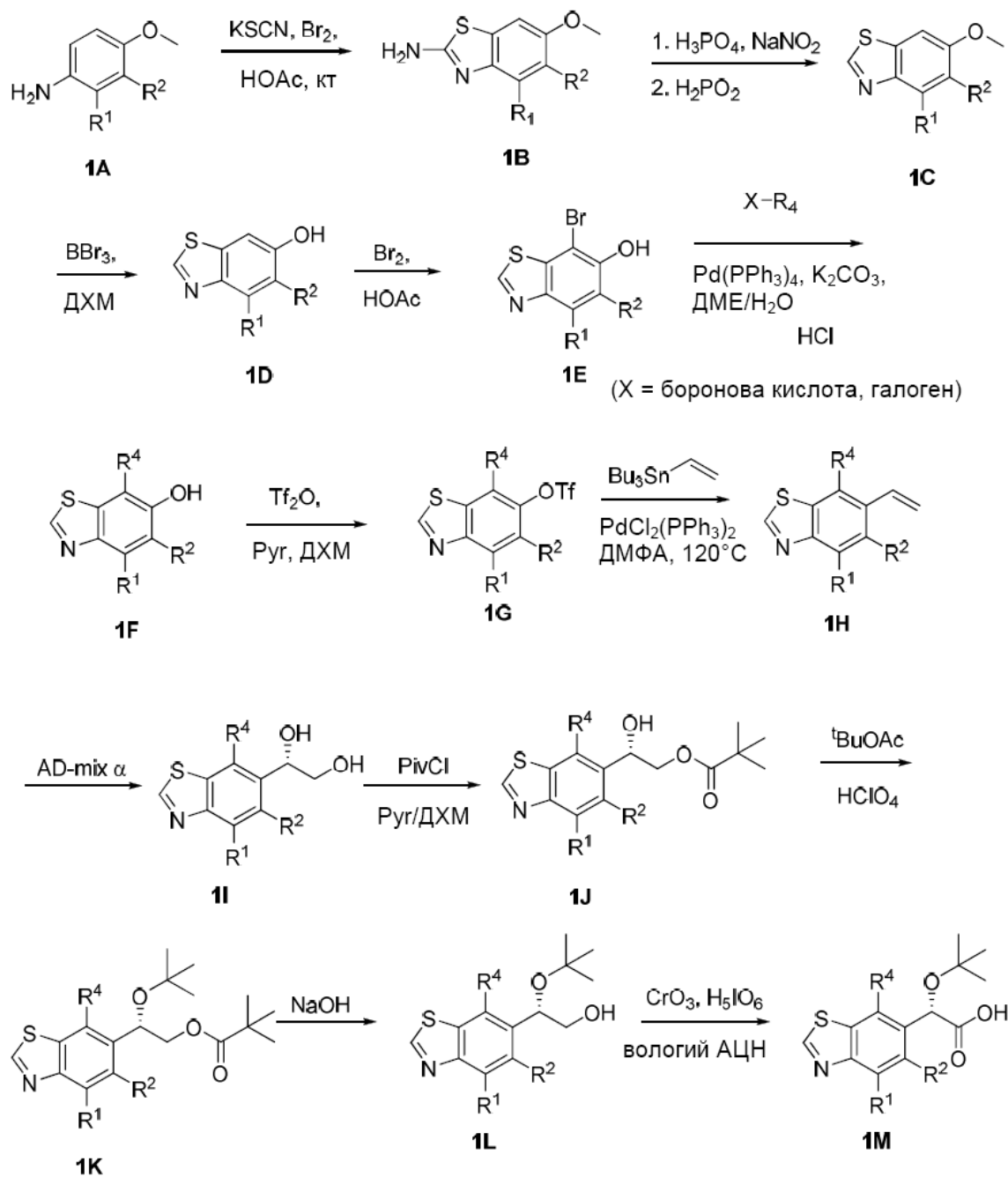
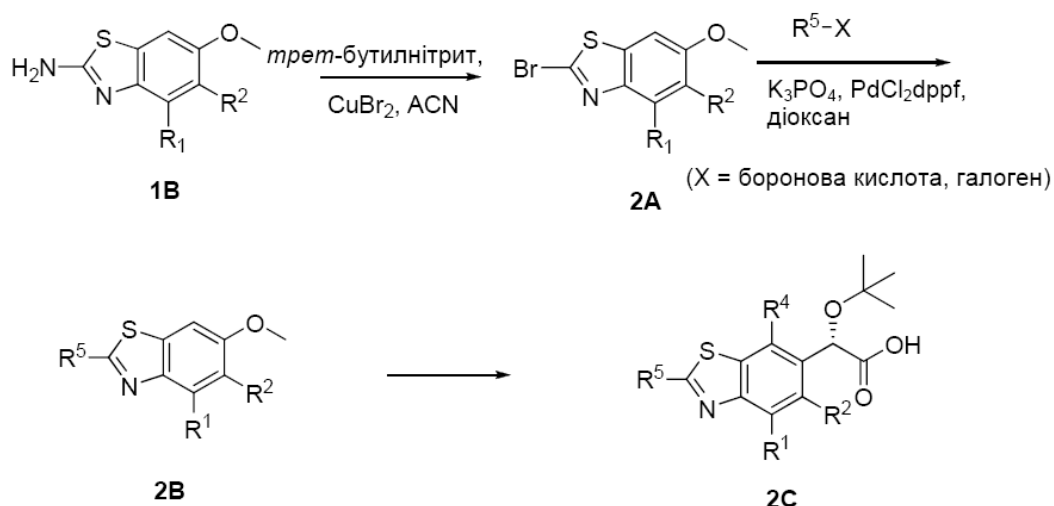
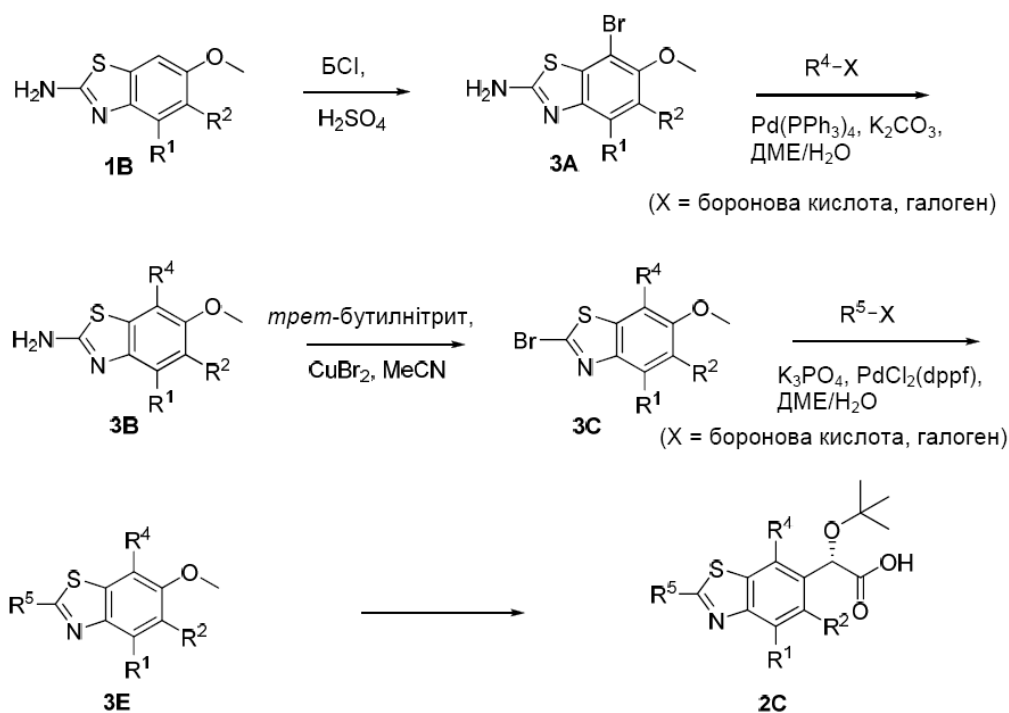


Схема 2



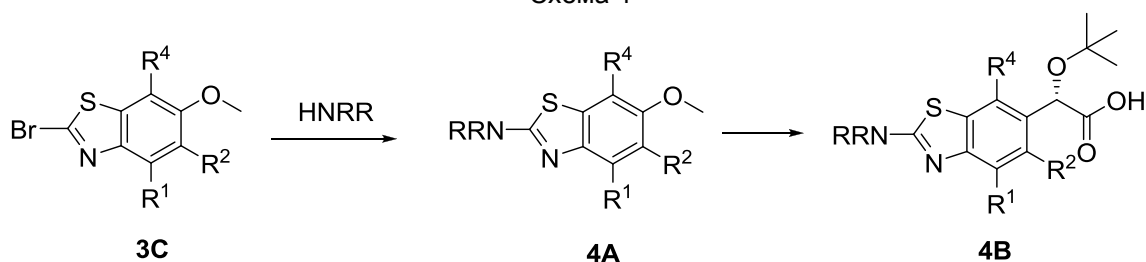
У деяких варіантах реалізації проміжну сполуку бензотіазол 2B перетворювали у кінцеву сполуку 2C за допомогою способу, застосовуваного у Схемі 1 для перетворення 1C в 1M.

Схема 3



- 5 У деяких варіантах реалізації проміжну сполуку бензотіазол 3E перетворювали у кінцеву сполуку 2C за допомогою способів, застосовуваних у Схемі 1 для перетворення 1C в 1D та 1F в 1M.

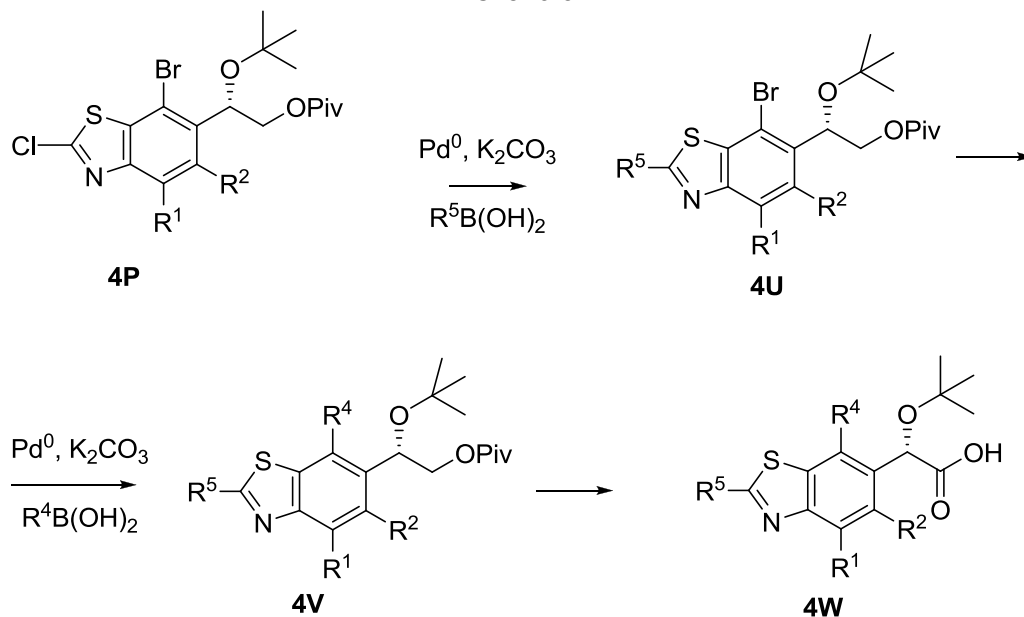
Схема 4



- 10 У деяких варіантах реалізації проміжну сполуку бензотіазол 4A перетворювали у кінцеву

сполуку 4В за допомогою способів, застосовуваних у Схемі 1 для перетворення 1С в 1D та 1F в 1М, де HNRR являє собою гетероцикл (тобто якщо R та R разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце).

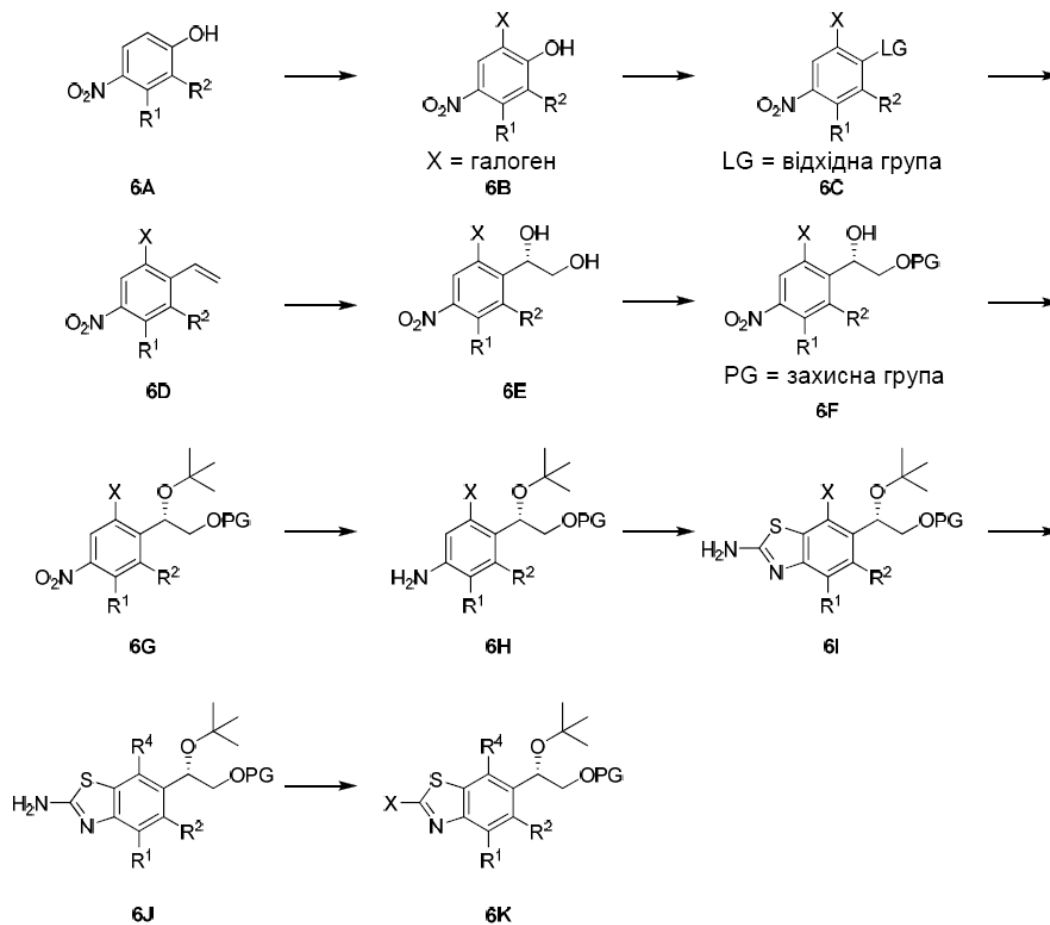
Схема 5



5

У деяких варіантах реалізації проміжну сполуку бензотіазолін 4V перетворювали у кінцеву сполуку 4W за допомогою способу, застосовуваного у Схемі 1 для перетворення 1С в 1М.

Схема 6

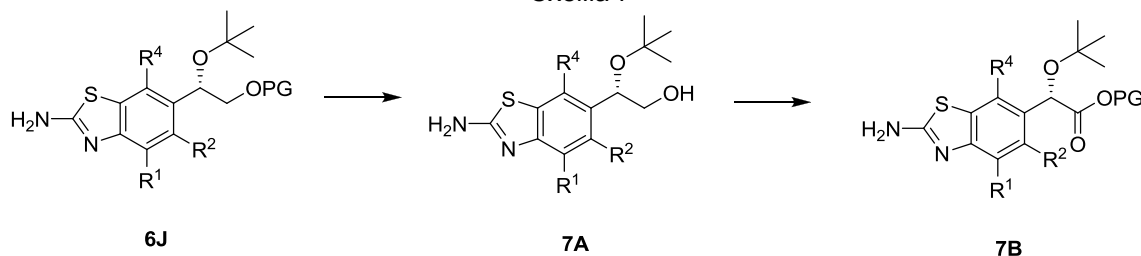


У деяких варіантах реалізації відповідний заміщений фенол 6А галогенували шляхом

обробки дигалогеніду, наприклад, бромного, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, оцтова кислота. Фенольну групу 6В перетворювали у відхідну групу (наприклад, трифлатну), яка, як відомо, може вступати у реакцію перехресного сполучення. Відповідний активований фенол 6С піддавали селективній реакції перехресного сполучення, такий як, наприклад, перехресне сполучення за Штілле, із застосуванням реагенту олова, такого як трибутил(вініл)олово, та платинового каталізатору, такого як дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II), з одержанням відповідного перехресно зшитого нафталіну, такого як стирол 6D. Стирол дигідроксильовали з одержанням 6Е за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як асиметричне дигідроксильовання за Шарплессом, із застосуванням, наприклад, комерційно доступного AD-mix-α. Первинну гідроксигрупу отриманого діолу 6Е захищали за допомогою підходящої захисної групи, такої як складний ефір півалата, із застосуванням півалоїлхлориду та піридину з одержанням 6F. Вторинну гідроксигрупу перетворювали у відповідний складний ефір, такий як складний трет-бутиловий ефір, за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, із застосуванням трет-бутилацетату та перхлорної кислоти з одержанням 6G.

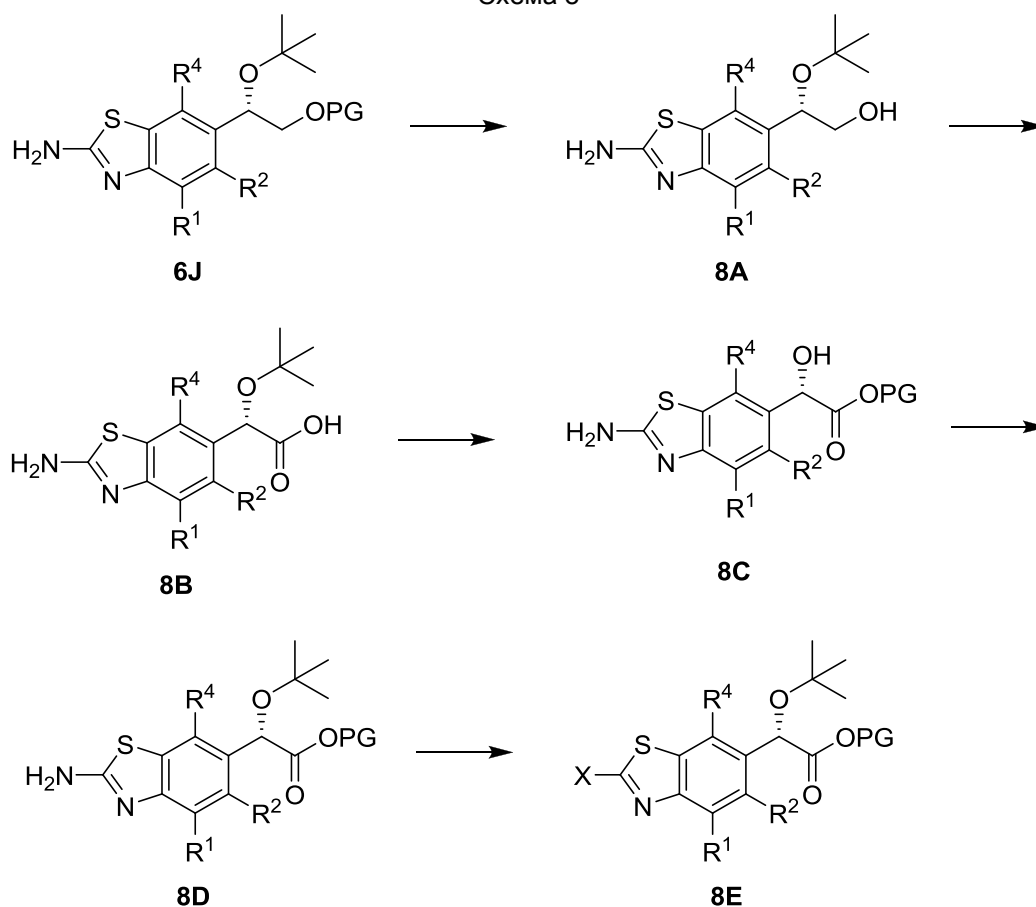
Нітрогрупу 6G відновлювали до відповідного аніліну 6H за допомогою каталітичного гідрування із застосуванням платинового каталізатору на вуглеці, наприклад, у атмосфері водню. Бензотіазол 6I отримували за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, із застосуванням, наприклад, тіоціанату калію та перброміду піридинію. Отриманий бензотіазол піддавали реакції перехресного сполучення, такий як перехресне сполучення за Сузукі, із застосуванням боронової кислоти або складного ефіру та паладієвого каталізатору, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), з одержанням відповідного перехресно зшитого бензотіазолу 6J. Відповідний галогенбензотіазол 6K отримували за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, із застосуванням, наприклад, трет-бутилнітриту та галогеніду міді (II), такого як бромід міді (II).

Схема 7



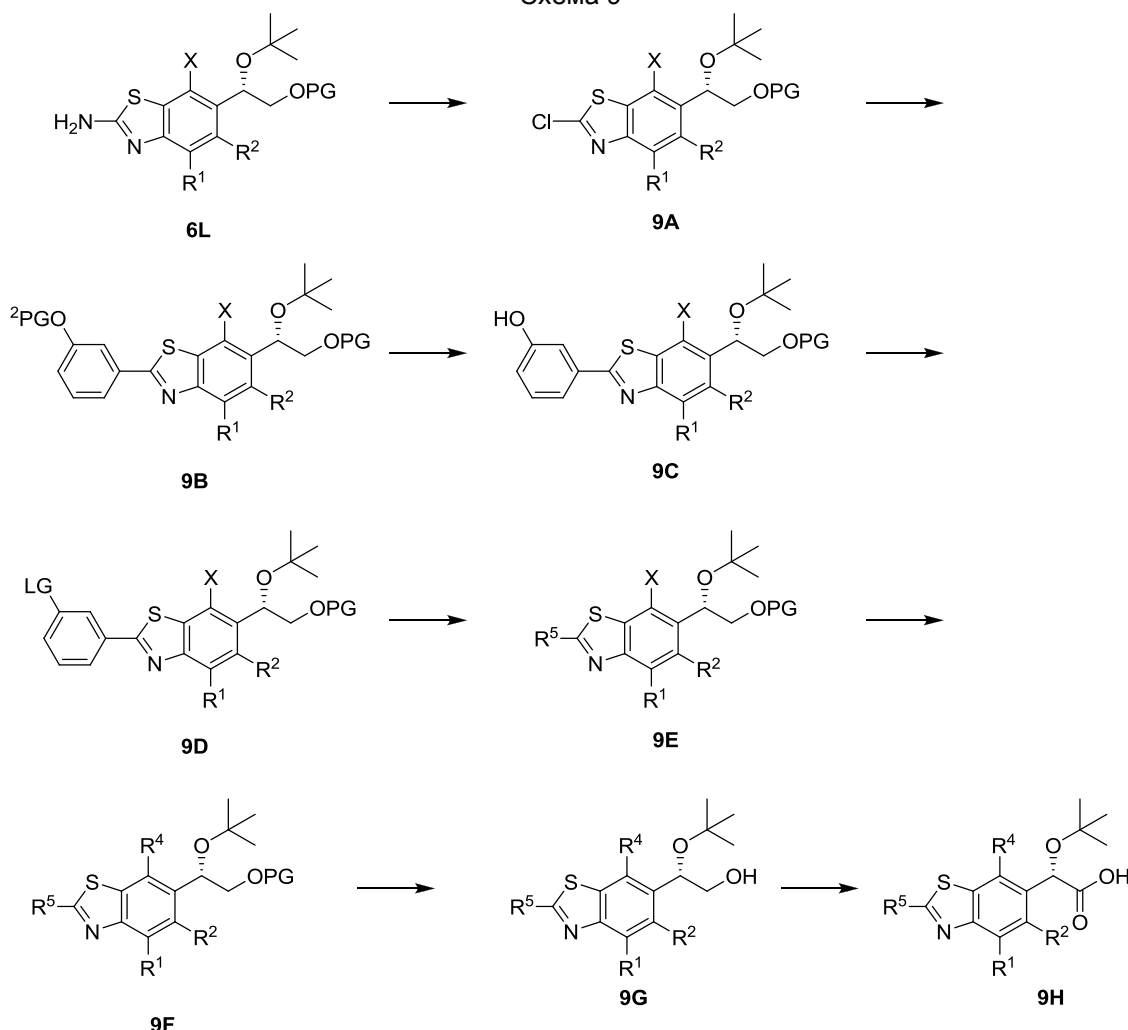
У деяких варіантах реалізації захист із захищеної первинної гідроксигрупи 6J знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної півалатної групи у лужних умовах, із застосуванням гідроксиду натрію з одержанням відповідної сполуки з первинною гідроксигрупою 7A. Первинну гідроксигрупу окисляли до відповідної карбонової кислоти 7B при використанні способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, із застосуванням, наприклад, перйодної кислоти та триоксиду хрому. Отриману карбонову кислоту захищали за допомогою одержання відповідного складного ефіру карбонової кислоти 7B шляхом обробки, наприклад, триметилсилілдіазометаном, з одержанням відповідного складного метилового ефіру.

Схема 8



У деяких варіантах реалізації захист з захищеної первинної гідроксигрупи 6J знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної півалатної групи у лужних умовах, із застосуванням гідроксиду натрію з одержанням відповідної сполуки з первинною гідроксигрупою 8A. Первинну гідроксигрупу окисляли до відповідної карбонової кислоти 8B із застосуванням, наприклад, перйодної кислоти та триоксиду хрому. Карбонову кислоту захищали, наприклад, за допомогою одержання складного метилового ефіру шляхом обробки сірчаною кислотою у метанолі. Трет-бутиловий ефір повторно отримували шляхом обробки 8C, наприклад, трет-бутилацетатом та перхлорною кислотою з одержанням 8D. Відповідний галогенбензотіазол 8E отримували за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, із застосуванням, наприклад, трет-бутилнітриту та галогеніду міді (II), такого як бромід міді (II).

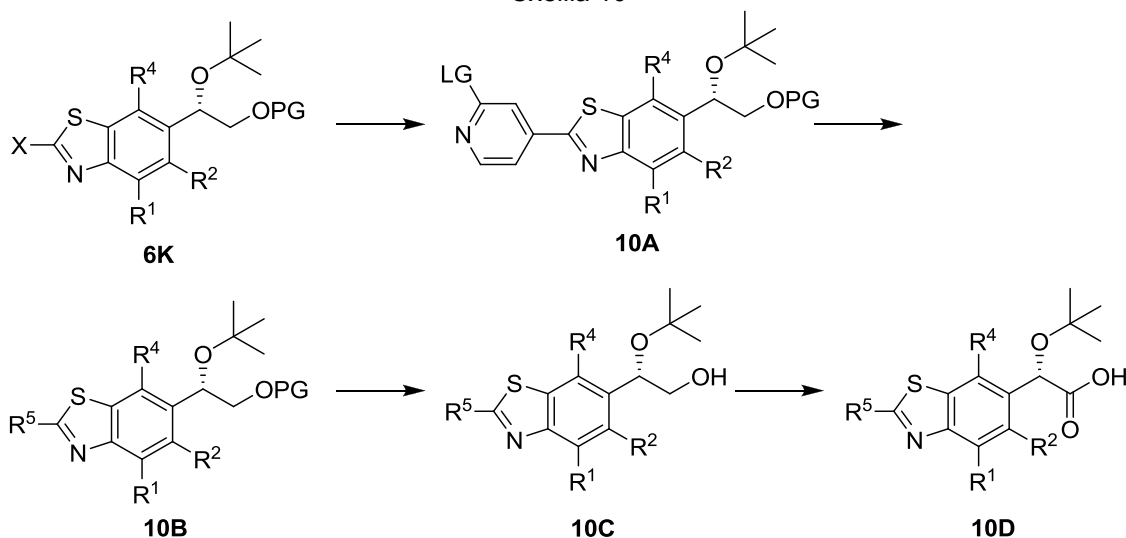
Схема 9



У деяких варіантах реалізації хлорбензотіазол 9А отримували з 6J за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, із застосуванням, наприклад, трет-бутилнітриту та галогеніду міді (II), такого як бромід міді (II). 9В отримували за допомогою селективного каталізованого паладієм перехресного сполучення, наприклад, за Сузукі або за Штілле, із застосуванням захищеної фенолборонової кислоти/складного ефіру або станану, відповідно. За допомогою селективного зняття PG², наприклад, шляхом каталітичного гідрування бензилового ефіру, отримували фенол 9С, гідроксигрупу якого перетворювали у відхідну групу (наприклад, трифлат), яка, як відомо, здатна вступати у реакції перехресного сполучення. Отриманий активований фенол 9D піддавали селективній реакції перехресного сполучення, такій як перехресне сполучення за Сузукі, із застосуванням боронової кислоти або складного ефіру та паладієвого каталізатору, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), з одержанням відповідного перехресно зшитого бензотіазолу 9Е.

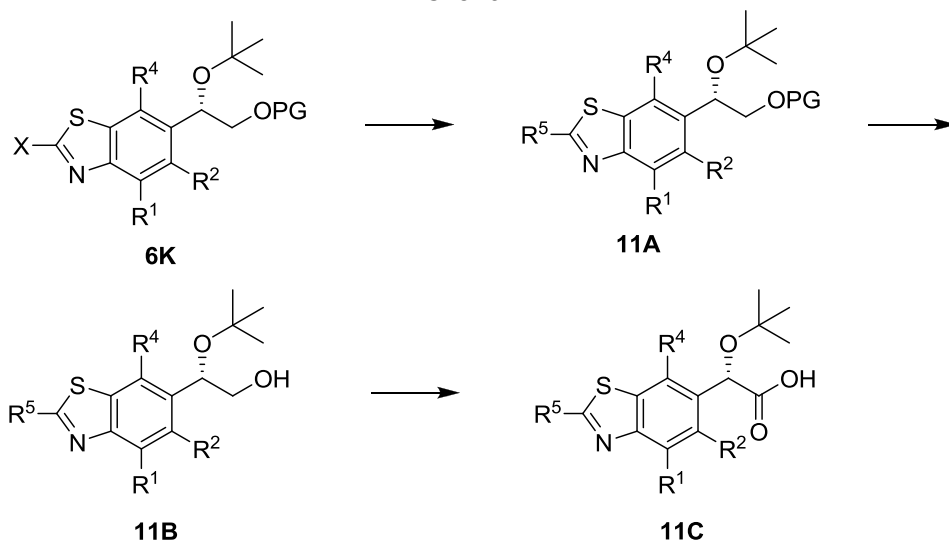
У деяких варіантах реалізації фрагмент R⁴ вводили за допомогою реакції перехресного сполучення, такої як перехресне сполучення за Сузукі, із застосуванням боронової кислоти або складного ефіру та паладієвого каталізатору, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), з одержанням відповідного перехресно зшитого бензотіазолу 9F. Захист з захищеної первинної гідроксигрупи 9F знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної півалатної групи у лужних умовах, із застосуванням гідроксиду натрію з одержанням відповідної сполуки з первинною гідроксигрупою 9G. Первинну гідроксигрупу окисляли до відповідної карбонової кислоти 9H із застосуванням, наприклад, періодної кислоти та триоксиду хрому.

Схема 10



У деяких варіантах реалізації галогенбензотіазол 6K піддавали селективному каталізованому паладієм перехресному сполученню, наприклад, за Сузукі або за Штілле, з бороною кислотою/складним ефіром або стананом, який також містить відхідну групу, таку як, наприклад, хлорпіридилборонова кислота, яка, як відомо, здатна вступати у реакції перехресного сполучення, з одержанням 10A. Активованій фрагмент 10A піддавали реакції перехресного сполучення, такий як, наприклад, перехресне сполучення за Сузукі або за Штілле, із застосуванням боронової кислоти/складного ефіру або станану, відповідно, та паладієвого каталізатору, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), з одержанням відповідного перехресно зшитого бензотіазолу 10B. Захист з захищеної первинної гідроксигрупи 10B знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної півалатної групи у лужних умовах, із застосуванням гідроксиду натрію з одержанням відповідної сполуки з первинною гідроксигрупою 10C. Первинну гідроксигрупу окисляли до відповідної карбонової кислоти 10D із застосуванням, наприклад, перйодної кислоти та триоксиду хрому.

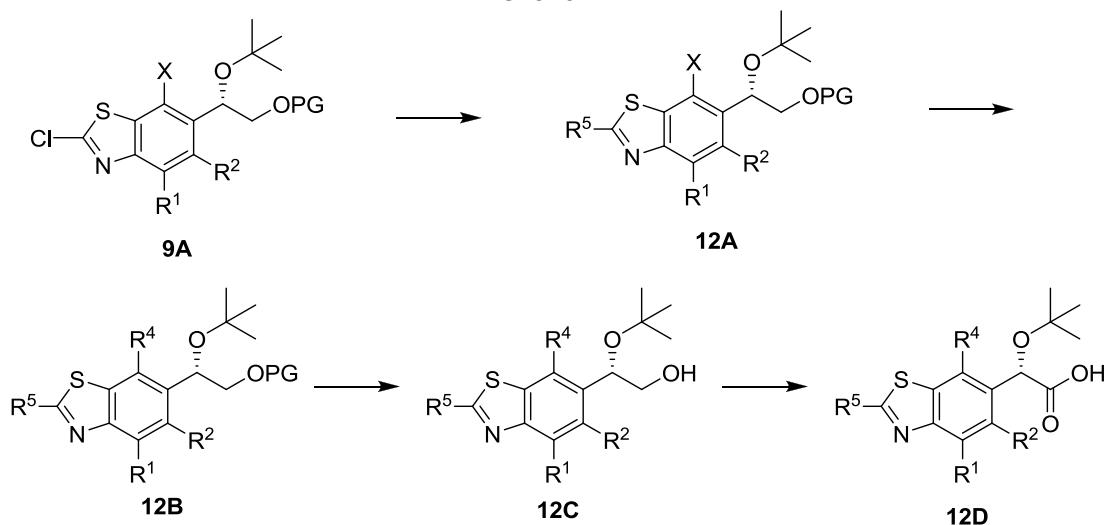
Схема 11



У деяких варіантах реалізації галогенбензотіазол 6K піддавали селективному каталізованому паладієм перехресному сполученню, такому як, сполучення за Сузукі з бороною кислотою або складним ефіром; сполучення за Штілле зі стананом; каталізованому паладієм карбонілюванню із застосуванням монооксиду вуглецю, наприклад, у присутності аміну; амінуванню, каталізованому галогенідом міді (II), або Бухвальда-Хартвіга; каталізованому паладієм амідуванню; реакції по типу S_NAr з використанням аміну, для введення фрагменту R⁵

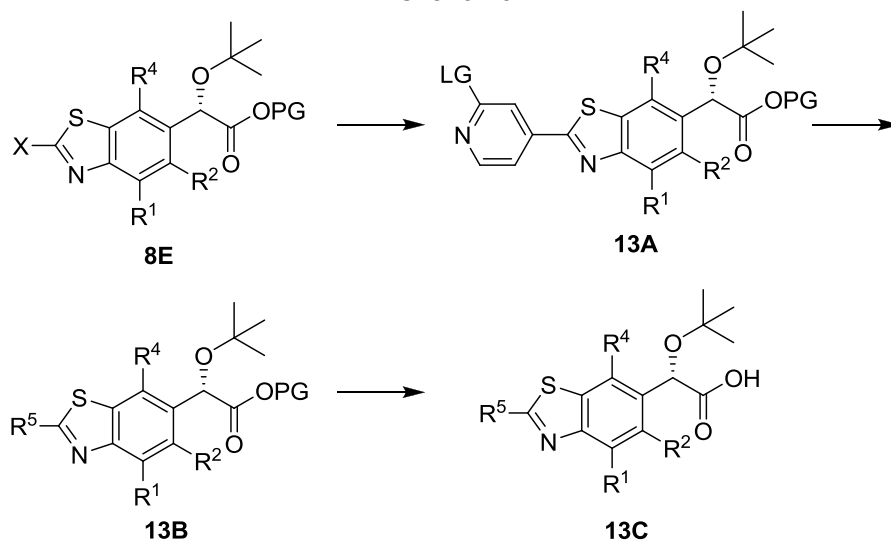
у 11А. Захист з захищеної первинної гідроксигрупи 11А знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної півалатної групи у лужних умовах, із застосуванням гідроксиду натрію з одержанням відповідної сполуки з первинною гідроксигрупою 11В. Первинну гідроксигрупу окисляли до відповідної карбонової кислоти 11С із застосуванням, наприклад, періодної кислоти та триоксиду хрому.

Схема 12



У деяких варіантах реалізації галогенбензотіазол 9А піддавали селективному каталізованому паладієм перехресному сполученню, наприклад, за Сузукі або за Штілле, із застосуванням захищеної фенолборонової кислоти/складного ефіру або станану, відповідно, з одержанням 12А. Фрагмент R^4 вводили за допомогою реакції перехресного сполучення, такої як, наприклад, перехресне сполучення за Сузукі, із застосуванням боронової кислоти або складного ефіру або станану, відповідно, та паладієвого каталізатору, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), з одержанням відповідного перехресно зшитого бензотіазолу 12В. Захист з захищеної первинної гідроксигрупи 12В знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної півалатної групи у лужних умовах, із застосуванням гідроксиду натрію з одержанням відповідної сполуки з первинною гідроксигрупою 12С. Первинну гідроксигрупу окисляли до відповідної карбонової кислоти 12D із застосуванням, наприклад, періодної кислоти та триоксиду хрому.

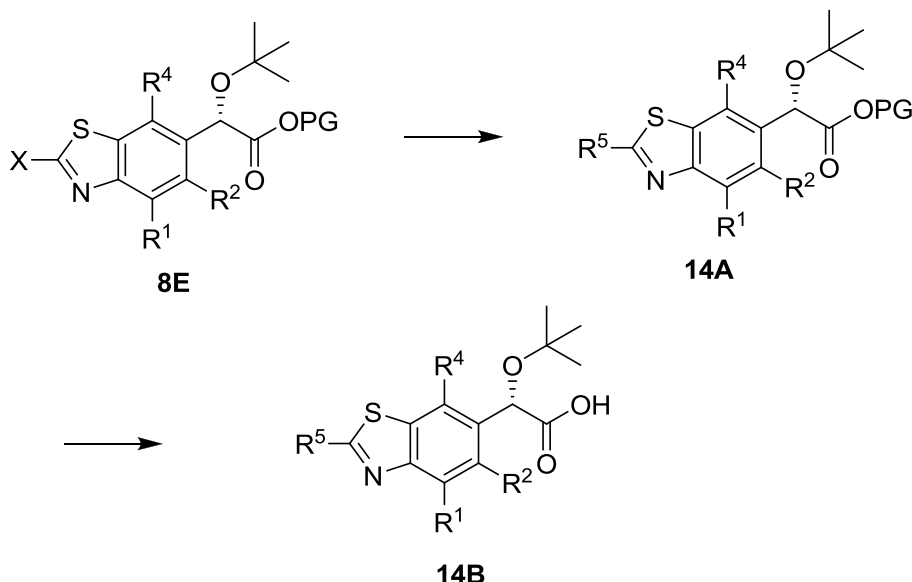
Схема 13



У деяких варіантах реалізації галогенбензотіазол 8Е піддавали селективному каталізованому паладієм перехресному сполученню, наприклад, за Сузукі або за Штілле, з бороновою кислотою/складним ефіром або стананом, який також містить відхідну групу, таку як, наприклад, хлорпіридилборонова кислота, яка, як відомо, здатна вступати у реакції

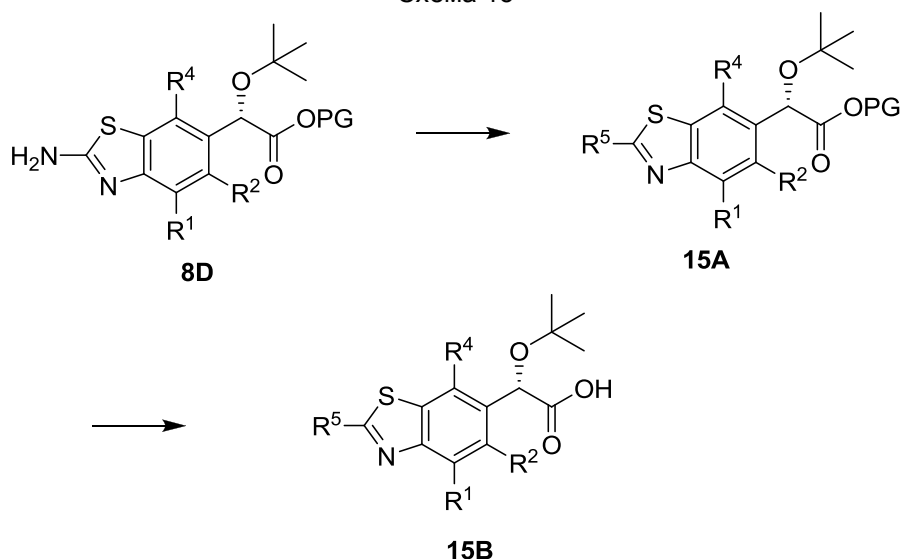
перехресного сполучення, з одержанням 13A. Активований фрагмент 13A піддавали реакціям по типу S_NAr , наприклад, з використанням вторинного аміну, або реакції перехресного сполучення, такої як, наприклад, перехресне сполучення за Сузукі або за Штілле, із застосуванням боронової кислоти/складного ефіру або станану, відповідно, та паладієвого каталізатору, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), з одержанням відповідного перехресно зшитого бензотіазолу 13B. Захист з захищеної карбонової кислоти 13B знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної складноефірної групи карбонової кислоти у лужних умовах із застосуванням гідроксиду натрію або обробка йодидом літію у піридині, з одержанням відповідної карбонової кислоти 13C.

Схема 14



У деяких варіантах реалізації галогенбензотіазол 8E піддавали каталізованому паладієм перехресному сполученню, такому як, сполучення за Сузукі з бороною кислотою або складним ефіром; сполучення за Штілле зі стананом; каталізованому паладієм карбонілюванню із застосуванням монооксиду вуглецю, наприклад, у присутності аміну; амінуванню, каталізованому галогенідом міді (II), або Бухвальда-Хартвіга; каталізованому паладієм амідюванню; реакції по типу S_NAr з використанням аміну або спирту, для введення фрагменту R^5 у 14A. Захист з захищеної карбонової кислоти 14A знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної складноефірної групи карбонової кислоти у лужних умовах із застосуванням гідроксиду натрію або обробка йодидом літію у піридині, з одержанням відповідної карбонової кислоти 14B.

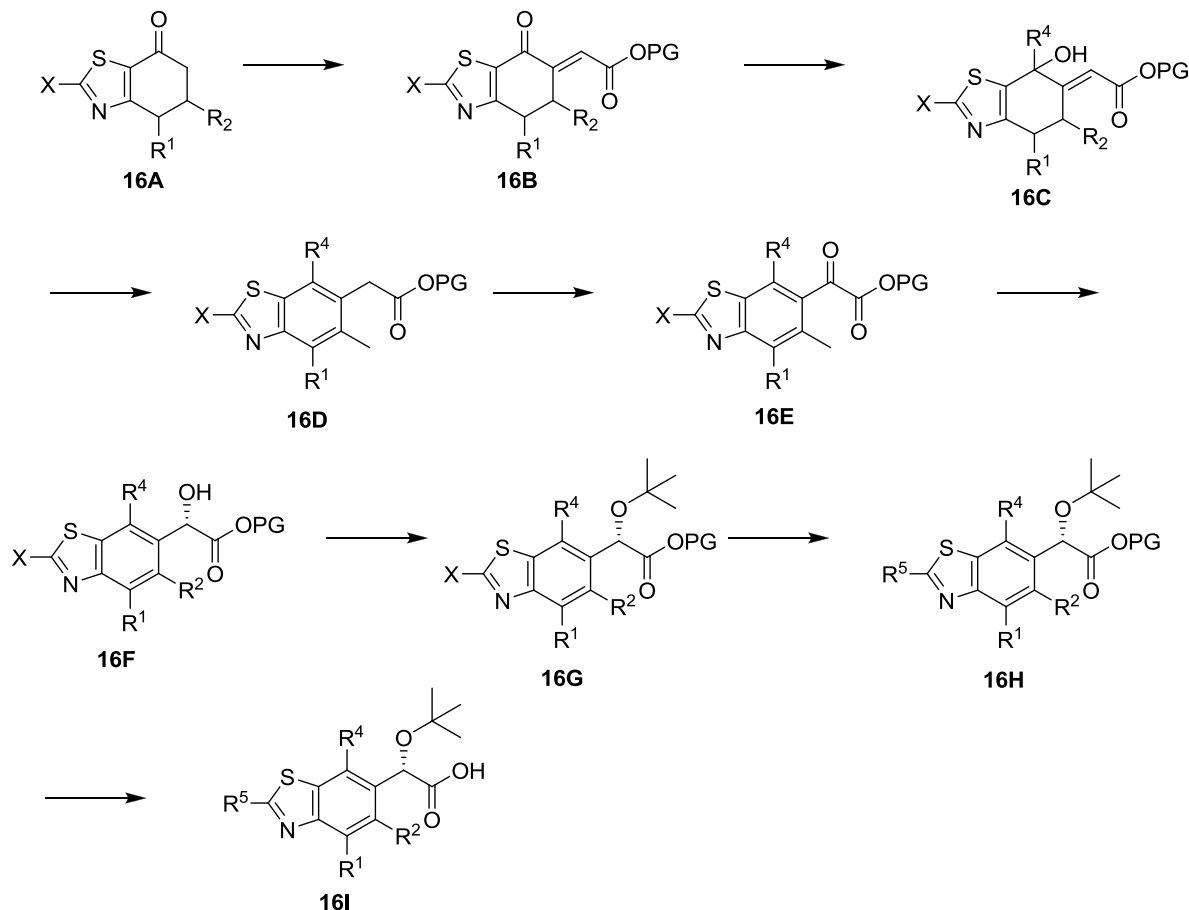
Схема 15



У деяких варіантах реалізації амінобензотіазол 8D піддавали реакціям, відомих

- спеціалістам у даній галузі техніки, таким як, одержання аміду із застосуванням ЕДКІ (1-етил-3-(диметиламінопропіл)карбодііміду); одержання сульфонаміду із застосуванням сульфонілхлориду; одержання сечовини із застосуванням КДІ у присутності аміну, для введення фрагменту R^5 в 15A. Захист з захищеної карбонової кислоти 15A знімали за допомогою
- 5 способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної складноефірної групи карбонової кислоти у лужних умовах із застосуванням гідроксиду натрію, з одержанням відповідної карбонової кислоти 15B.

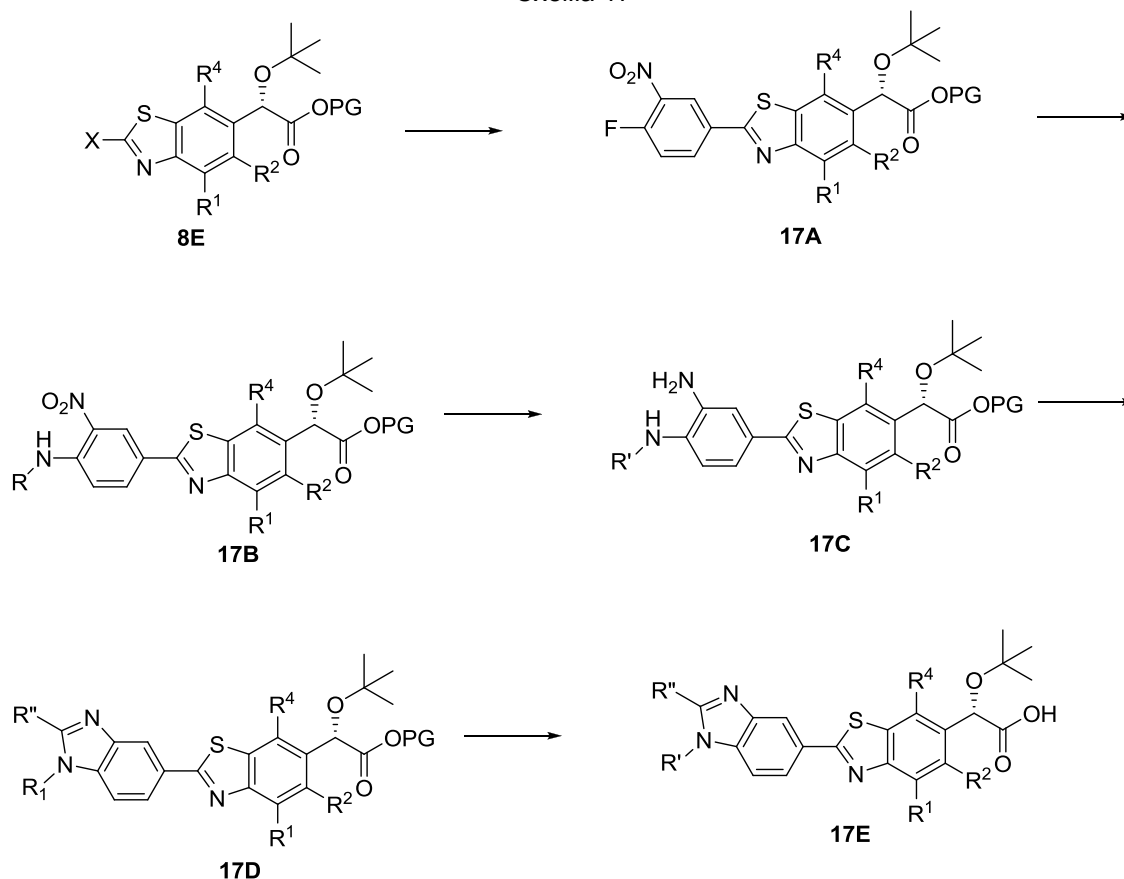
Схема 16



- У деяких варіантах реалізації кетон 16A піддавали реакціям, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таким як альдольна конденсація, з одержанням енолу 16B. Енол 16B піддавали 1,2-приєднанням металорганічних сполук, таких як приєднання реактивів Грин'єра, з одержанням четвертинного спирту 16C. Під впливом кислоти, такої як поліфосфорна кислота, 16C перетворювали у 16D. За допомогою реакції 16D у лужних умовах, таких як
- 15 гексаметилдисилазан літію, у присутності оксазиридину, такого як реактив Девіса, з наступним окисленням за допомогою оксиду, такого як періодинан Деса-Мартіна, отримували складний кетоефір 16E. За допомогою хірального відновлення 16E, такого як реакції КБШ (Корі-Бакши-Шибата) або Нойорі, отримували хіральний спирт 16F. Вторинну гідроксигрупу перетворювали у відповідний складний ефір, такий як складний трет-бутиловий ефір, за допомогою способів,
- 20 відомих спеціалістам у даній галузі техніки, наприклад, із застосуванням трет-бутилацетату та перхлорної кислоти, з одержанням 16G. Активованій бензотіазол 16G піддавали реакції перехресного сполучення, такий як, наприклад, перехресне сполучення за Бухвальдлм, Хеком, Негіши, Сузукі або Штілле, із застосуванням паладієвого каталізатору, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), реакціям по типу SNAg, наприклад, з використанням вторинного аміну, з одержанням відповідного бензотіазолу 16H. Захист з захищеної карбонової
- 25 кислоти 16H знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної складноефірної групи карбонової кислоти у лужних умовах із застосуванням гідроксиду натрію або обробка йодидом літію у піридині, з одержанням відповідної карбонової кислоти 16I.

30

Схема 17



У деяких варіантах реалізації галогенбензотіазол 8E піддавали каталізованій паладієм реакції перехресного сполучення, такий як, наприклад, перехресне сполучення за Сузукі, із застосуванням боронової кислоти або складного ефіру, наприклад, 2-(4-фтор-3-нітрофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, з одержанням 17A, який, як відомо спеціалістам у даній галузі техніки, здатен вступати у реакції по типу S_NAr з нуклеофілами, такими як, наприклад, метиламін, з одержанням 17B. За допомогою гідрування, наприклад, із застосуванням платинового каталізатору на вуглєці отримували біс-анілін 17C. шляхом циклізації з ортоформіатом, таким як, наприклад, триетилортоформіат у оцтовій кислоті, отримували бензімідазол 17D. Захист з захищеної карбонової кислоти 17D знімали за допомогою способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, наприклад, зняття захисної складноефірної групи карбонової кислоти у лужних умовах із застосуванням гідроксиду натрію або обробка йодидом літію у піридині, з одержанням відповідної карбонової кислоти 17E.

Проліки

У одному з варіантів реалізації запропоновані проліки сполуки, описаної у даній заявці. Термін "проліки", як його використовують у даній заявці, має відношення до будь-якої сполуки, яка при введенні у біологічну систему перетворюється у сполуку відповідно до даного винаходу, яка інгібує реплікацію ВІЛ ("активна інгібуюча сполука"). Сполука може бути отримана з проліків у результаті: (i) спонтанної(их) хімічної(их) реакції(ій), (ii) хімічної(их) реакції(ій), каталізованих ферментами, (iii) фотолізу та/або (iv) метаболічної(их) хімічної(их) реакції(ій).

"Фрагмент проліків" має відношення до лабільної функціональної групи, яка відділяється від активної інгібуючої сполуки у процесі метаболізму, системно, всередині клітини, у результаті гідролізу, ферментативного розщеплення або за допомогою інших способів (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Ферменти, які здатні здійснювати ферментативну активацію проліків сполук відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, амідази, естерази, мікробні ферменти, фосфоліпази, холінестерази та фосфази. Фрагменти проліків здатні підвищувати розчинність, всмоктування та ліпофільність для оптимізації доставки, біодоступності та ефективності лікарського засобу. Фрагмент проліків може містити активний метаболіт або сам лікарський засіб.

Фрагменти проліків, приведені як приклад, включають чутливі до гідролізу або лабільні складні ацилоксиметилкові ефіри $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{99}$ та ацилоксиметилкарбонати $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{99}$, де R^{99} являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, заміщений $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ арил або заміщений $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ арил. Складний ацилоксиалкільний ефір вперше був застосований як проліки на основі карбонових кислот, а потім застосовувався до фосфатів та фосфонатів Фарухаром (Farquhar) із співавторами (1983) J. Pharm. Sci. 72: 24; а також у патентах США №№ 4816570, 4968788, 5663159 та 5792756. У подальшому, складний ацилоксиалкільний ефір застосовували для доставки фосфонових кислот через клітинні мембрани та для підвищення біодоступності при пероральному введенні. Схожий із складним ацилоксиалкільним ефіром складний алкоксикарбонілоксиалкільний ефір (карбонат) також здатен підвищувати біодоступність при пероральному введенні як фрагмент проліків у сполуках у комбінаціях відповідно до даного винаходу. Складний ацилоксиметилковий ефір, приведений як приклад, являє собою півалоїлоксиметокси, (POM) $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Ацилоксиметилкарбонатний фрагмент проліків, приведений як приклад, являє собою півалоїлоксиметилкарбонат (POC) $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Як повідомлялося, складні арильні ефіри фосфорвмісних груп, особливо, складні фенілові ефіри, підвищують біодоступність при пероральному введенні (De Lombaert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Також описані складні фенілові ефіри, що містять складноефірну карбоксильну групу у орто-положенні по відношенню до фосфатної групи (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Повідомлялося, що складні бензилові ефіри утворюють вихідні фосфонові кислоти. У деяких випадках замісники у орто- або пара-положенні можуть прискорювати гідроліз. Бензилові аналоги, що містять ацильований фенол або алкільований фенол, під дією ферментів, наприклад, естераз, оксидаз та т.п., здатні утворювати фенольну сполуку, яка у свою чергу розщеплюється по бензильному зв'язку C-O з утворенням фосфорної кислоти та проміжного хінонметиду. Приклади проліків такого класу описані Мітчелл (Mitchell) із співавторами (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; міжнародній заявці на патент 91/19721, автор Глазьє (Glazier). Також описані інші бензильні проліки, що містять складноефірні групи карбонових кислот, приєднані до метиленової групи, що входить у склад бензильної групи (міжнародна заявка на патент 91/19721, автор Глазьє (Glazier)). Як повідомлялося, тіовмісні проліки підходять для застосування для внутрішньоклітинної доставки фосфонатних лікарських засобів. Такі складні проефіри містять етилтіогрупу, у якій тіольна група етерифікована з ацильною групою або об'єднана з іншою тіольною групою з утворенням дисульфиду. Деетерифікація або відновлення дисульфиду приводить до утворення проміжної сполуки з вільною тіогрупою, яка потім розщеплюється з утворенням фосфорної кислоти та епісульфиду (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

Комбінована терапія

У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення пацієнту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, які підходять для лікування ВІЛ-інфекції.

У одному з варіантів реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом та фармацевтично прийнятним носієм. Наприклад, терапевтичний агент, застосовуваний у комбінації зі сполукою, описаною у даній заявці, може являти собою будь-який агент проти ВІЛ.

У одному з варіантів реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається зі сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ та комбінацій зазначених сполук, та з фармацевтично прийнятним носієм.

У одному з варіантів реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з:

(1) сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, вибраних з групи, що складається з ампренавиру, атазанавиру, фосампренавиру, індинавиру, лопінавиру, ритонавиру, нелфінавиру, саквінавиру, типранавиру, брекранавиру, дарунавиру, TMC-126, TMC-114, мозенавиру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100,

DG35 та AG 1859;

(2) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з каправіріну, емівіріну, делавіридину, ефавіренца, невірапіну, (+) каланоліду А, етравіріну, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, рилпівіріну, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, KM023 та МК-1439;

(3) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, зальцитабіну, ламівудину, абакавиру, амдоксовиру, елвудитабіну, аловудину, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазида, тидоксилу фозивудину, априцитабіну (AVX754), амдоксовиру, KP-1461 та тидоксилу фосалвудину (що раніше називався HDP 99.0003);

(4) нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з тенофовиру, тенофовир дизопроксил фумарату, тенофовир алафенамід фумарату (Gilead Sciences), адефовиру, дипівоксилу адефовиру, CMX-001 (Chimerix) та CMX-157 (Chimerix);

(5) інгібіторів інтегрази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з куркумину, похідних куркумину, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхіної кислоти, похідних 3,5-дикофеїлхіної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, феноетилового складного ефіру кофейної кислоти, похідних феноетилового складного ефіру кофейної кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, AR-177, L-870812, L-870810, ралтегнавиру, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, МК-2048, BA 011, GS-5696, елвітегнавиру та долутегнавиру;

(6) інгібіторів gp41, вибраних з групи, що складається з енфувіртиду, сифувіртиду, FB006M та TRI-1144;

(7) інгібітору CXCR4 AMD-070;

(8) інгібітору входу SP01A;

(9) інгібітору gp120 BMS-488043;

(10) імунітину, інгібітору G6PD та НАДН-оксидази;

(11) інгібіторів CCR5, вибраних з групи, що складається з аплавироку, вікривіроку, маравіроку, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) та CCR5mAb004;

(12) інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, вибраних з групи, що складається з BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевірімату), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (іпілімумабу), PBS 119, ALG 889 та PA-1050040 (PA-040).

У іншому варіанті реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з:

(1) сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, вибраних з групи, що складається з ампренавиру, атазанавиру, фосампренавиру, індинавиру, лопінавиру, ритонавиру, нелфінавиру, саквінавиру, типранавиру, брекранавиру, дарунавиру, TMC-126, TMC-114, мозенавиру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 та AG 1859;

(2) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з каправіріну, емівіріну, делавіридину, ефавіренца, невірапіну, (+) каланоліду А, етравіріну, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, рилпівіріну, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 та RDEA806;

(3) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, зальцитабіну, ламівудину, абакавиру, амдоксовиру, елвудитабіну, аловудину, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазида, тидоксилу фозивудину, априцитабіну (AVX754), амдоксовиру, KP-1461 та тидоксилу фосалвудину (що раніше називався HDP 99.0003);

(4) нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з тенофовиру, тенофовир дизопроксил фумарату, GS-7340 (Gilead Sciences), адефовиру, дипівоксилу адефовиру, CMX-001 (Chimerix) та CMX-157 (Chimerix);

(5) інгібіторів інтегрази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з куркумину, похідних куркумину, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхіної кислоти, похідних 3,5-дикофеїлхіної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, феноетилового складного ефіру кофейної кислоти, похідних феноетилового складного ефіру кофейної кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, AR-177, L-870812, L-870810, ралтегнавиру, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, МК-2048, BA 011 та долутегнавиру;

(6) інгібіторів gp41, вибраних з групи, що складається з енфувіртиду, сифувіртиду, FB006M

та TRI-1144;

(7) інгібітору CXCR4 AMD-070;

(8) інгібітору входу SP01A;

(9) інгібітору gp120 BMS-488043;

5 (10) імунітину, інгібітору G6PD та НАДН-оксидази;

(11) інгібіторів CCR5, вибраних з групи, що складається з аплавіроку, вікрівіроку, маравіроку, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) та CCR5mAb004;

10 (12) інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, вибраних з групи, що складається з BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевіримату), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (іпілімумабу), PBS 119, ALG 889 та PA-1050040 (PA-040).

15 У іншому варіанті реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами. Наприклад, сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами, вибраними з видів сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду або інших лікарських засобів для лікування ВІЛ. Два, три, чотири або більше додаткових терапевтичних агентів можуть бути різними терапевтичними агентами, вибраними з одного виду терапевтичних агентів, або можуть бути вибрані з різних видів терапевтичних агентів.

25 У одному з варіантів реалізації запропонований комбінований терапевтичний агент, що містить:

а) сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль; та

б) щонайменше один додатковий активний агент, що підходить для лікування ВІЛ-інфекції.

У іншому варіанті реалізації запропонований комбінований терапевтичний агент, що містить:

30 а) сполуку, описану у даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль; та

б) щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається зі сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

35 Також можна об'єднувати будь-яку сполуку, описану у даній заявці, з одним або більше іншими активними терапевтичними агентами у стандартній лікарській формі для одночасного або послідовного введення пацієнту. Комбіновану терапію можна застосовувати при одночасному або послідовному режимі введення. При послідовному введенні комбінований агент може бути введений за два або більше прийомів.

40 Сполуку, описану у даній заявці, також можна вводити разом з одним або більше іншими активними терапевтичними агентами. Сумісне введення сполуки, описаної у даній заявці, з одним або більше іншими активними терапевтичними агентами звичайно має відношення до одночасного або послідовного введення сполуки, описаної у даній заявці, та одного або більше інших активних терапевтичних агентів таким чином, щоб у організмі пацієнта були присутні терапевтично ефективні кількості сполуки, описаної у даній заявці, та одного або більше інших активних терапевтичних агентів.

45 Сумісне введення включає введення лікарських форм сполук, описаних у даній заявці, до або після введення лікарських форм одного або більше інших активних терапевтичних агентів, наприклад, введення сполуки, описаної у даній заявці, впродовж декількох секунд, хвилин або 50 годин відносно введення одного або більше інших активних терапевтичних агентів. Наприклад, спочатку може бути введена стандартна доза сполуки, описаної у даній заявці, з наступним введенням стандартної дози одного або більше інших активних терапевтичних агентів впродовж декількох секунд або хвилин. Альтернативно, спочатку може бути введена стандартна доза одного або більше інших активних терапевтичних агентів з наступним введенням стандартної 55 дози сполуки, описаної у даній заявці, впродовж декількох секунд або хвилин. У деяких випадках може бути бажано спочатку вводити стандартну дозу сполуки, описаної у даній заявці, з наступним введенням стандартної дози одного або більше інших активних терапевтичних агентів через декілька годин (наприклад, 1-12 годин). У інших випадках може бути бажано спочатку вводити стандартну дозу одного або більше інших активних терапевтичних агентів з 60 наступним введенням стандартної дози сполуки, описаної у даній заявці, через декілька годин

(наприклад, 1-12 годин).

Комбінована терапія може приводити до "синергізму" та "синергічного ефекту", тобто явища, коли ефект сумісного застосування активних інгредієнтів, що досягається, більше суми ефектів, що утворюються окремим застосуванням сполук. Синергічний ефект може бути досягнутий, коли активні інгредієнти: (1) отримують разом та вводять або доставляють одночасно у комбінованому складі; (2) доставляють по чергово або паралельно у вигляді окремих складів; або (3) доставляють за допомогою іншого режиму введення. У випадку доставки за допомогою по чергової терапії синергічний ефект може бути досягнутий, якщо сполуки вводять або доставляють послідовно, наприклад, у вигляді окремих таблеток, пігулок або капсул, або шляхом ін'єкцій за допомогою окремих шприців. У цілому, у процесі по чергової терапії ефективні дози кожного з активних інгредієнтів вводять послідовно, тобто по чергово, у той час як при комбінованій терапії ефективні дози двох або більше активних інгредієнтів вводять разом.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення пацієнту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення пацієнту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається з:

(1) сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, вибраних з групи, що складається з ампренавиру, атазанавиру, фосампренавиру, індинавиру, лопінавиру, ритонавиру, нелфінавиру, саквінавиру, типранавиру, брекранавиру, дарунавиру, TMC-126, TMC-114, мозенавиру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 та AG 1859;

(2) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з каправіріну, емівіріну, делавіридину, ефавіренца, невірапіну, (+) каланоліду А, етравіріну, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, рилпівіріну, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, KM023 та MK-1439;

(3) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, зальцитабіну, ламівудину, абакавиру, амдоксовиру, елвудина, аловудину, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазиду, тидоксилу фозивудину, априцитабіну (AVX754), амдоксовиру, KP-1461 та тидоксилу фосалвудину (що раніше називався HDP 99.0003);

(4) нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з тенофовиру, тенофовир дизопроксил fumarату, тенофовир алафенамід fumarату (Gilead Sciences), адефовиру, дипівоксилу адефовиру, CMX-001 (Chimerix) та CMX-157 (Chimerix);

(5) інгібіторів інтегрази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з куркумину, похідних куркумину, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхіної кислоти, похідних 3,5-дикофеїлхіної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, фенетилового складного ефіру кофейної кислоти, похідних фенетилового складного ефіру кофейної кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, AR-177, L-870812, L-870810, ралтегнавиру, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, GS-5696, елвітегнавиру та долутегнавиру;

(6) інгібіторів gp41, вибраних з групи, що складається з енфувіртиду, сифувіртиду, FB006M та TRI-1144;

(7) інгібітору CXCR4 AMD-070;

(8) інгібітору входу SP01A;

(9) інгібітору gp120 BMS-488043;

(10) імунітину, інгібітору G6PD та НАДН-оксидази;

(11) інгібіторів CCR5, вибраних з групи, що складається з аплавіроку, вікрівіроку, маравіроку, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) та CCR5mAb004;

(12) інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, вибраних з групи, що складається з BAS-

100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевіримату), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (іпіліумабу), PBS 119, ALG 889 та PA-1050040 (PA-040).

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення пацієнту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається з:

(1) сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, вибраних з групи, що складається з ампренавиру, атазанавиру, фосампренавиру, індинавиру, лопінавиру, ритонавиру, нелфінавиру, саквінавиру, типранавиру, брекранавиру, дарунавиру, TMC-126, TMC-114, мозенавиру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 та AG 1859;

(2) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з каправіріну, емівіріну, делавіридину, ефавіренца, невірапіну, (+) каланоліду А, етравіріну, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, рилпівіріну, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 та RDEA806;

(3) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, зальцитабіну, ламівудину, абакавиру, амдоксовиру, елвудитабіну, аловудину, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазида, тидоксилу фозивудину, априцитабіну (AVX754), амдоксовиру, KP-1461 та тидоксилу фосалвудину (що раніше називався HDP 99.0003);

(4) нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з тенофовиру, тенофовир дизопроксил фумарату, GS-7340 (Gilead Sciences), адефовиру, дипівоксилу адефовиру, CMX-001 (Chimerix) та CMX-157 (Chimerix);

(5) інгібіторів інтегрази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з куркумину, похідних куркумину, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхіної кислоти, похідних 3,5-дикофеїлхіної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, фенетилового складного ефіру кофейної кислоти, похідних фенетилового складного ефіру кофейної кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, AR-177, L-870812, L-870810, ралтегнавиру, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011 та долутегравиру;

(6) інгібіторів gr41, вибраних з групи, що складається з енфувіртиду, сифувіртиду, FB006M та TRI-1144;

(7) інгібітору CXCR4 AMD-070;

(8) інгібітору входу SP01A;

(9) інгібітору gr120 BMS-488043;

(10) імунітину, інгібітору G6PD та НАДН-оксидази;

(11) інгібіторів CCR5, вибраних з групи, що складається з аплавіроку, вікрівіроку, маравіроку, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) та CCR5mAb004;

(12) інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, вибраних з групи, що складається з BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевіримату), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (іпіліумабу), PBS 119, ALG 889 та PA-1050040 (PA-040).

Фармацевтичні складки

Сполуки, описані у даній заявці, отримують у комбінації зі звичайними носіями (наприклад, неактивним інгредієнтом або допоміжною речовиною), які вибирають у відповідності зі стандартною практикою. Таблетки містять допоміжні речовини, у тому числі регулятори сипучості, наповнювачі, зв'язувальні речовини та т.п. Водні складки отримують у стерильному вигляді, та у випадку доставки за допомогою способу, відмінного від перорального введення, вони звичайно є ізотонічними. Усі складки можливо містять допоміжні речовини, такі як допоміжні речовини, описані у Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Допоміжні речовини включають аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як ЕДТА, вуглеводи, такі як декстрин, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілметилцелюлоза, стеаринову кислоту та т.п. У одному з варіантів реалізації запропонований склад у вигляді твердої лікарської форми, включаючи тверду лікарську форму для перорального введення. рН складів становить від приблизно 3 до приблизно 11, звичайно від приблизно 7 до 10.

Хоча активні інгредієнти можна вводити окремо, може бути краще їх застосування у вигляді фармацевтичних складів (композицій). Склади, як для застосування у ветеринарії, так і для застосування на людях, відповідно до даного винаходу містять щонайменше один активний

інгредієнт разом з одним або більше прийнятними носіями та можливо з іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій(ії) повинен бути "прийнятним" у плані сумісності з іншими інгредієнтами складу та фізіологічної нешкідливості для реципієнта.

Склади включають склади, що підходять для способів введення, описаних вище. Для зручності склади можуть бути отримані у вигляді стандартної лікарської форми за допомогою будь-яких способів, добре відомих у галузі фармацевтики. Як правило, опис способів та складів можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такі способи включають стадію змішування активного інгредієнту з неактивними інгредієнтами (наприклад, носієм, фармацевтичними допоміжними речовинами та т.п.), які містять один або більше допоміжних інгредієнтів. У цілому, склади отримують за допомогою рівномірного та ретельного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями, дрібно здрібненими твердими носіями або обома видами носіїв з наступним формуванням, якщо воно потрібне.

Описані у даній заявці композиції, що підходять для перорального введення, можуть бути отримані у вигляді дискретних лікарських форм, що включають, але, що не обмежуються ними, капсули, крохмальні капсули або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта.

Фармацевтичні склади, описані у даній заявці, містять одну або більше сполук, описаних у даній заявці, разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або допоміжними речовинами та можливо з іншими терапевтичними агентами. Фармацевтичні склади, що містять активний інгредієнт, можуть бути отримані у будь-якій формі, підходящій для передбачуваного способу введення. У випадку перорального застосування можуть бути отримані, наприклад, таблетки, пастилки, льодяники, водні або масляні суспензії, диспергуємі порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального введення, можуть бути отримані у відповідності з будь-яким способом одержання фармацевтичних композицій, відомим у даній галузі техніки, та такі композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти, для надання приємного смаку та зовнішнього вигляду. Прийнятними є таблетки, що містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичною фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, яка підходить для одержання таблеток. Такі допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію або натрію, лактоза, моногідрат лактози, кроскармелоza натрію, повідон, фосфат кальцію або натрію; гранулюючі агенти та розпушувачі, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, такі як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або гуміарабік; та змашувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без оболонки або можуть бути покриті оболонкою за допомогою відомих способів, включаючи мікроінкапсулювання для затримки розпаду та поглинання у шлунково-кишковому тракті, що приводить до пролонгованої дії впродовж більш тривалого періоду часу. Наприклад, може бути застосована речовина для уповільненого вивільнення, така як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, індивідуально або разом з воском.

Кількість активного інгредієнту, об'єднаного з неактивними інгредієнтами для одержання лікарської форми, може варіюватися в залежності від пацієнта, що зазнає лікування, та конкретного способу введення. Наприклад, у деяких варіантах реалізації лікарська форма для перорального введення людині містить приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини з відповідною кількістю носія (наприклад, неактивного інгредієнту або допоміжної речовини). У деяких варіантах реалізації носій становить від приблизно 5 до приблизно 95 % від загальної маси композиції (мас.:мас.).

Слід розуміти, що на додаток до інгредієнтів, зокрема, зазначених вище, склади відповідно до даного винаходу можуть містити інші агенти, традиційні для даної галузі техніки, в залежності від вигляду розглянутого складу, наприклад, інші ароматизатори, що підходять для перорального введення.

У деяких варіантах реалізації запропоновані ветеринарні композиції, що містять щонайменше один активний інгредієнт, описаний вище, разом з носієм, застосовуваним у ветеринарії.

Носії, застосовувані у ветеринарії, являють собою речовини, що підходять для застосування для введення композиції, та вони можуть бути твердими, рідкими або газоподібними речовинами, які є інертними або прийнятними у ветеринарії, а також сумісними з активним інгредієнтом. Такі ветеринарні композиції можуть бути введені перорально, парентерально або будь-яким іншим бажаним способом.

Ефективна доза активного інгредієнту залежить щонайменше від природи стану, що потребує лікування, токсичності, від того, чи застосовується сполука у профілактичних цілях

(менші дози), способу доставки та фармацевтичного складу та визначається лікарем за допомогою звичайних досліджень зі збільшенням дози.

Способи введення

Одну або більше сполук, описаних у даній заявці, (що називаються у даній заявці активними інгредієнтами) вводять за будь-яким способом, що відповідає стану, що потребує лікування. Підходящі способи введення включають пероральне, ректальне, назальне, місцеве (включаючи трансбукальне та сублінгвальне), вагінальне, парентеральне (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньошкірне, інтратекальне та епідуральне) та т.п. Слід розуміти, що кращий спосіб введення може змінюватися в залежності, наприклад, від стану пацієнта. Перевага сполук відповідно до даного винаходу полягає у їхній пероральній біодоступності та можливості перорального введення.

Противірусні властивості сполук відповідно до даного винаходу можуть бути визначені за допомогою Тесту А, описаного нижче.

Тест А: Противірусне дослідження у MT-4 клітинах

Для проведення противірусного дослідження із застосуванням MT-4 клітин 0,4 мкл сполуки, що послідовно розбавляється у 3 рази у ДМСО, у 189Х досліджуваній концентрації додавали у 40 мкл поживного середовища (RPMI 1640, 10 % ФБС (фетальної бичачої сироватки), 1 % суміші пеніцилін/стрептоміцин, 1 % L-глутаміну, 1 % ГЕПЕС (4-(2-гідроксиетил)-1-піперазин етансульфонової кислоти)) у кожен лунку 384-лункового планшету для досліджень (10 концентрацій) у чотирьох повторях.

Аліквоти по одному мл 2×10^6 MT-4 клітин попередньо інфікували впродовж 1 та 3 годин, відповідно, при 37°C з 25 мкл (MT-4) поживного середовища (симуляція інфекції) або свіжого розведеного 1:250 маточного розчину ВІЛ-IIIb ABI (MOI MT-4 кліток 0,004). Інфіковані та неінфіковані клітини розводили у поживному середовищі та у кожен лунку планшетів для дослідження додавали 35 мкл 2000 (для MT-4) клітин.

Потім планшети для дослідження інкубували при 37 °C. Після 5 днів інкубації у кожен лунку планшетів для дослідження додавали 25 мкл 2Х концентрованого реагенту CellTiter-Glo™ (каталожний номер G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI). Лізис клітин проводили шляхом інкубації при кімнатній температурі впродовж 2-3 хвил., а потім зчитували хемілюмінесценцію за допомогою зчитувального обладнання Envision (PerkinElmer).

Сполуки, описані у даній заявці, у даному дослідженні (Тест А) демонстрували противірусну активність, що показане нижче у Таблиці 1 та Таблиці 2. Відповідно, сполуки можуть підходити для застосування для лікування ВІЛ-інфекції, проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІДу або затримки початку розвитку СНІДу або симптомів захворювань СНІД-асоційованого комплексу.

Таблиця 1

Номер сполуки	EC ₅₀ (нМ)
50	52,8
51	5250
52	53,4
53	37500
54	274
55	53000
56	62,4
57	147
58	3520
76	26
78	726
89	36,6
104	42
105	16
106	103
107	46
108	33
109	82
110	14
111	8
112	28

Номер сполуки	EC ₅₀ (нМ)
113a	16
113b	18
114	13
115	13
116	19
117	14
118	101
119	237
120	23
121	27
122	5518
123	18
124	21
125	205
126	722
129	48
130	100
131	8
132	12
133	18
134	3226
135	17
136	12
137	21
138	65
139	61
140	5
141	77
142	48
143	24
144	2608
145	34
146	92
147	59
148	2698
149	153
150	91
151	32
152	46
153	15
154	16
155	66
156	26
157	29
158	17
159	46
160	136
161	116
162	350
163	18
164	483
167	39
168	42
169	33
170	35

Таблиця 2

Номер сполуки	EC ₅₀ (нМ)
173	11
174	26
175	33
176	18
177	39
178	89
179	73
180	5
181	27
182	80
183	18
184	19
186	4
187	25
188	12
189	249
190	112
191	10
192	12
193	9
459	28
460	31
461	14
462	42
463	52
464	12
465	2
466	5
467	5
468	8
469	8
470	3
471	3
472	4
473	8
474	40
475	6
476	128
477	14
478	4
479	4
480	2
481	17
482	14
483	37
484	9
485	15
486	31
487	12
488	11
489	20
490	3
491	51
492	3
493	51

Таблиця 2

Номер сполуки	EC ₅₀ (нМ)
494	2878
495	4
496	5
497	4
498	34
499	12

У деяких варіантах реалізації сполуки демонстрували EC₅₀ < 50 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполуки демонстрували EC₅₀ < 30 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполуки демонстрували EC₅₀ < 10 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполуки демонстрували EC₅₀ < 1 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполуки демонстрували EC₅₀ < 0,5 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполуки демонстрували EC₅₀ < 0,1 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполуки демонстрували EC₅₀ < 0,05 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполуки демонстрували EC₅₀ < 0,01 мкМ. Слід розуміти, що сполуки, описані у даній заявці, можуть бути згруповані у відповідності з їх % інгібування, описаними вище.

Тест В: Дослідження метаболічної стійкості із застосуванням мікросом печінки людини

Ефективне пригнічення вірусу у пацієнта, інфікованого ВІЛ, потребує того, щоб протівірусний лікарський засіб зберігався у організмі пацієнта у концентраціях, що перевищують мінімальну концентрацію, потрібну для інгібування проліферації вірусу. Одним з факторів, що контролюють вміст лікарського засобу після введення, є обмін речовин. Печінка є одним з місць метаболізму лікарського засобу. Приблизно 60 % реалізуємих лікарських засобів виводяться шляхом печінкового метаболізму (McGinnity DF et al. (2004) Drug Metab Dispos 32; 1247-1253). Мікросоми печінки являють собою субклітинні фракції, які містять ферменти, що здійснюють метаболізм лікарських засобів, зв'язані з мембранами. Мікросоми печінки людини є зручним та концентрованим джерелом ключових метаболічних ферментів печінки (наприклад, цитохром Р450, УДФ-глюкуронозилтрансфераз та багатьох інших) та можуть бути використані для прогнозування метаболічної стійкості потенційних лікарських засобів (наприклад, агентів).

Касетні пробірки, що містять 500 мкл 1 мкМ сполуки з 1 мг/мл мікросомальними білками печінки людини (BD Biosciences, BD452117)/50 мМ К-фосфатним буфером з рН 7,4/системою, регенеруючою НАДФН (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат у Н формі)/та кофакторами УДФ-глюкуронозилтрансферази, інкубували у робочій станції Precision-2000 при 37 °С впродовж 0, 10, 25, 60 хвилин. Реакції гасили 100 мкл 0,2 % розчином мурашиної кислоти у 90 % АЦН; що містить 50 нМ розчин внутрішнього стандарту. Зразки досліджували за допомогою обладнання для РХ/МС/МС (Q-Trap). Метаболічні стійкості у мікросомальних фракціях та гепатоцитах визначали шляхом вимірювання швидкості зникнення сполуки. Дані (% решти вихідної сполуки) наносили на напівлогарифмічну шкалу та розраховували із застосуванням експоненціального наближення. Прогнозований період напіврозпаду у печінці розраховували на основі цих даних (Obach RS, Baxter JG, Liston TE, Silber BM, Jones BC, MacIntyre F, et al. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283 (1):46-58). Результати приведені у таблиці 3. Стійкість у мікросомах людини, що дорівнює А, має відношення до сполуки з періодом напіврозкладу у мікросомах людини не менше 300 хвилин. Стійкість у мікросомах людини, що дорівнює В, має відношення до сполуки з періодом напіврозкладу у мікросомах людини менше 300 хвилин, але не менше 150 хвилин. Стійкість у мікросомах людини, що дорівнює С, має відношення до сполуки з періодом напіврозкладу у мікросомах людини менше 150 хвилин.

Таблиця 3

Номер сполуки	Стійкість у мікросомах людини
104	С
107	С
109	В
141	В
152	С
158	С
163	С
186	С

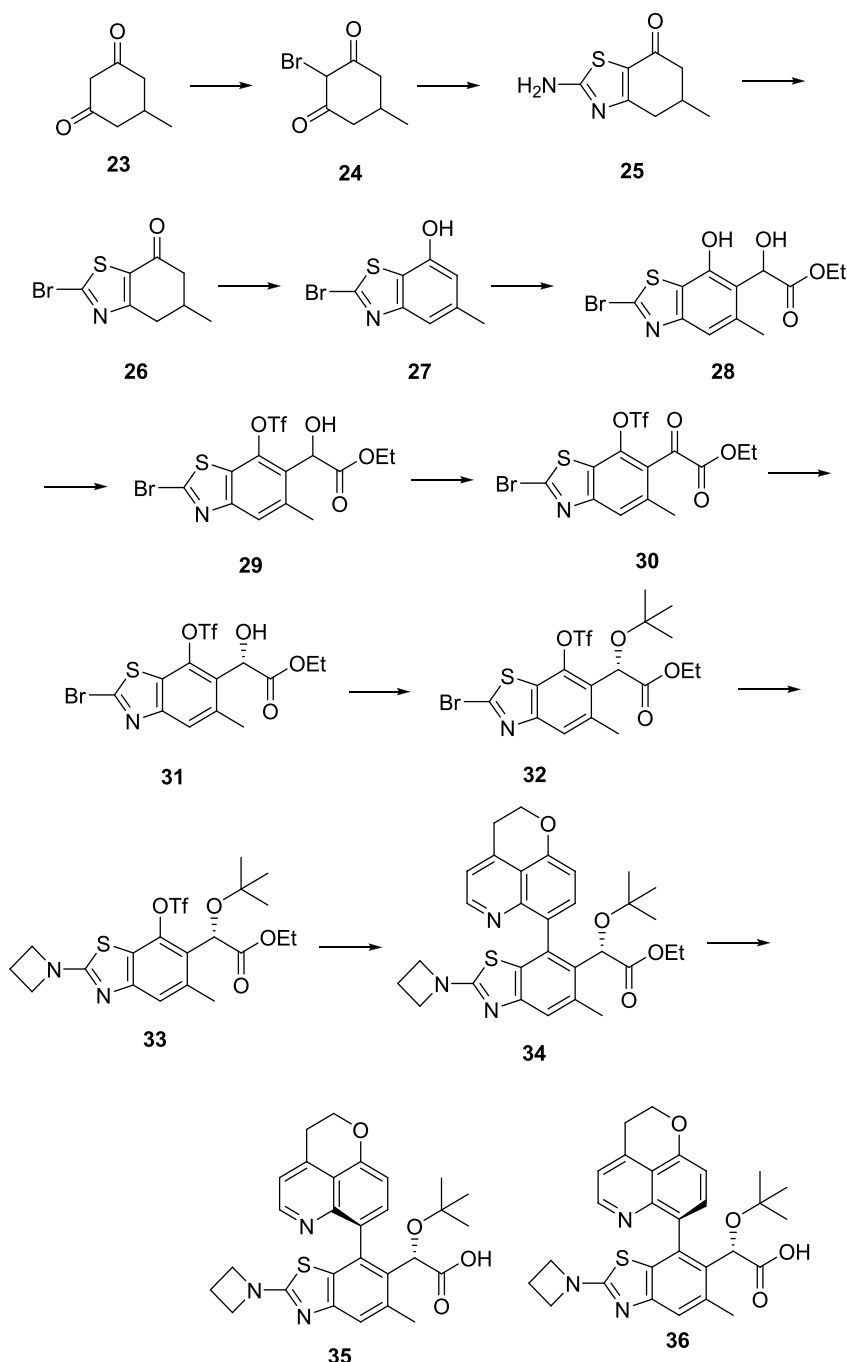
Номер сполуки	Стійкість у мікросомах людини
202	A
206	C
212	A
257	A
278	B
285	A
333	A
336	A
113a	A

5 Конкретні спостережувані фармакологічні відповідні реакції можуть змінюватися у відповідності та в залежності від конкретної вибраної активної сполуки, від того, чи використовується фармацевтичні носії, а також від виду складу та застосовуваного способу введення, при цьому такі очікувані зміни або відмінності у результатах враховуються у відповідності із застосуванням даного винаходу.

10 Даний винахід описано з посиланням на різні конкретні та кращі варіанти реалізації та способи. Тим не менше, слід розуміти, що може бути реалізована множина змін та модифікацій без виходу за межі суті та обсягу даного винаходу.

Даний винахід проілюстровано наступними необмежуваними прикладами сполук (включаючи сполуки відповідно до даного винаходу) та проміжних сполук, підходящих для застосування для одержання сполук відповідно до даного винаходу.

Приклад 1. Одержання проміжних сполук 24-32.



До розчину 34 (23 мг, 0,043 ммоль) у ТГФ (1 мл) та MeOH (1 мл) додавали розчин NaOH (2 М, ~400 мкл). Реакційну суміш гріли при 70 °С впродовж 4 год. рН реакційної суміші доводили до ~5 за допомогою ТФК (трифтороцтової кислоти), а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (суміш АЦН/Н₂О, яка містить 0,1 % ТФК) з одержанням 6 мг сполуки 35 та 10 мг сполуки 36.

Сполука 35: ¹Н-ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 8,75 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,67-4,65 (m, 2H), 4,17 (t, J=7,6 Гц, 4H), 3,59-3,58 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 2H), 0,88 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₈H₂₉N₃O₄S: 504,2 (M+H⁺); спостерігали: 504,0 (M+H⁺).

Сполука 36: ¹Н-ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 8,67 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (d, J=4,2 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 2H), 4,27 (t, J=7,8 Гц, 4H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,58-2,54 (m, 2H), 0,80 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₈H₂₉N₃O₄S: 504,2 (M+H⁺); спостерігали: 504,1 (M+H⁺).

Одержання (2S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетату (34).

Стадія 1.

Одержання 2-бром-5-метилциклогексан-1,3-діону (24). До розчину 5-метил-1,3-циклогександіону (23) (45,4 г, 360 ммоль) у оцтовій кислоті (540 мл) впродовж 5 хвилин додавали бром (19,4 мл, 378 ммоль). Після 30 хвилин перемішування (із застосуванням механічної мішалки) реакційну суміш фільтрували. Тверду речовину залишали під глибоким вакуумом на ніч та застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2.

Одержання 2-аміно-5-метил-5,6-дигідробензо[d]тіазол-7(4H)-ону (25). До розчину 24 у оцтовій кислоті (540 мл) додавали ацетат натрію (44,3 г, 540 ммоль) та тиосечовину (28,8 г, 378 ммоль). Реакційну суміш перемішували за допомогою механічної мішалки при 100 °C впродовж 3 год. Реакційну суміш частково концентрували у вакуумі. Додавали EtOAc (500 мл). Суміш підлужували за допомогою 1 М розчину NaOH та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням 49,3 г 25, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₈H₁₁N₂OS: 183,1 (M+H⁺); спостерігали: 183,1 (M+H⁺).

Стадія 3.

Одержання 2-бром-5-метил-5,6-дигідробензо[d]тіазол-7(4H)-ону (26). До розчину 25 (53,9 г, 296 ммоль) у АЦН (600 мл) при 0 °C (при механічному перемішуванні) додавали бромід міді (II) (79,2 г, 355 ммоль), а потім трет-бутилнітрит (46,8 мл, 355 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі від 0 °C до кімнатної температури впродовж 2 год., а потім частково концентрували. Додавали EtOAc (400 мл) та 0,5 М розчин HCl. Шари розділяли та органічний шар промивали сольовим розчином. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт наносили на ~150 г діоксиду кремнію, а потім через підкладку діоксиду кремнію пропускали 40 % суміш EtOAc/гексани з одержанням 58,3 г 26. ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 3,16 (dd, 1H, J=18, 4 Гц), 2,66 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H, J=16, 12 Гц), 1,19 (d, 3H, J=7 Гц). РХМС (ECI⁺): розраховано для C₈H₉BrNOS: 245,9 (M+H⁺); спостерігали: 246,1 (M+H⁺).

Стадія 4.

Одержання 2-бром-5-метилбензо[d]тіазол-7-олу (27). До розчину 26 (7,38 г, 30,0 ммоль) у CCl₄ (90 мл) додавали BCl (N-бромсукцинімід) (5,61 г, 31,5 ммоль) та дибензоілпероксид (727 мг, 3,0 ммоль). Реакційну суміш гріли при 90 °C у герметичній реакційній посудині впродовж приблизно 4 год. Потім додавали ДБУ (1,8-дізабіциклоундец-7-ен) (6,73 мл, 45,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (15 мл). Суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 30 хвил., а потім додавали 1 М розчин HCl. Шари розділяли та водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином. Потім органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт наносили на ~30 г діоксиду кремнію, а потім через підкладку діоксиду кремнію пропускали 40 % суміш EtOAc/гексани з одержанням 5,2 г 27. ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CD₃OH) δ: 7,25 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,40 (s, 3H). РХМС (ECI⁺): розраховано для C₈H₇BrNOS: 243,9 (M+H⁺); спостерігали: 244,1 (M+H⁺).

Стадія 5.

Одержання етил-2-(2-бром-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату (28). До розчину 27 (3,90 г, 16,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (80 мл) при 0 °C додавали триетиламін (2,45 мл, 16,8 ммоль), а потім розчин тетрахлориду титану у CH₂Cl₂ (1,0 М, 16,8 мл, 16,8 ммоль). Через 15 хвилин додавали етилглюксалат (50 % у толуолі, 3,49 мл, 17,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. з нагріванням до кімнатної температури. Додавали воду (50 мл) та насичений розчин тартрат калію-натрію (50 мл). Суміш енергійно перемішували впродовж 2 год. Шари розділяли та водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 2,48 г 28 та повторно отримували ~500 мг 27. ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CD₃OH) δ: 7,33 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,18 (t, 3H, J=7 Гц). РХМС (ECI⁺): розраховано для C₁₂H₁₃BrNO₄S: 346,0 (M+H⁺); спостерігали: 246,1 (M+H⁺).

Стадія 6.

Одержання етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату (29). До розчину 28 (2,42 г, 7,00 ммоль) у CH₂Cl₂ (30 мл) при -78 °C додавали триетиламін (1,02 мл, 7,70 ммоль), а потім ангідрид трифторметансульфонові кислоти (1,24 мл, 7,35 ммоль). Через 15 хвил. додавали насичений розчин NH₄Cl. Шари розділяли. Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 2,17 г 29. ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 7,84 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, J=7 Гц). РХМС (ECI⁺): розраховано для C₁₃H₁₂BrF₃NO₆S₂: 477,9 (M+H⁺); спостерігали: 478,2 (M+H⁺).

Стадія 7.

Одержання етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-оксоацетату (30). До розчину 29 (9,85 г, 20,6 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (9,61 г, 22,6 ммоль). Через 30 хвилин додавали воду (75 мл) та насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (75 мл). Суміш енергійно перемішували впродовж 30 хвил. Шари розділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 8,32 г 30. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,91 (s, 1H), 4,40 (q, 2H, J=7 Гц), 2,49 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, J=7 Гц).

РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}_2$: 475,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 476,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 8.

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату (31). До розчину 30 (8,30 г, 17,4 ммоль) у толуолі (70 мл) додавали ((R)-2-метил-ЦБС-оксазаборолідин (725 мг, 2,61 ммоль). Потім реакційну суміш охолоджували до -35 °C та через крапельну лійку впродовж 30 хвил. додавали розчин катехолборану (свіжоперегнаного) (1 М розчин у толуолі, 20,9 мл, 20,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 20 хвил. з нагріванням до -20 °C. Додавали 2 М розчин Na_2CO_3 (50 мл). Шари розділяли та органічний шар додатково промивали розчином Na_2CO_3 (3 × 25 мл). Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням 31, аналітичні дані якого співпадали з 29. Сполуку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 9.

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (32).

До розчину 31 (~17 ммоль) у трет-бутилацетаті (70 мл) додавали перхлорну кислоту (1,23 мл, 20,4 ммоль). Через 3 год. додавали воду (50 мл). Шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (EtOAc /гексани) з одержанням 7,22 г 32 та 1,58 г 31. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OH) δ : 7,82 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,08-4,25 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,16 (t, 3H, J=7 Гц). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}_2$: 534,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 534,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 10.

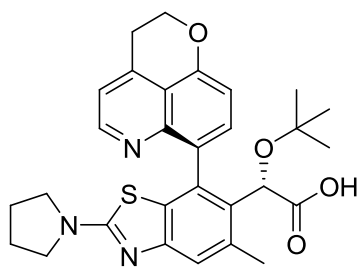
Одержання (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (33). До розчину 32 (50 мг, 0,094 ммоль) у ТГФ (1 мл) додавали азетидин (20 мкл). Реакційну суміш гріли при 70 °C впродовж 30 хвил. Додавали насичений розчин NH_4Cl (3 мл) та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднаний органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (EtOAc /гексани) з одержанням 38 мг 33. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: 511,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 511,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 11.

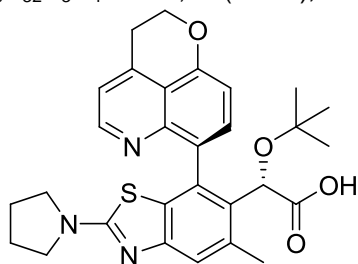
Одержання (2S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (34). До розчину 33 (38 мг, 0,075 ммоль) у свіжоперегнаному ДМЕ (1 мл) додавали гідрохлорид 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборонової кислоти (24 мг, 0,097 ммоль), адукт метил-трет-бутилового ефіру та хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетилфеніл)]паладію(II), [SPhos Palladacycle] (5 мг, 0,0075 ммоль) та фторид цезію (46 мг, 0,3 ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 110 °C впродовж 45 хвил. Додавали насичений розчин NaHCO_3 (3 мл) та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднаний органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (EtOAc /гексани) з одержанням 21 мг 34. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 532,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 532,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 2. Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(піролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (50) та (S)-2-трет-бутоксі-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(піролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (51).

Сполуки 50 та 51 отримували зі сполуки 32 у відповідності зі способом одержання сполуки 35 у Прикладі 1 (за виключенням того, що замість азетидину застосовували піролідин).

**50**

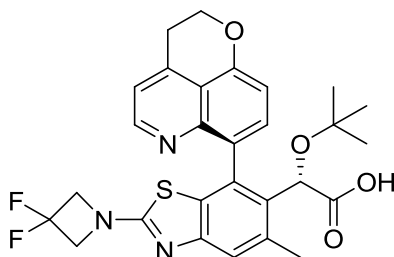
Сполука 50: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,76 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 9,03 – 0,64 (m, 79H), 4,70 – 4,60 (m, 2H), 3,56 (dd, $J=13,8, 7,7$ Гц, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,10 (t, $J=6,7$ Гц, 4H), 0,89 (s, 10H). РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 518,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 517,99, 518,97 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**51**

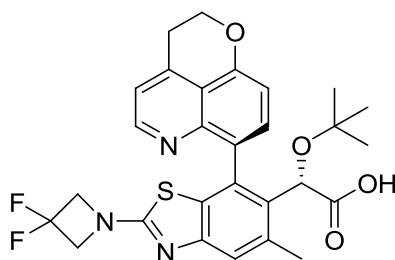
Сполука 51: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,68 – 4,50 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,45 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,14 (t, $J=6,3$ Гц, 4H), 0,79 (s, 9H). РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 518,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 518,07, 519,07 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 3. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (52) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (53).

Сполуки 52 та 53 отримували зі сполуки 32 у відповідності зі способом одержання сполуки 35 у Прикладі 1 (за виключенням того, що замість азетидину застосовували 2,2-дифторазетидин).

**52**

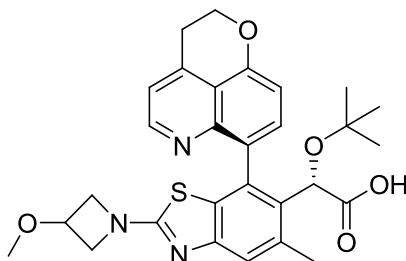
Сполука 52: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,80 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 2H), 4,56 – 4,43 (m, 4H), 3,65 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). ^{19}F -ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ -77,88 (S). РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 540,18 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 539,96, 540,96 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**53**

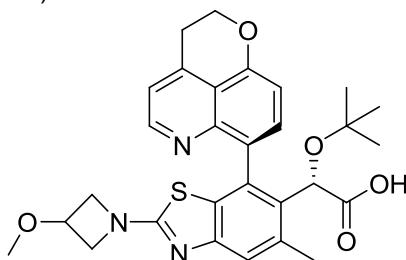
Сполука 53: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,71 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 2H), 4,56 – 4,42 (m, 4H), 3,58 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 540,18 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 539,98, 541,02 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 4. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (54) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (55).

Сполуки 54 та 55 отримували зі сполуки 32 у відповідності зі способом одержання сполуки 35 у Прикладі 1 (за виключенням того, що замість азетидину застосовували 2-метоксiazетидин).

**54**

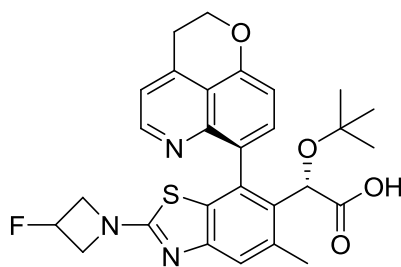
Сполука 54: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,78 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,73 – 4,64 (m, 2H), 4,41 (ddd, $J=9,9, 6,2, 3,4$ Гц, 1H), 4,31 (td, $J=7,7, 1,0$ Гц, 2H), 4,02 – 3,90 (m, 2H), 3,62 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,68 (s, 4H), 0,91 (s, 11H). РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 534,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 533,95, 534,97 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**55**

Сполука 55: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,66 – 4,56 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,38 – 4,32 (m, 2H), 4,08 – 4,01 (m, 2H), 3,49 (t, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,82 (s, 10H). РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 534,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 534,03, 535,08 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 5. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(3-фторазетидин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (56).

Сполуку 56 отримували зі сполуки 32 у відповідності зі способом одержання сполуки 35 у Прикладі 1 (за виключенням того, що замість азетидину застосовували 2-фторазетидин).

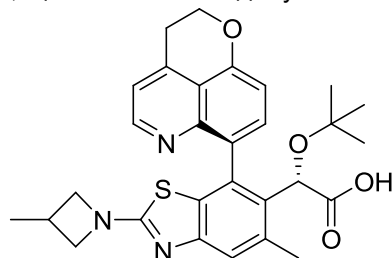
**56**

Сполука 56: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,79 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,58 – 5,38 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,70 (td, $J=5,9$, 3,1 Гц, 2H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,63 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,91 (s, 9H).

5 РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 522,19 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 521,97, 523,02 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 6. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(3-метилазетидин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (57).

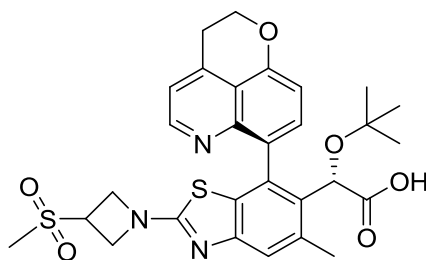
Сполуку 57 отримували зі сполуки 32 у відповідності зі способом одержання сполуки 35 у Прикладі 1 (за виключенням того, що замість азетидину застосовували 2-метилазетидин).

**57**

Сполука 57: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,92 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,35 (d, $J=5,6$ Гц, 3H), 0,91 (s, 9H). РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 518,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 518,09, 519,12 ($\text{M}+\text{H}^+$).

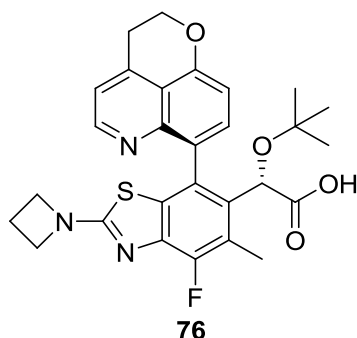
15 Приклад 7. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(3-(метилсульфоніл)азетидин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (58).

Сполуку 58 отримували зі сполуки 32 у відповідності зі способом одержання сполуки 35 у Прикладі 1 (за виключенням того, що замість азетидину застосовували 2-метилсульфонілазетидин).

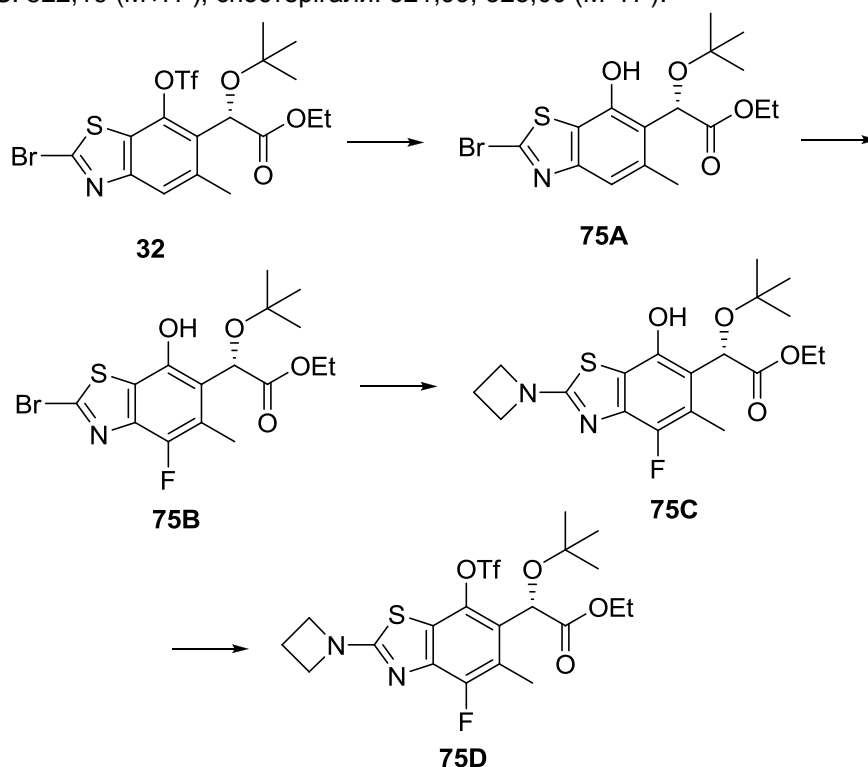
**58**

Сполука 58: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,89 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,72 (dd, $J=9,0$, 6,2 Гц, 2H), 4,59 – 4,35 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 582,17 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 581,95, 583,02 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 Приклад 8. Одержання (S)-2-((S)-2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-4-фтор-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти (76).



Сполука 76: ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,65 (d, J=4,4 Гц, 1H); 7,70 (d, J=7,6 Гц, 1H); 7,39 (d, J=4,4 Гц, 1H); 7,16 (d, J=7,6 Гц, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,57 (t, J=6,0 Гц, 2H); 4,15-4,10 (m, 4H); 3,41 (t, J=6,0 Гц, 2H); 2,50-2,46 (m, 6H); 0,90 (s, 9H). РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 522,19 (M+H $^+$); спостерігали: 521,99, 523,00 (M+H $^+$).



Стадія 1.

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (75A): до розчину (S)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (32) (500 мг, 0,938 ммоль) у ТГФ (5 мл) повільно додавали ТБАФ (тетрабутиламонію фторид) (1,0 М у ТГФ, 4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш промивали сумішшю H_2O (20 мл) та $HOAc$ (200 мкл), екстрагували $EtOAc$, органічну фазу промивали насиченим розчином $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-40 % сумішами $EtOAc$ у гексанах, з одержанням 75A (380 мг). $PXMC$ (ECI^+): розраховано для $C_{15}H_{20}BrNO_4S$: 402,0 ($M+H^+$); спостерігали: 401,9 ($M+H^+$).

Стадія 2.

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-4-фтор-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-
 20 бутоксиацетату (75B): реакційну суміш (S)-етил-2-(2-бром-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-
 іл)-2-трет-бутоксиацетату (75A) (380 мг, 0,948 ммоль) та Selectfluor (1,9 г, 4,74 ммоль) у
 ацетонітрилі (7 мл) витримували при 0 °C впродовж 5 днів. Реакційну суміш промивали 1,5 М
 розчином KH_2PO_4 , екстрагували EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували,
 концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-40 % сумішами EtOAc у
 25 гексанах, з одержанням 75B (137 мг, 35 %). $\text{PXMC} (\text{ECI}^+)$: розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FNO}_4\text{S}$: 420,0
 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 420,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 3.

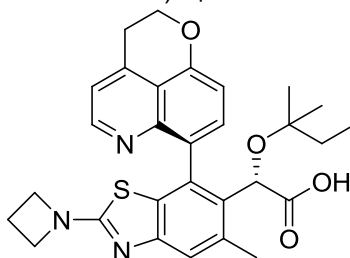
Одержання (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-4-фтор-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (75C): отримували за допомогою способу, аналогічного способу одержання (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (33) у Прикладі 10. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: 397,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 397,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 4.

Одержання (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-4-фтор-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (75D): реакційну суміш (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-4-фтор-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (75C) (50 мг, 0,126 ммоль), N-фенілтрифлату (90 мг, 0,252 ммоль) та Cs_2CO_3 (82 мг, 0,126 ммоль) у ТГФ (2 мл) перемішували при кт. Після завершення реакції реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-40 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням 75D (50 мг, 75 %). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: 529,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 529,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

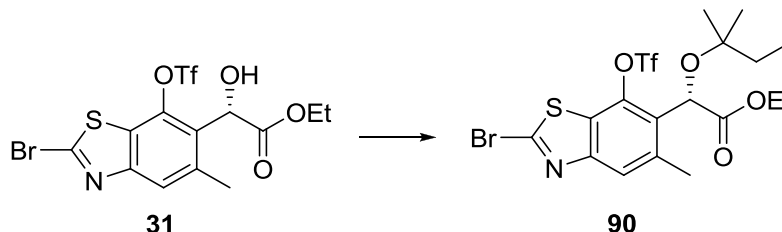
Решта стадій способу одержання сполуки 76 аналогічні стадіям способу одержання сполуки 35 зі сполуки 33 у Прикладі 1.

Приклад 9. Одержання (S)-2-((S)-2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-пентилокси)оцтової кислоти (89).



89

Сполука 89: ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,09 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 2H), 4,17 (t, $J=7,7$ Гц, 4H), 3,61 – 3,55 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 – 2,42 (m, 2H), 0,87 (d, $J=2,9$ Гц, 6H), 0,59 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F -ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ -77,77. РХМС: розраховано: 518,64, Спостерігали: 518,08.



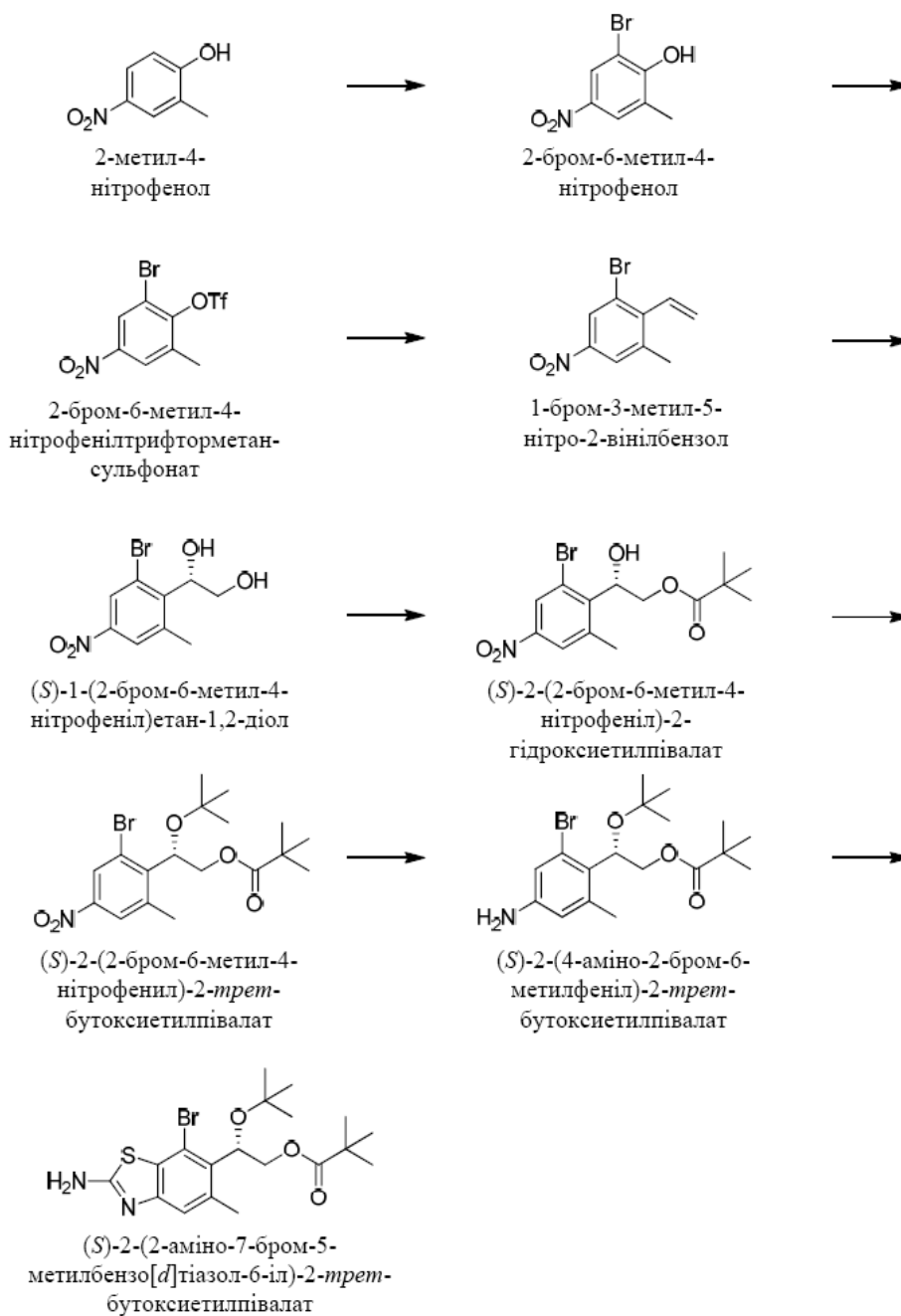
31

90

Одержання 90: суспензію 31 (740 мг, 1,55 ммоль) у трет-амилацетаті (7,0 мл) обробляли 70 % вод. розчином HClO_4 (5 мкл) при 23 °С. Реакційна суміш ставала мутною, але результати РХМС вказували на мінімальний ступінь перетворення. Додавали ще 70 % вод. розчину HClO_4 (50 мкл). Через 2 год. реакційну суміш по краплям впродовж 5 хвил. додавали до насиченого вод. розчину NaHCO_3 (20 мл). Додавали H_2O (10 мл) та реакційну суміш екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували, концентрували та обробляли гексаном (10 мл). Реакційну суміш повторно концентрували для видалення залишку трет-амілового спирту. Залишок обробляли бензолом та завантажували у 12 г колонку з силікагелем "Gold" ISCO. За допомогою хроматографії (елюент: гексани/етилацетат) отримували 90 (134 мг, 16 % вихід) разом з деякою кількістю повторно отриманого 31. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,80 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F -ЯМР: 376 МГц, (CDCl_3) δ : -73,8

Решта стадій способу одержання сполуки 89 аналогічні стадіям способу одержання зі сполуки 32 у Прикладі 10.

Приклад 10. Одержання (S)-2-(2-аміно-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксипіваляту (100).



100

Одержання 2-бром-6-метил-4-нітрофенолу: Br₂ (122,2 г, 0,765 моль) при кімнатній температурі додавали у розчин 2-метил-4-нітрофенолу (90,0 г, 0,588 моль) у HOAc (1,17 л). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Завершення реакції визначали за допомогою ТШХ. Розчин повільно додавали у льодяну воду (3 л) та фільтрували. Фільтрат розчиняли у ЕА (2,5 л) та промивали насиченим розчином NaHSO₃ (3 × 500 мл). Шар на основі EtOAc сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням 2-бром-6-метил-4-нітрофенолу (110 г, 80 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 8,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,22 (s, broad, 1H), 2,41 (s, 3H).

Одержання 2-бром-6-метил-4-нітрофенілтрифторметансульфонату: до розчину 2-бром-6-метил-4-нітрофенолу (110,0 г, 0,474 моль) у ДХМ (950 мл) при -70 °C додавали Et₃N (62,3 г, 0,616 моль) та Tf₂O (147,1 г, 0,521 моль). Отриманий розчин перемішували при -70 °C впродовж 20 хвил. Завершення реакції визначали за допомогою ТШХ. Реакцію гасили додаванням водного розчину HCl (0,5 М, 1 л). Шари на основі ДХМ відділяли, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали на колонці з силікагелем (петролейний ефір → петролейний ефір:EtOAc (20:1)) з одержанням цільового 2-бром-6-метил-4-

нітрофенілтрифторметансульфонату (146,7 г, 85 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,41 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 2,59 (s, 3H).

Одержання 1-бром-3-метил-5-нітро-2-вінілбензолу: реакційну суміш 2-бром-6-метил-4-нітрофенілтрифторметансульфонату (10,0 г, 27,5 ммоль), вініл-три-н-бутилолова (8,7 г, 27,5 ммоль), LiCl (1,4 г, 33,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (673 мг, 0,92 ммоль) та ДМФА (50 мл) перемішували при 70 °C впродовж 3 год. у атмосфері N₂. Потім додавали 2 н. водний розчин NaOH (30 мл) та перемішували при 70 °C впродовж 10 хвил. Реакційну суміш охолоджували, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (100 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали на колонці з силікагелем (петролейний ефір → петролейний ефір:EtOAc (50:1)) з одержанням 1-бром-3-метил-5-нітро-2-вінілбензолу (2,01 г, 30 %) у вигляді жовтої маслянистої рідини. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,29 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,67 (dd, $J=17,6$, 11,6 Гц, 1H), δ 5,75 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), δ 5,49 (d, $J=18,0$ Гц, 1H), δ 2,48 (s, 3H).

Одержання (S)-1-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)етан-1,2-діолу: реакційну суміш 1-бром-3-метил-5-нітро-2-вінілбензолу (30,0 г, 0,124 моль), AD-mix- α (173,5 г: 0,104 г K₂OsO₄·x 2 H₂O; 1,389 г (DHQ)₂PHAL; 51,038 г K₂CO₃ та 120,99 г K₄Fe(CN)₆), MeSO₂NH₂ (11,8 г, 0,124 моль) у t-BuOH (250 мл) та H₂O (250 мл) перемішували при 0 °C впродовж 3 днів. Додавали Na₂SO₃ (15 г) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 40 хвил. для гасіння реакції. Реакційну суміш обробляли водою (1 л) та отриману суміш екстрагували EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали на колонці з силікагелем (петролейний ефір:EtOAc (2:1), ізократичне елюювання) з одержанням (S)-1-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)етан-1,2-діолу (17 г, 50 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,26 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,56-5,54 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 2,82 (d, broad, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 1H).

Одержання (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-гідроксиетилпівалату: до суспензії (S)-1-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)етан-1,2-діолу (17,0 г, 61,6 ммоль) у ДХМ (435 мл) при 0 °C повільно додавали піридин (18,6 г, 235,4 ммоль) та PivCl (13,4 г, 110,8 ммоль). Після перемішування впродовж 5 хвил. при 0 °C реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували при даній температурі впродовж 5 год. Завершення реакції визначали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш обробляли насиченим водним розчином NaHCO₃ (500 мл) та отриману реакційну суміш екстрагували ДХМ (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали на колонці з силікагелем (петролейний ефір:EtOAc (30:1)) з одержанням (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-гідроксиетилпівалату (17 г, 77 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,28 (s, 1H), 8,00 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 2,84 (d, $J=5,6$ Гц), 2,68 (s, 3H), 1,22 (s, 9H).

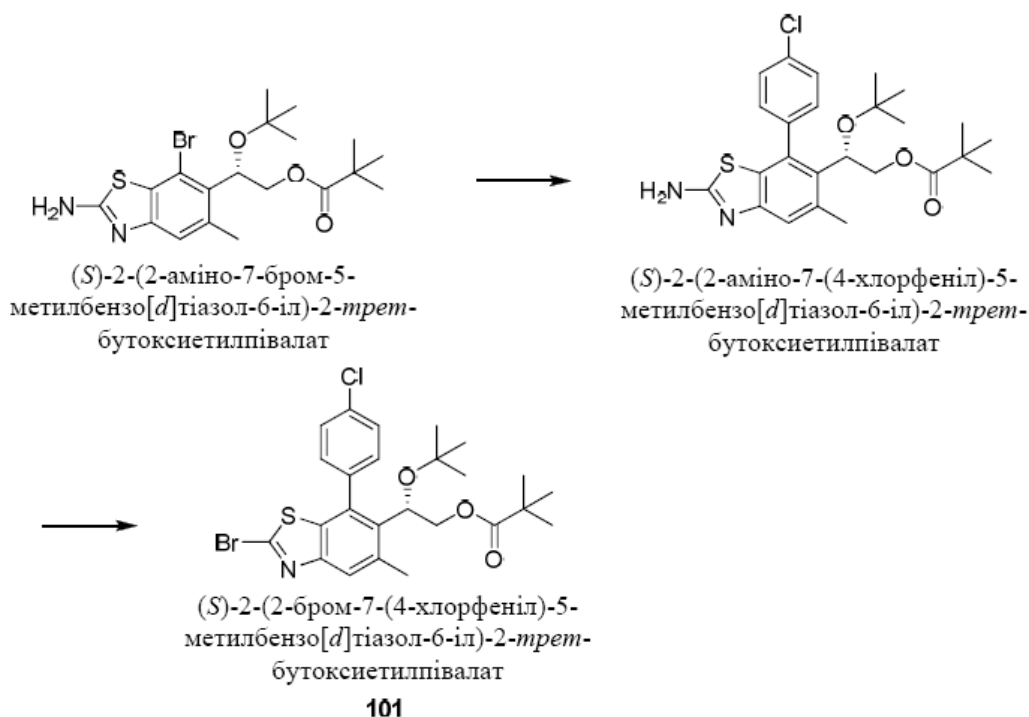
Одержання (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-трет-бутоксиетилпівалату: до розчину (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-гідроксиетилпівалату (13 г, 0,036 моль) у t-BuOAc (300 мл) при 0 °C повільно додавали HClO₄ (20,7 г, 0,144 моль). Розчин перемішували при 0 °C впродовж 5 хвил., а потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували при даній температурі впродовж 1,5 год. Розчин підлужували за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ до pH > 8. Суміш екстрагували EtOAc (3 × 1 л). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали на колонці з силікагелем (петролейний ефір:EtOAc (50:1)) з одержанням (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-трет-бутоксиетилпівалату (9,3 г, 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,14 (s, 9H).

Одержання (S)-2-(4-аміно-2-бром-6-метилфеніл)-2-трет-бутоксиетилпівалату: до розчину (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-трет-бутоксиетилпівалату (9 г, 0,022 моль) у EtOH (50 мл) та EtOAc (50 мл) додавали Pt/C (1,4 г) та реакційну суміш продували H₂ з балону. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Завершення реакції визначали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням (S)-2-(4-аміно-2-бром-6-метилфеніл)-2-трет-бутоксиетилпівалату (7 г, 82 %) у вигляді коричневої маслянистої рідини, яку відразу ж застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 6,70 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,38 (app, s, broad, 1H), 4,22 (app, s, broad, 1H), 4,05 (app, s, broad, 1H), 3,60 (app, s, broad, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,13 (s, 9H).

Одержання (S)-2-(2-аміно-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиетилпівалату: до розчину свіжоотриманого (S)-2-(4-аміно-2-бром-6-метилфеніл)-2-трет-бутоксиетилпівалату (7 г, 18,1 ммоль) у HOAc (90 мл) додавали KSCN (1,76 г, 18,1 ммоль) при кт. Реакційну суміш

перемішували при кт впродовж 0,5 год. повільно впродовж 10 хвил. додавали пербромід піридинію (5,79 г, 18,1 ммоль) та перемішували при кт впродовж 2 год. Суміш підлужували до рН=8 за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 , а потім екстрагували EtOAc (3×600 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали на колонці з силікагелем (петролейний ефір: EtOAc (10:1 \rightarrow 5:1)) з одержанням (S)-2-(2-аміно-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалату (2,74 г, 34,3 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$: 443,1 та 445,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 443,1 та 445,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,15 (s, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,11 (s, 9H).

Приклад 11. Одержання (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалату (101).

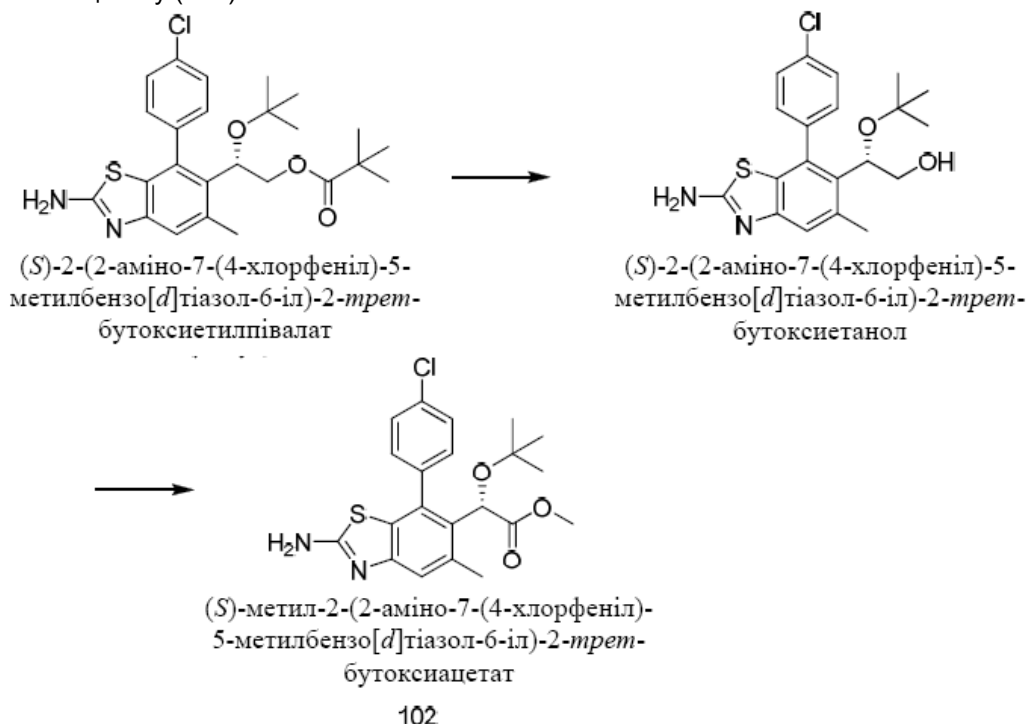


Одержання (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалату: у 2 окремі пробірки для мікрохвильового реактору вносили (S)-2-(2-аміно-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалат (768 мг, 1,74 ммоль), K_2CO_3 (960 мг, 6,96 ммоль), 4-хлорфенілборонову кислоту (325 мг, 2,09 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 мг, 0,174 ммоль), діоксан (8,0 мл) та H_2O (2,0 мл). Дві герметичні посудини окремо гріли при 110 °C впродовж 3 год. Реактори охолоджували до 23 °C та суміші об'єднували. Додавали H_2O (50 мл) та реакційну суміш екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли бензолом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (80 г колонка "Gold" ISCO; гексани/ EtOAc) з одержанням (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалату (1,55 г, 90 % вихід). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 475,2 та 477,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 475,3 та 477,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,49-7,41 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,22 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,19 (s, broad, 2H), 4,67 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=11,7, 9,0 Гц, 1H), 4,23 (dd, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

Одержання (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалату: розчин (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалату (1,13 г, 2,37 ммоль) у CH_3CN (22 мл) обробляли твердим безводним CuBr_2 (635 мг, 2,84 ммоль) на водяній бані при 23 °C. До реакційної суміші підводили барботер з мінеральним маслом. По краплям впродовж 5 хвил. додавали свіжоприготовлений розчин трет-бутилнітриту (269 мг, 2,61 ммоль) у CH_3CN (2,0 мл). Забирали водяну баню. Виділення газу контролювали за допомогою барботера. Через 1 год. виділення газу припинялося. Реакційну суміш занурювали у EtOAc (50 мл) та обробляли H_2O (50 мл). Коричнева тверда речовина випадала у осад. Суспензію фільтрували через целіт при ретельному промиванні EtOAc . Фільтрат переносили у ділільну ліжку. Збирали органічну фазу. Водну фазу екстрагували EtOAc . Органічні шари об'єднували, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Залишок

обробляли бензолом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (80 г колонка "Gold" ISCO; гексани/EtOAc) з одержанням (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалату (675 мг, 53 % вихід). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrClNO}_3\text{S}$: 538,1, 540,1 та 542,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 538,2, 540,2 та 542,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,76 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,76 (dd, $J=9,0, 3,5$ Гц, 1H), 4,39 (dd, $J=11,7, 9,0$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=11,7, 3,5$ Гц, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

Приклад 12. Одержання (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiацетату (102).

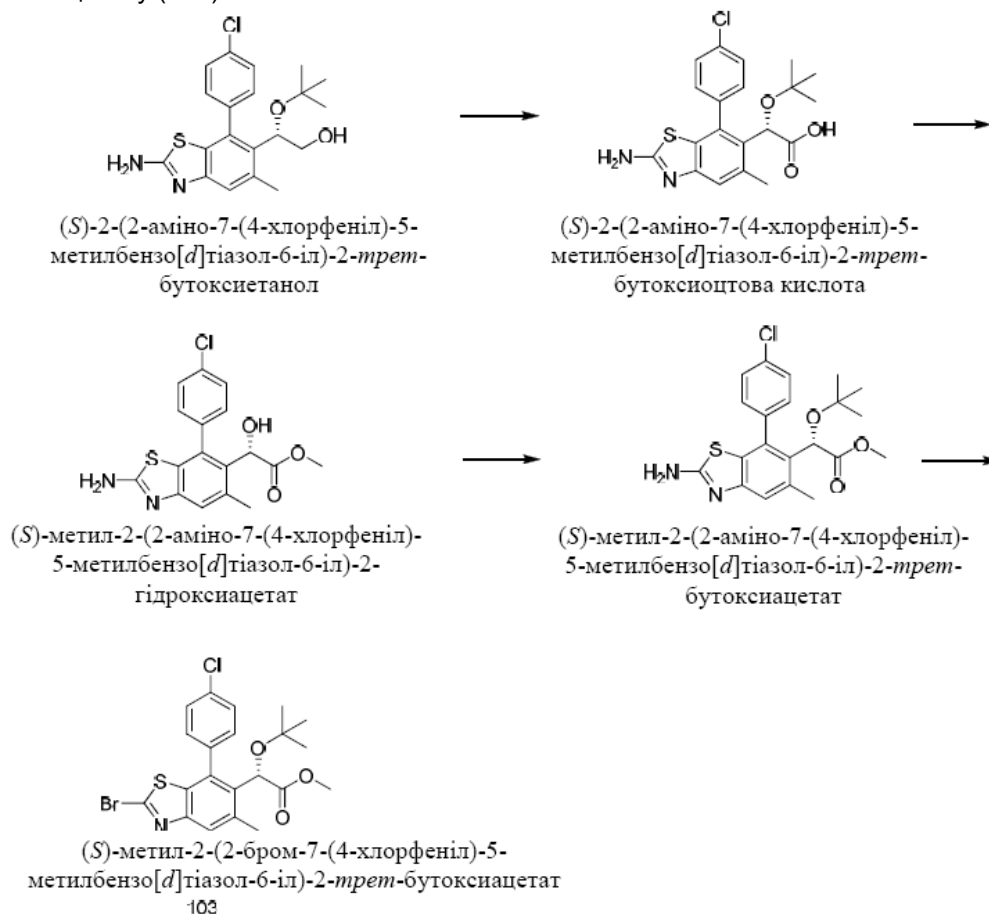


Одержання (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiтанолу: у колбу завантажували (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалат (2,15 г, 4,52 ммоль), LiOH моногідрат (2,00 г, 47,4 ммоль), H_2O (4 мл), EtOH (абсолютований, 4,0 мл) та ТГФ (8,0 мл). Реакційну суміш поміщали у атмосферу N_2 та нагрівали до 100°C . Через 2 год. реакційну суміш охолоджували до 23°C , розводили H_2O та декілька разів екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли бензолом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (80 г колонка "Gold" ISCO; гексани/EtOAc) з одержанням (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiтанолу (1,10 г, 62 % вихід). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: 391,1 та 393,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 391,2 та 393,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,49-7,41 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,20 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,39 (s, broad, 2H), 4,52-4,50 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

Одержання (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiацетату: розчин (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiтанолу (1,10 г, 2,81 ммоль) у CH_3CN (40 мл) та H_2O (10 мл) обробляли H_5IO_6 (2,00 г, 8,77 ммоль) при 0°C . Потім однією порцією додавали твердий CrO_3 (500 мг, 5,00 ммоль). Спочатку розчинялися всі тверді речовини, а потім випадав осад. Реакційну суміш нагрівали до 23°C . Через 1,5 год. реакційну суміш обробляли 1,0 М вод. розчином Na_2HPO_4 до pH ~ 8 . Потім додавали 1,0 М вод. розчин NaH_2PO_4 до pH=5. Отриману реакційну суміш екстрагували ДХМ (50 мл). Органічну фазу сушили (Na_2SO_4), фільтрували та обробляли MeOH (20 мл). Повільно додавали триметилсилілдіазометан (2,0 М у гексанах, 3,0 мл). Потім реакційну суміш перемішували впродовж 5 хвил. Обережно додавали Glacial AcOH (300 мкл). Додавали насичений вод. розчин Na_2HPO_4 (50 мл). Органічну фазу об'єднували та водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (80 г колонка "Gold" ISCO; гексани/EtOAc) з одержанням (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiацетату (206 мг, 19 % вихід). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 419,1 та 421,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 419,2 та 421,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,50-7,31 (m,

5H), 5,17 (s, broad, 2H), 5,10 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

Приклад 13. Одержання (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (103).



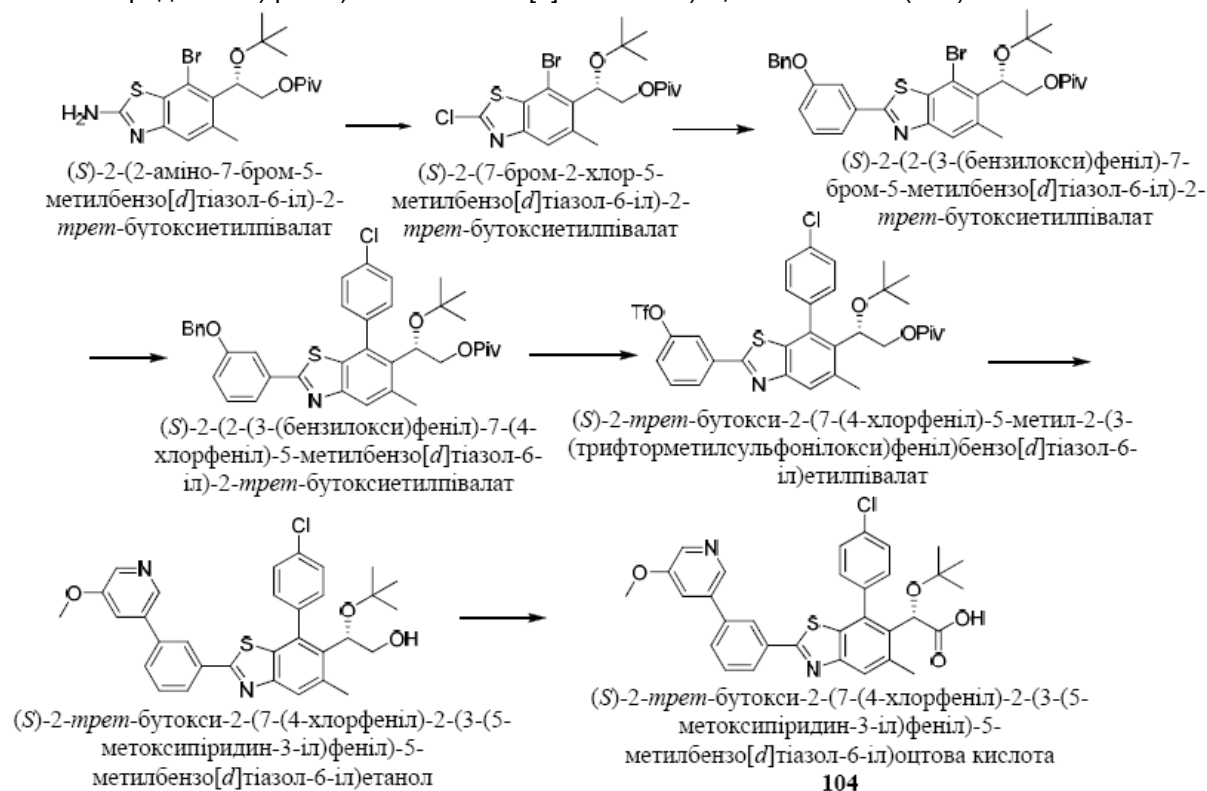
- 5 Одержання (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти. До розчину (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіетанолу (1,95 г, 5,00 ммоль) у ацетонітрилі (25 мл) та воді (1 мл) додавали H_5IO_6 (1,37 г, 6,00 ммоль) та CrO_3 (1,00 г, 10,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. та розводили EtOAc (50 мл) та насиченим розчином Na_2SO_3 (50 мл). Шари розділяли та водний шар екстрагували EtOAc. Неочищений продукт застосовували без додаткового очищення. 1H -ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ : 7,42-7,61 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 0,93 (s, 9H).

- Одержання (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату. До розчину (S)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти, отриманої на попередній стадії, у MeOH (25 мл) додавали H_2SO_4 (200 мкл). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Додавали EtOAc (20 мл) та насичений розчин $NaHCO_3$ (50 мл). Шари розділяли, сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт являв собою суміш цільового (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату та (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксіацетату. Додавали трет-бутилацетат (20 мл) та перхлорну кислоту (500 мкл). Суміш перемішували при кт впродовж 3 год., впродовж яких весь (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксіацетат перетворювався у (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетат. Додавали EtOAc (10 мл) та насичений розчин $NaHCO_3$ (50 мл). Шари розділяли, сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{21}H_{23}ClN_2O_3S$: 419,1 та 421,1 ($M+H^+$); спостерігали: 419,2 та 421,2 ($M+H^+$).

- Одержання (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату. До розчину (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату, отриманого на попередній стадії, у ацетонітрилі (25 мл) додавали $CuBr_2$ (1,1 г, 5,0 ммоль) та трет-бутиліїтрит (600 мкл, 5,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил., а потім додавали насичений розчин Na_2SO_3 (25 мл).

Шари розділяли, сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (EtOAc/гексани) з одержанням 642 мг (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату. РХМС (ECl⁺): розраховано для C₂₁H₂₁BrClNO₃S: 482,0 та 484,0 (M+H⁺); спостерігали: 482,1 та 484,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 7,70 (s, 1H), 7,41 (шир. s, 3H), 7,19 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).

Приклад 14. Спосіб В: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (104).



Одержання (S)-2-(7-бром-2-хлор-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутокс-етилпівалату: до розчину (S)-2-(2-аміно-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутокс-етилпівалату (1 г, 2,26 ммоль) у ацетонітрилі (15 мл) додавали трет-бутилнітрит (350 мкл, 2,94 ммоль) та CuCl_2 (364 мг, 2,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Після завершення реакції реакційну суміш розводили EtOAc, промивали водою та екстрагували EtOAc. Органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту (850 мг, 81 %). $\text{PXMC} (\text{ECI}^+)$: розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrClNO}_3\text{S}$: 462,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 462,14 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-(2-(3-(бензилокси)феніл)-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпiвалату: до розчину (S)-2-(7-бром-2-хлор-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпiвалату (130 мг, 0,282 ммоль) у діоксані додавали складний пінаколіновий ефір 3-бензилоксифенілборонової кислоти (105 мг, 0,338 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (16 мг, 0,014 ммоль) та 2 н. розчин K₂CO₃ (700 мкл). Реакційну суміш у герметичній пробірці гріли при 95 °C впродовж 1,5 год. Потім реакційну суміш охолоджували. Реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Органічну фазу фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту (100 мг, 58 %). PXMC (ECI⁺): розраховано для C₃₂H₃₆BrNO₄S: 610,2 (M+H⁺); спостерігали: 610,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-(2-(3-(бензилокси)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-буксоксиетилпівалату: суміш (S)-2-(2-(3-(бензилокси)феніл)-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-буксоксиетилпівалату (100 мг, 0,164 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (38 мг, 0,246 ммоль), 2 н. розчину K_2CO_3 (400 мкл), $Pd(PPh_3)_4$ (18 мг, 0,016 ммоль) у діоксані у герметичній пробірці гріли при 120 °С. Після завершення реакції реакційну суміш промивали насиченим розчином $NaHCO_3$, екстрагували $EtOAc$, органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем (0-50 % суміші $EtOAc$ у

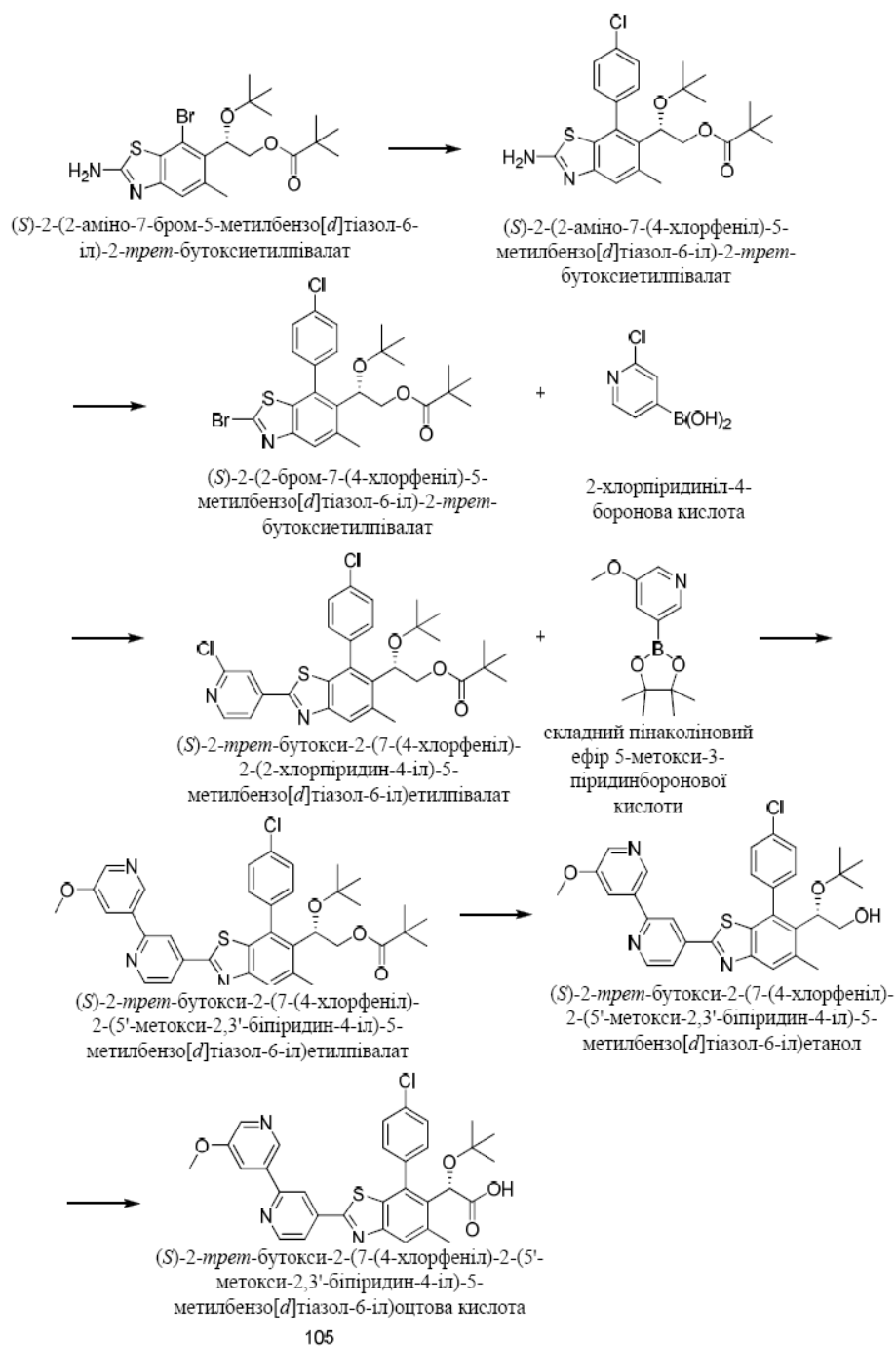
гексанах) з одержанням продукту (103 мг, 97 %). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{ClNO}_4\text{S}$: 642,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 642,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(трифторметилсульфонілокси)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: до розчину (S)-2-(2-(3-(бензилокси)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетилпівалату (410 мг, 0,638 ммоль) у суміші EtOH/EtOAc (1:1, 4 мл) додавали Pd/C (10 %, 600 мг). Потім до колби приєднували балон з воднем та реакцію проводили при кімнатній температурі впродовж 1 год. Після завершення реакції каталізатор видаляли фільтруванням через шар целіту та розчин концентрували досуха. Залишок розчиняли у ДХМ (5 мл), до розчину додавали піридин (2 мл), Tf_2O (210 мкл, 1,25 ммоль) при 0 °C та реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 год. Потім реакцію гасили насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували ДХМ, сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем (0-40 % суміші EtOAc у гексанах) з одержанням продукту (360 мг, 82 %). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{NO}_6\text{S}_2$: 684,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 684,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етанолу: реакційну суміш (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(трифторметилсульфонілокси)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (20 мг, 0,029 ммоль), складного пінаколінового ефіру 3-метоксипіридин-5-боронової кислоти (10 мг, 0,043 ммоль), 2 н. розчину K_2CO_3 (70 мкл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,3 мг, 0,0029 ммоль) у діоксані (1 мл) гріли при 120 °C у герметичній пробірці впродовж 2 годин. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували, до реакційної суміші додавали MeOH (1 мл), 2 н. розчин NaOH (500 мкл) та гріли при 45 °C впродовж 3 годин. Потім реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту (10 мг, 62 %). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 559,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 559,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (10 мг, 0,0179 ммоль) у вологому ацетонітрилі (0,75 %мас. H_2O , 1 мл) при 0 °C впродовж ½ години додавали базовий розчин $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ (0,439 М у ацетонітрилі з 0,75 % H_2O , 400 мкл). Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту (5 мг, 40 %). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 573,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 573,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,59 (s, 1H), 8,40-8,38 (m, 2H), 8,09 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89-7,88 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 15. Спосіб С: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5'-метокси-2,3'-біпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (105).



105

Одержання (*S*)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалату: у 2 пробірки для мікрохвильового реактору вносили (*S*)-2-(2-аміно-7-бром-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалат (768 мг, 1,74 ммоль), K_2CO_3 (960 мг, 6,96 ммоль), 4-хлорфенілборонову кислоту (325 мг, 2,09 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (200 мг, 0,174 ммоль), діоксан (8,0 мл) та H_2O (2,0 мл). Дві герметичні посудини окремо гріли при 110 °C впродовж 3 год. Реактори охолоджували до 23 °C та суміші об'єднували. Додавали H_2O (50 мл) та реакційну суміш екстрагували $EtOAc$ (3 × 50 мл). Об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли бензолом та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (80 г колонка "Gold" ISCO; гексани/ $EtOAc$) з одержанням (*S*)-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietiлпівалату (1,55 г, 90 % вихід). РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{25}H_{31}ClN_2O_3S$: 475,2 та 477,2 ($M+H^+$); спостерігали: 475,3 та 477,3 ($M+H^+$). 1H -ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ : 7,49-7,41 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,22 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,19 (s, broad, 2H), 4,67 (dd, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1H), 4,36 (dd, $J=11,7, 9,0$ Гц, 1H), 4,23 (dd, $J=11,7, 2,7$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

Одержання

(*S*)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-

бутоксietiлпiвалату: розчин (S)-2-(2-амiно-7-(4-хлорфенiл)-5-метилбензо[d]тiазол-6-iл)-2-трет-бутоксietiлпiвалату (1,13 г, 2,37 ммоль) у CH₃CN (22 мл) обробляли твердим безводним CuBr₂ (635 мг, 2,84 ммоль) на водянiй банi при 23 °C. До реакцiйної сумiшi пiдводили барботер з мiнеральним маслом. По краплям впродовж 5 хвил. додавали свiжоприготовлений розчин трет-бутилнiтриту (269 мг, 2,61 ммоль) у CH₃CN (2,0 мл). Забирали водяну баню. Видiлення газу контролювали за допомогою барботеру. Через 1 годину видiлення газу припинялося. Реакцiйну сумiш занурювали у EtOAc (50 мл) та обробляли H₂O (50 мл). Коричнева тверда речовина випадала у осад. Суспензiю фiльтрували через целiт при ретельному промиваннi EtOAc. Фiльтрат переносили у дiлильну лiйку. Збирали органiчну фазу. Водну фазу екстрагували EtOAc. Органiчні шари об'єднували, сушили (Na₂SO₄), фiльтрували та концентрували. Залишок обробляли бензолом та очищали за допомогою хроматографiї на силікагелі (80 г колонка "Gold" ISCO; гексани/EtOAc) з одержанням (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфенiл)-5-метилбензо[d]тiазол-6-и́л)-2-трет-бутоксietiлпiвалату. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₂₅H₂₉BrClNO₃S: 538,1, 540,1 та 542,1 (M+H⁺); спостерігали: 538,2, 540,2 та 542,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 7,76 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,76 (dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=11,7, 9,0 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=11,7, 3,5 Гц, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфенiл)-2-(2-хлорпiридин-4-и́л)-5-метилбензо[d]тiазол-6-и́л)етилпiвалату: (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфенiл)-5-метилбензо[d]тiазол-6-и́л)-2-трет-бутоксietiлпiвалат (400,0 мг, 0,742 ммоль), 2-хлор-4-пiридинiлборонову кислоту (140,2 мг, 0,891 ммоль), карбонат калію (307,7 мг, 2,227 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (128,7 мг, 0,111 ммоль) поміщали у пробірку для мiкрохвильового реактору, пробірку вакуумували та три рази продували аргонм. До даної сумiшi додавали дегазований 1,4-дiоксан (3,5 мл) та воду (0,7 мл). Реакцiйну сумiш гріли при 90°C впродовж 4,5 год., а потім охолоджували до кт. Водний шар відділяли та три рази екстрагували етилацетатом. Органiчні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографiї на силікагелі (сумiшами гексани/етилацетат) отримували кiнцеву сполуку. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₀H₃₃Cl₂N₂O₃S: 571,2 (M+H⁺); спостерігали: 571,1 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,77 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,82 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=11,2, 9,3 Гц, 1H), 4,29 (dd, J=11,5, 3,2 Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

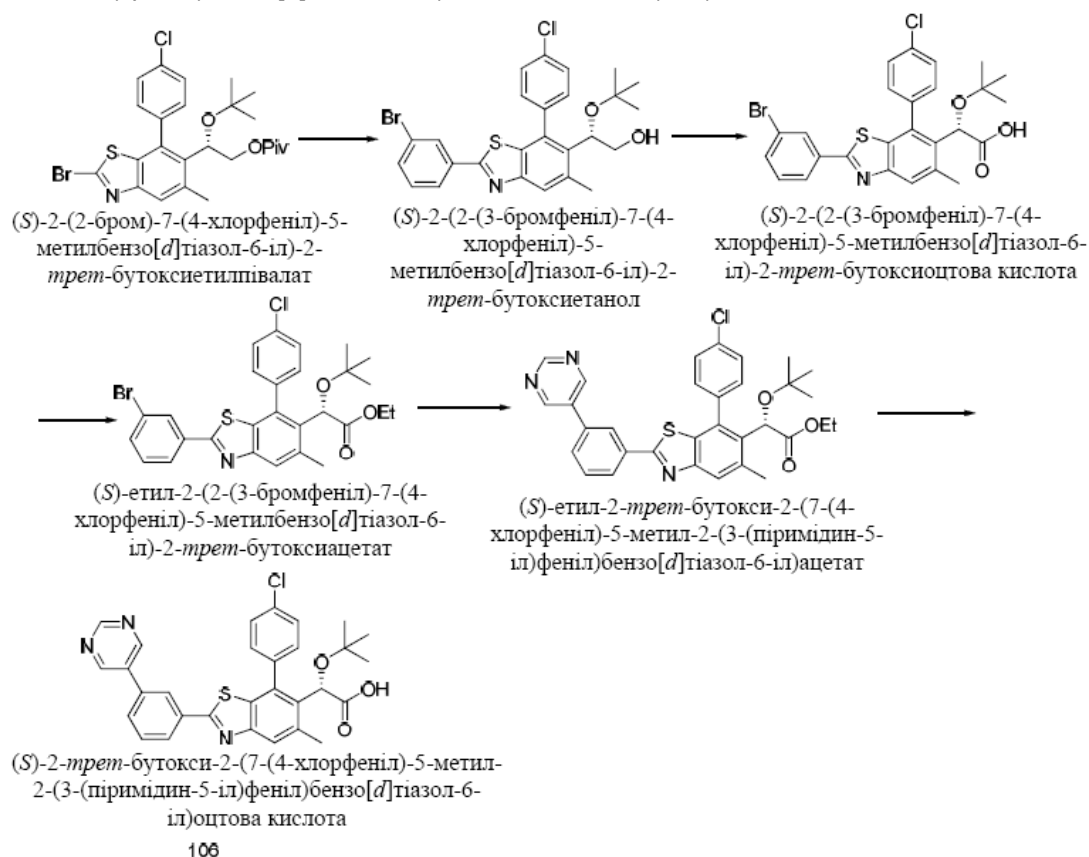
Одержання (S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфенiл)-2-(5'-метоксi-2,3'-бiпiридин-4-и́л)-5-метилбензо[d]тiазол-6-и́л)етилпiвалату: (S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфенiл)-2-(2-хлорпiридин-4-и́л)-5-метилбензо[d]тiазол-6-и́л)етилпiвалат (40,0 мг, 0,070 ммоль), складний пiнаколiновий ефір 5-метоксi-3-пiридинборонової кислоти (19,7 мг, 0,084 ммоль), карбонат калію (29,0 мг, 0,210 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (12,1 мг, 0,010 ммоль) поміщали у пробірку для мiкрохвильового реактору, пробірку вакуумували та три рази продували аргонм. До даної сумiшi додавали дегазований 1,4-дiоксан (0,8 мл) та воду (0,2 мл). Реакцiйну сумiш гріли при 110°C впродовж 1 год., а потім охолоджували до кт. Водний шар відділяли та три рази екстрагували етилацетатом. Органiчні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографiї на силікагелі (сумiшами гексани/етилацетат) отримували кiнцеву сполуку. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₆H₃₉ClN₃O₄S: 644,2 (M+H⁺); спостерігали: 644,1 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 8,81 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,40 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,83 (dd, J=9,4, 2,7 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=11,2, 9,5 Гц, 1H), 4,30 (dd, J=12,1, 2,9 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфенiл)-2-(5'-метоксi-2,3'-бiпiридин-4-и́л)-5-метилбензо[d]тiазол-6-и́л)етанол: до розчину (S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфенiл)-2-(5'-метоксi-2,3'-бiпiридин-4-и́л)-5-метилбензо[d]тiазол-6-и́л)етилпiвалату (40,5 мг, 0,063 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) додавали NaOH (0,5 мл, 2 н. розчин). Реакцiйну сумiш гріли при 40°C впродовж 4 год., охолоджували, розводили насиченим водним розчином NH₄Cl та екстрагували етилацетатом. Органiчний шар сушили над Na₂SO₄, фiльтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₁H₃₁ClN₃O₃S: 560,2 (M+H⁺); спостерігали: 560,0 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфенiл)-2-(5'-метоксi-2,3'-бiпiридин-4-и́л)-5-метилбензо[d]тiазол-6-и́л)оцтової кислоти: базовий розчин перiодна кислота/триоксид хрому готували у вiдповiдностi з мiжнародною заявкою на патент 99/52850 шляхом розчинення перiодної кислоти (11,4 г, 50,0 ммоль) та триоксиду хрому (23 мг, 1,2 мол. %) у вологому

ацетонітрилі (0,75 % H₂O) до об'єму 114 мл. До розчину неочищеного (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5'-метокси-2,3'-біпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етанолю, отриманого у результаті попередньої реакції, (приблизно 0,063 ммоль) у 25 % суміші вода/ацетонітрил (1,6 мл) послідовно при кімнатній температурі додавали базовий розчин CrO₃/H₅IO₆ (0,72 мл, 0,439 М розчин) та CrO₃ (9,4 мг, 0,094 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. та реакцію гасили водним розчином Na₂SO₃ (10 % мас./об.). Після того, як реакційна суміш позеленіла, її 3 рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, концентрували, розчиняли у ТГФ (0,3 мл), метанолі (0,3 мл) та воді (0,15 мл), фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,84 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,02 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₁H₂₉ClN₃O₄S: 574,1 (M+H⁺); спостерігали: 574,0 (M+H⁺).

Приклад 16. Спосіб D: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (106).



Одержання (S)-2-(2-(3-бромфеніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетанолю: до розчину (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетилпівалату (310 мг, 0,577 ммоль) у діоксані (5 мл) у герметичній пробірці додавали 3-бромфенілборонову кислоту (173 мг, 0,865 ммоль), Ph(PPh₃)₄ (33 мг, 0,029 ммоль) та 2 н. розчин K₂CO₃ (850 мкл). Реакційну суміш гріли при 90 °C впродовж 3 год. Потім реакційну суміш охолоджували та до суміші додавали MeOH (5 мл), 2 н. розчин NaOH (1,5 мл) та гріли при 45 °C. Після завершення реакції реакційну суміш промивали водою та екстрагували EtOAc. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту (110 мг, 36 %). РХМС (ESI⁺): розраховано для C₂₆H₂₅BrClNO₂S: 530,0 (M+H⁺); спостерігали: 530,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-(2-(3-бромфеніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти: до розчину (S)-2-(2-(3-бромфеніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетанолю (110 мг, 0,208 ммоль) у вологому ацетонітрилі (0,75 % H₂O, 2,5 мл), додавали базовий розчин H₅IO₆/CrO₃ (0,439 М у вологому ацетонітрилі, 2,4 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж ½ год. Реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO₃, екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 %

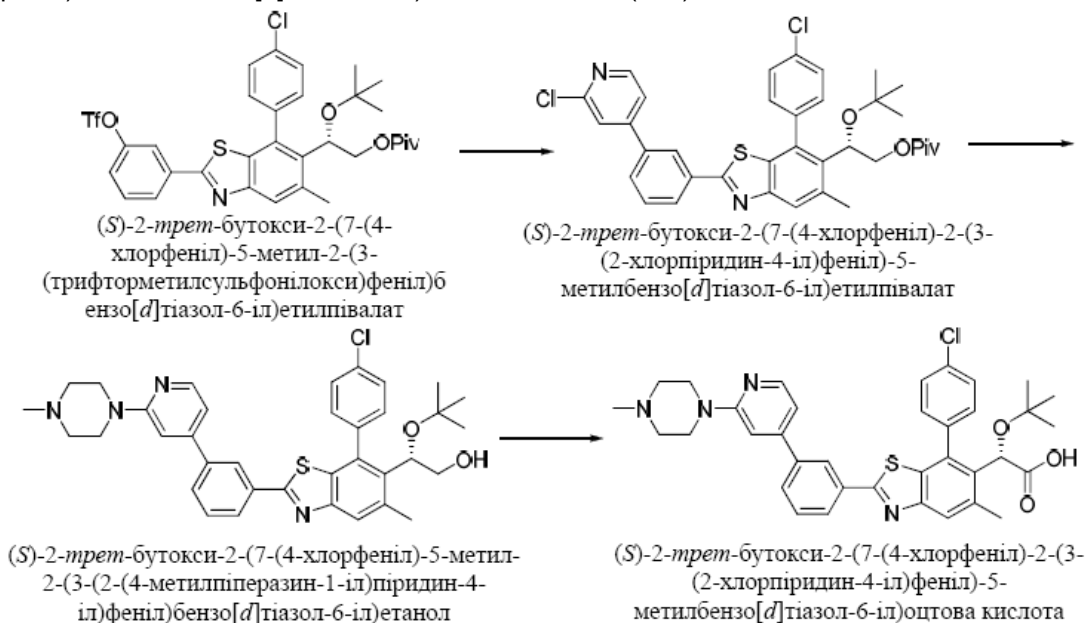
сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_3\text{S}$: 544,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 544,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-(2-(3-бромфеніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксикарбату: до розчину (S)-2-(2-(3-бромфеніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксикислової кислоти (104 мг, 0,191 ммоль) у ДМФА додавали Cs_2CO_3 (152 мг, 0,467 ммоль), етилийодид (30 мкл, 0,343 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{BrClNO}_3\text{S}$: 572,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 572,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: реакційну суміш (S)-етил-2-(2-(3-бромфеніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетату (12 мг, 0,025 ммоль), 5-піримідинборонової кислоти (5 мг, 0,0375 ммоль), 2 н. розчину K_2CO_3 (60 мкл) та $Pd(PPh_3)_4$ (3 мг, 0,0025 ммоль) у діоксані (1 мл) гріли у герметичній пробірці при 120 °C. Після завершення реакції реакційну суміш промивали насиченим розчином $NaHCO_3$, екстрагували $EtOAc$, органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами $EtOAc$ у гексанах, з одержанням продукту. $PXMS$ (ECI^+): розраховано для $C_{32}H_{30}ClN_3O_3S$: 572,2 ($M+H^+$); спостерігали: 572,2 ($M+H^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: реакційну суміш (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (9 мг, 0,0157 ммоль) та надлишку NaOH у суміші MeOH/ТГФ (1:1, 2 мл) гріли при 45 °С впродовж ночі. Після завершення реакції розчинник видаляли, залишок розчиняли у MeOH та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₂₆ClN₃O₃S: 544,1 (M+H⁺); спостерігали: 544,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,18 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (d, J=4 Гц, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 17. Спосіб Е: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(2-хлорпіридин-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (107).



107

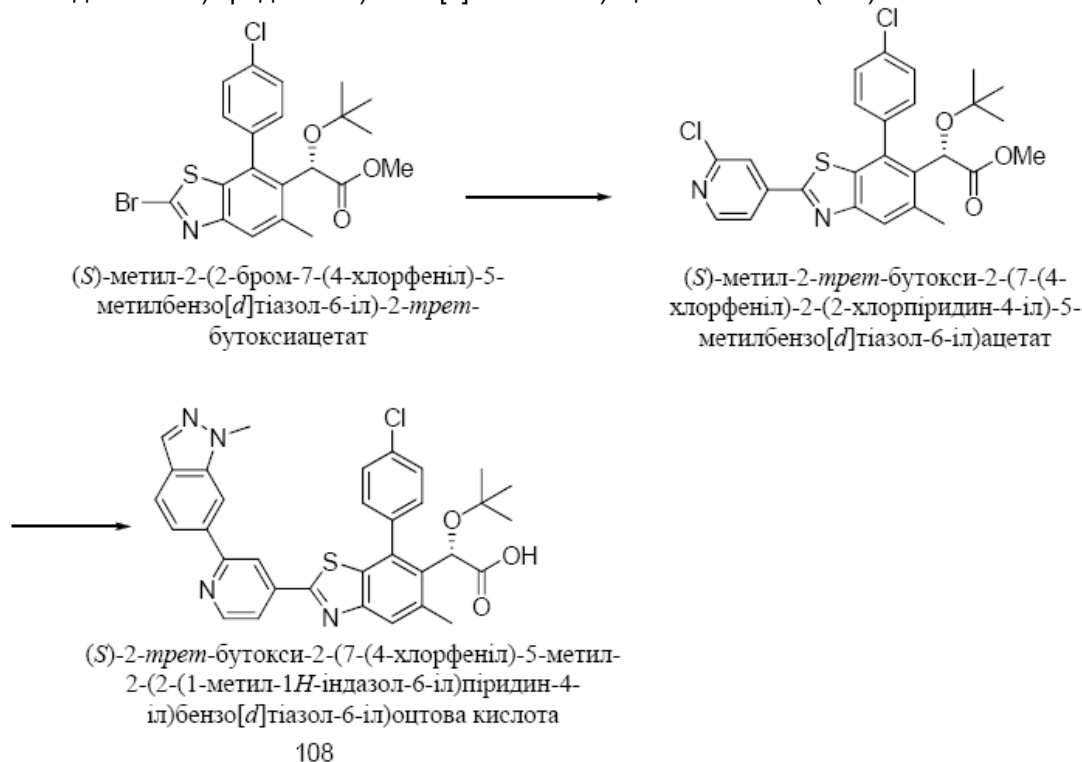
Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(2-хлорпіридин-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: реакційну суміш (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(трифторметилсульфонілокси)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (30 мг, 0,0438 ммоль), 2-хлорпіридин-4-боронової кислоти (10 мг, 0,0657 ммоль), 2 н. розчину K_2CO_3 (100 мкл) та $Pd(PPh_3)_4$ (5,0 мг, 0,0044 ммоль) у діоксані (2 мл) гріли у герметичній пробірці при 120 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш промивали насиченим розчином $NaHCO_3$, екстрагували $EtOAc$, сушили за допомогою $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з

силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 647,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 647,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу: реакційну суміш (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(2-хлорпіридин-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (16 мг, 0,025 ммоль) та 1-метилпіперазину (1 мл) гріли при 120 °C впродовж ночі. Потім реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. До залишку додавали ТГФ, MeOH та 2 н. розчин NaOH та суміш гріли при 45 °C. Після завершення реакції реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: 627,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 627,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(2-хлорпіридин-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)феніл)-бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу у ДХМ (1 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (8,8 мг, 0,020 ммоль). Через 1 год. додавали ще періодинану Десса-Мартіна (10 мг) та реакційну суміш витримували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 , 1 М розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, екстрагували ДХМ, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. До залишку додавали t-BuOH (600 мкл), 1 М розчин NaH_2PO_4 (300 мкл), 2-метилбут-2-ен (500 мкл) та NaClO_2 (14 мг). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі. Після завершення реакції суміш обробляли MeOH, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 641,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 641,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 18. Спосіб F: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (108).

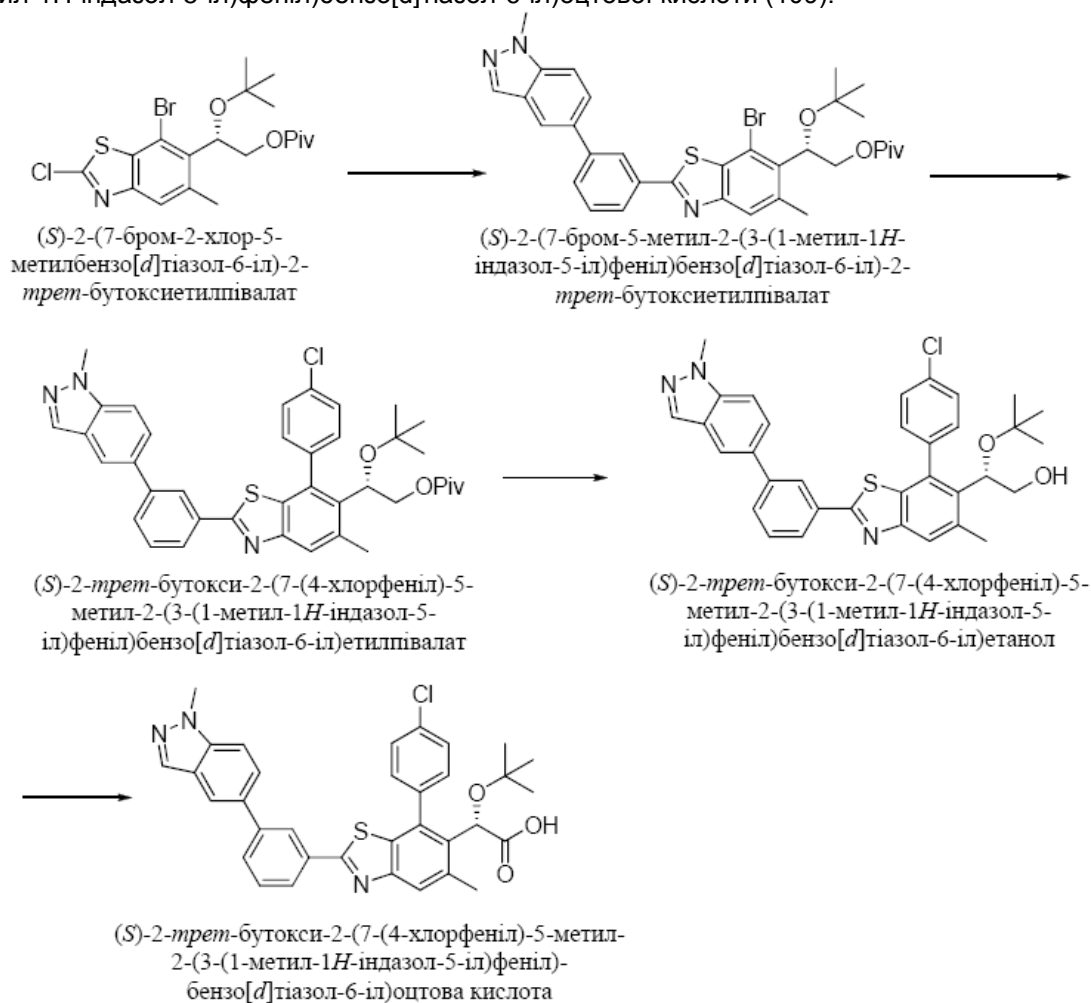


Одержання (S)-метил 2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: реакційну суміш (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (370 мг, 0,769 ммоль), 2-хлорпіридин-4-боронової кислоти (157 мг, 0,99 ммоль), 2 н. розчину K_2CO_3 (1,9 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80 мг, 0,077 ммоль) у діоксані (10 мл) гріли при 95 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш розводили EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для

$C_{26}H_{24}Cl_2N_2O_3S$: 515,1 ($M+H^+$); спостерігали: 515,1 ($M+H^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: реакційну суміш (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (20 мг, 0,039 ммоль), 1-метил-1H-індазол-6-боронової кислоти (10,3 мг, 0,058 ммоль), 2 н. розчину K_2CO_3 (100 мкл, 0,19 ммоль) та $Pd(PPh_3)_4$ (4,3 мг, 0,004 ммоль) у діоксані (1,5 мл) гріли у герметичній пробірці при 110 °C впродовж 2 год. Після вичерпування вихідних речовин реакційну суміш охолоджували, до реакційної суміші додавали MeOH та надлишок NaOH та реакційну суміш гріли при 45 °C впродовж ночі. Потім реакційну суміш нейтралізували за допомогою оцтової кислоти та концентрували, а потім обробляли MeOH та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ESI⁺): розраховано для $C_{33}H_{29}ClN_4O_3S$: 597,2 ($M+H^+$); спостерігали: 597,2 ($M+H^+$). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,78 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03-7,82 (m, 4H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,61-7,60 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 19. Спосіб G: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (109).



109

Одержання (S)-2-(7-бром-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетилпівалату: реакційну суміш (S)-2-(7-бром-2-хлор-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетилпівалату (300 мг, 0,65 ммоль), 1-метил-5-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-індазолу (260 мг, 0,78 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (75 мг, 0,065 ммоль) та 2 н. розчину K_2CO_3 (1,6 мл) у діоксані (5 мл) гріли при 95 °C впродовж годин. Після завершення реакції реакційну суміш розводили EtOAc, промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ та екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням

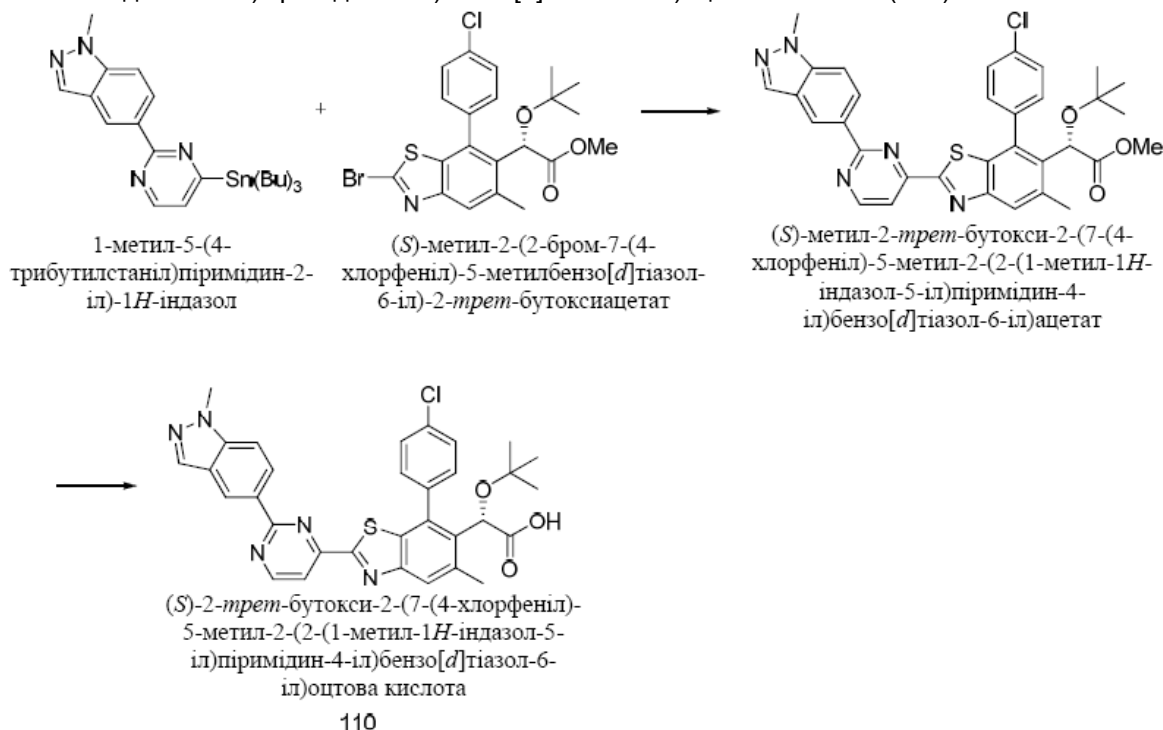
продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$: 634,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 634,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: суміш (S)-2-(7-бром-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетилпівалату (24 мг, 0,0379 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (9 мг, 0,0568 ммоль), 2 н. розчину NaHCO_3 (100 мкл) та $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (4 мг, 0,0038 ммоль) у діоксані (2 мл) гріли при 120 °C впродовж 3 год. Реакційну суміш розводили EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 666,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 666,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу: реакційну суміш (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (10 мг, 0,015 ммоль) та 2 н. розчину NaOH (150 мкл) у суміші ТГФ/MeOH (1:1, 1 мл) гріли при 40 °C. Після завершення реакції реакційну суміш розводили EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 582,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 582,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (6 мг, 0,010 ммоль) у вологому ацетонітрилі (0,75 % мас. H_2O , 1 мл) при 0 °C впродовж ½ години додавали базовий розчин $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ (0,439 М у вологому ацетонітрилі, 150 мкл). Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 596,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 596,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,24 (s, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 7,88-7,50 (m, 10H), 5,17 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).

Приклад 20. Спосіб Н: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (110).

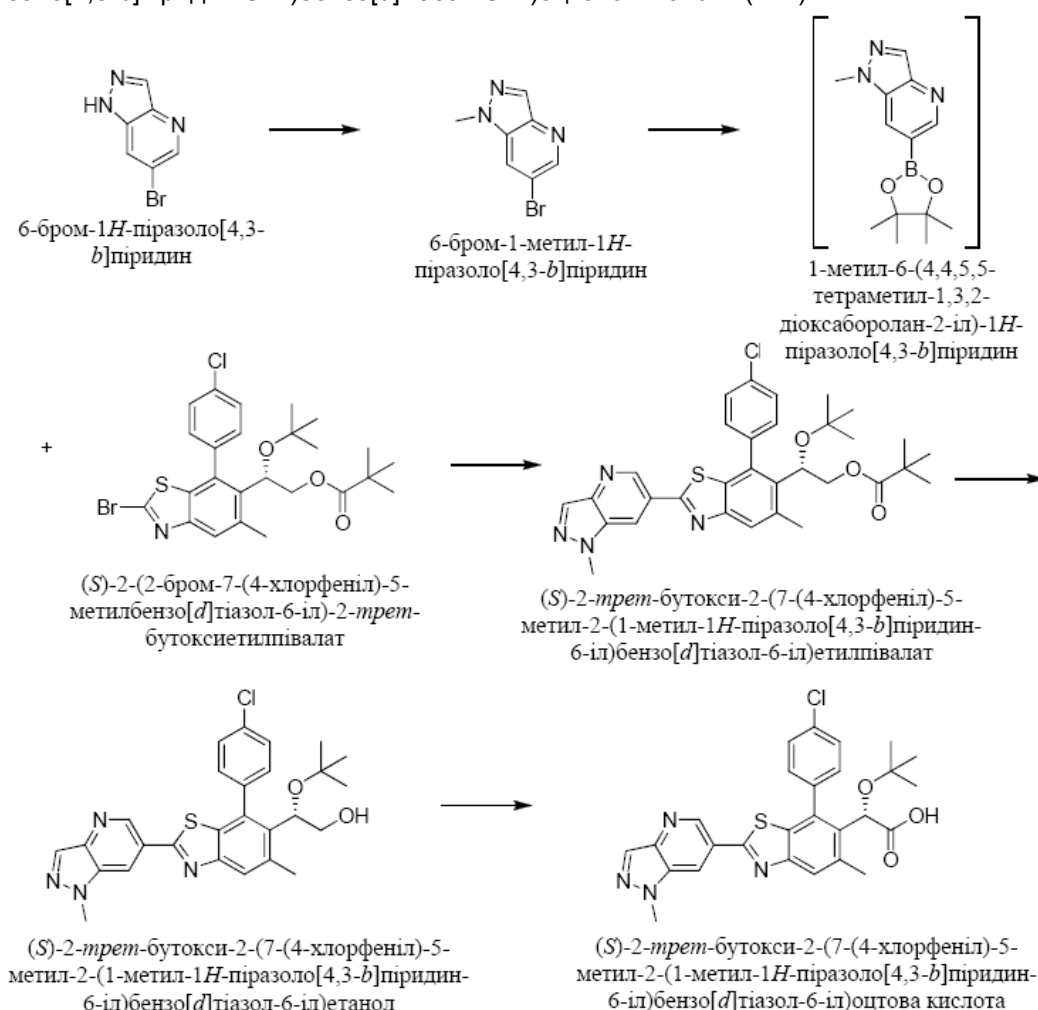


Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетат (17,4 мг, 0,036 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (2,1 мг, 0,002 ммоль), хлорид літію (2,3 мг, 0,054 ммоль) та йодид міді (I) (1,0 мг, 0,005 ммоль) поміщали в пробірку для мікрохвильового реактору, пробірку вакуумували та три рази продували аргоном.

До даної суміші додавали 1-метил-5-(4-(трибутилстаніл)піримідин-2-іл)-1H-індазол (9,0 мг, 0,018 ммоль) у дегазованому 1,4-діоксані (0,5 мл). Реакційну суміш гріли при 100°C впродовж 5 год., охолоджували до кт, фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₃H₃₁ClN₅O₃S: 612,2 (M+H⁺); спостерігали: 611,9 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (4,8 мг, 0,008 ммоль) у ТГФ (0,3 мл) та метанолі (0,3 мл) додавали NaOH (0,3 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 45°C впродовж 6 год., охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,94 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,49 (dd, J=9,0, 1,4 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 3H), 7,57 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₂H₂₉ClN₅O₃S: 598,2 (M+H⁺); спостерігали: 598,3 (M+H⁺).

Приклад 21. Спосіб I: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (111).



111

Одержання 6-бром-1-метил-1H-піразоло[4,3-*b*]піридину: до розчину 6-бром-1H-піразоло[4,3-*b*]піридину (200 мг, 1,01 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали карбонат цезію (494 мг, 1,515 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин, йодметан (215 мг, 1,515 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. та реакцію гасили водою. Видаляли леткі речовини та залишок розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням

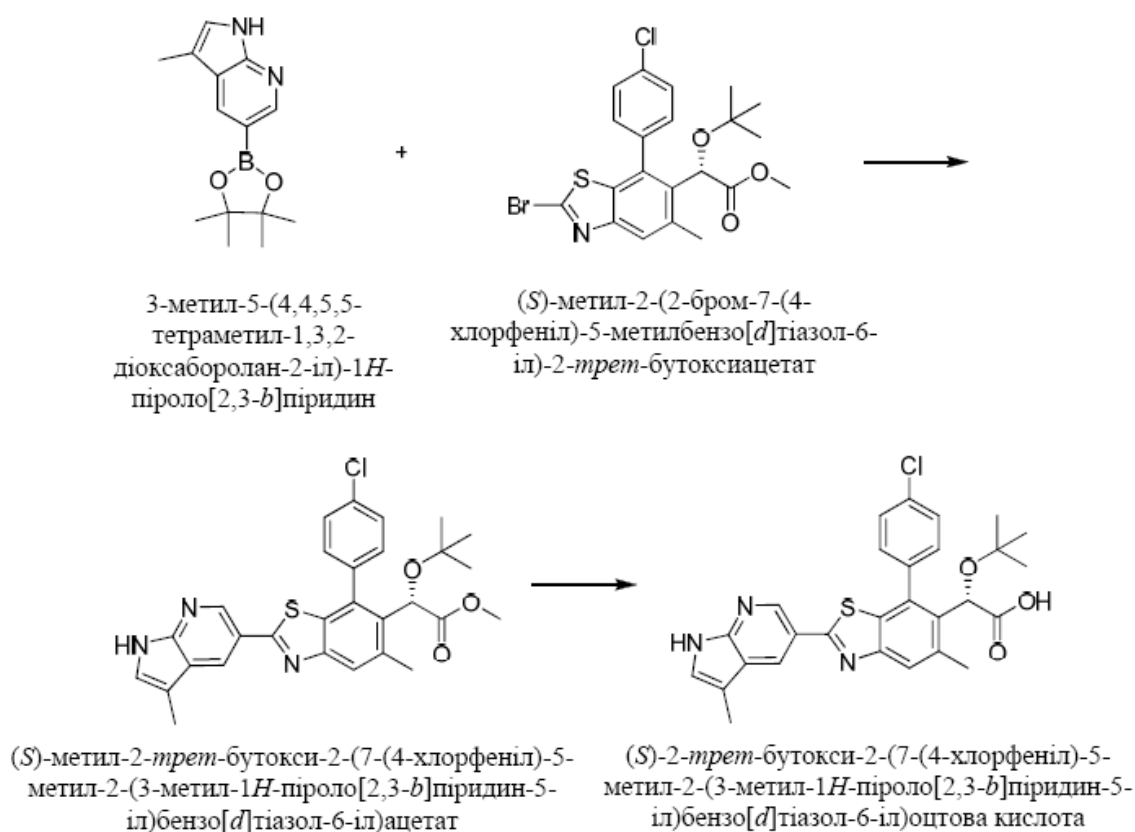
цільового продукту 6-бром-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrN}_3$: 211,98 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 212,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: до розчину 6-бром-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину (20 мг, 0,094 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали біс(пінаколато)диборону (29 мг, 0,113 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (8 мг, 0,0094 ммоль) та ацетат калію (19 мг, 0,189 ммоль). Суміш дегазували та гріли при 100°C впродовж 2 год. Суміш охолоджували, а потім додавали (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетилпівалат (25 мг, 0,046 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (6 мг, 0,005 ммоль), K_2CO_3 (33 мг, 0,23 ммоль) та воду (0,3 мл, дегазовану). Реакційну суміш гріли при 90°C впродовж 1 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 591,22 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 591,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу: до розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (68 мг, 0,115 ммоль) у суміші ТФГ/ CH_3OH (1,5 мл/1,5 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (0,57 мл, 1,15 ммоль). Реакційну суміш гріли при 45°C впродовж 2 год. та охолоджували до кт. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: 507,16 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-іл)-бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (50 мг, 0,099 ммоль) у суміші ацетонітрил/вода (2 мл/0,5 мл) додавали $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$ (0,439 М, 1,1 мл, 0,483 ммоль) та CrO_3 (20 мг, 0,198 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. та реакцію гасили 5 % розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином. Органічну фазу сушили та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 521,14 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 521,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,20 (d, J=8 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 22. Спосіб J: Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (112).

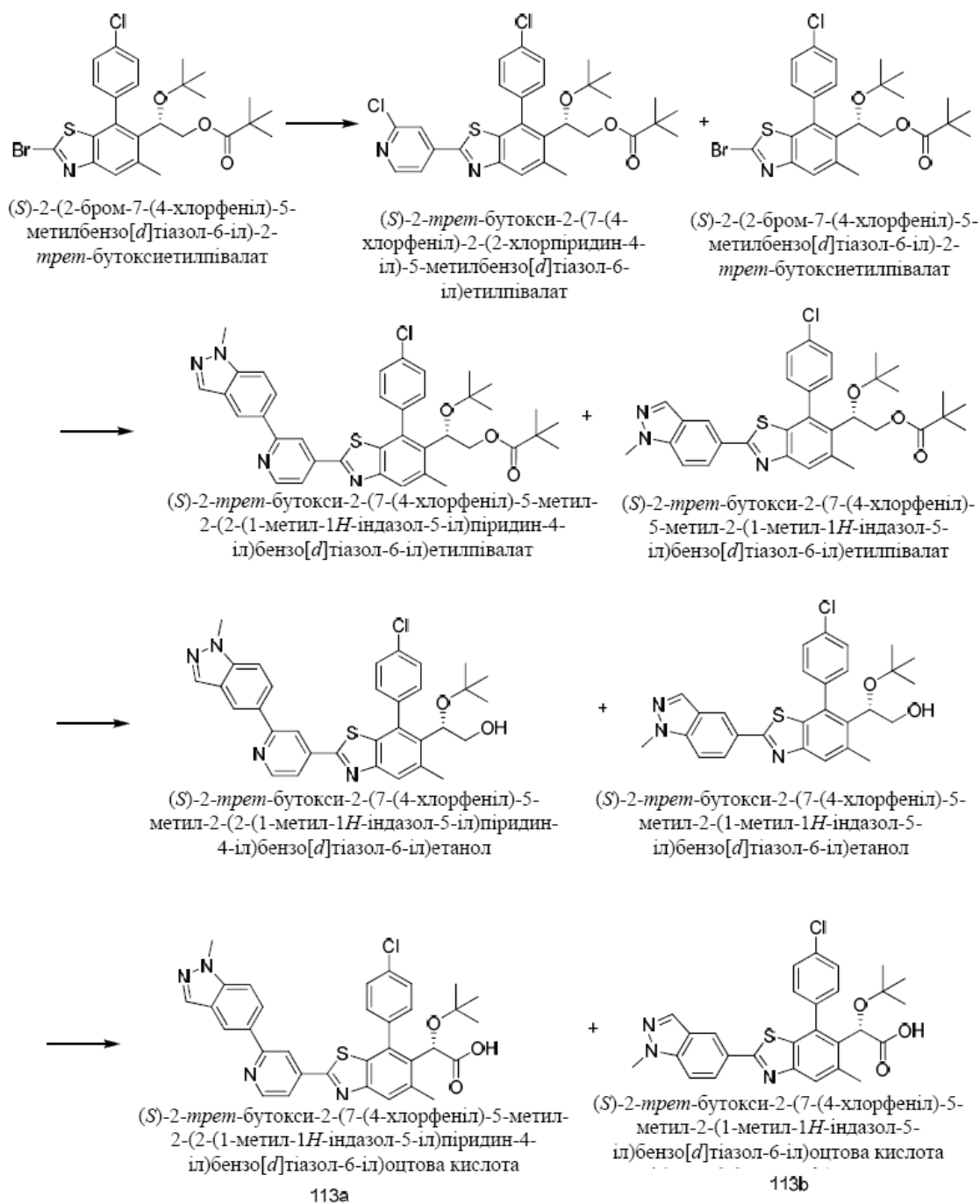


112

Одержання (*S*)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (*S*)-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридину (22 мг, 0,085 ммоль) та (*S*)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (20 мг, 0,041 ммоль) у діоксані (1,2 мл, дегазованому) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2,4 мг, 0,00207 ммоль), K₂CO₃ (29 мг, 0,207 ммоль) та воду (0,4 мл, дегазовану). Реакційну суміш гріли при 90°C впродовж 1 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₂₈ClN₃O₃S: 534,16 (M+H⁺); спостерігали: 534,4 (M+H⁺).

Одержання (*S*)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (*S*)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: (8 мг, 0,015 ммоль) у суміші ТГФ/CH₃OH (0,5 мл/0,5 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (75 мкл, 0,15 ммоль). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 2 год. та неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₈H₂₆ClN₃O₃S: 520,14 (M+H⁺); спостерігали: 520,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,86 (d, J=1 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,26 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 0,94 (s, 9H).

Приклад 23. Спосіб К: Одержання (*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (113a) та (*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (113b).



Одержання (S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1*H*-індазол-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу: суміш (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietилпівалату (0,190 г, 0,35 ммоль), 2-хлорпіридин-4-ілборанової кислоти (0,66 г, 0,42 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,020 г, 0,0175 ммоль) та 2 М вод. розчину карбонату калію (0,7 мл, 1,4 ммоль) у дегазованому діоксані (2,0 мл) гріли при 90 °С впродовж 3 год. РХ/МС свідчила про співвідношення 1,5:1 (S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату до (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietилпівалату. Реакційну суміш застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат: РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₃Cl₂N₂O₃S: 571,2 (M+H⁺); спостерігали: 571,2 (M+H⁺).

(S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietилпівалат: РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₅H₂₉BrClNO₃S: 538,1, 540,1 та 542,1 (M+H⁺); спостерігали: 538,2, 540,2 та 542,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: Одну половину реакційної суміші, отриманої на попередній стадії, що містить (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат та (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетилпівалат (у співвідношенні 1,5:1), використовували на наступній стадії. До реакційної суміші, отриманої на попередній стадії, додавали 1-метил-1H-індазол-5-ілборонову кислоту та реакційну суміш гріли при 120 °C впродовж 30 хвилин з одержанням (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату.

(S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат: РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 667,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 667,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат: РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 590,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 590,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат використовували на наступній стадії. До реакційної суміші, отриманої на попередній стадії, додавали метанол та 2 М розчин NaOH та реакційну суміш гріли при 55 °C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кт, розводили етилацетатом та промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (гексани/ EtOAc) з одержанням (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу.

РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: 583,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 583,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

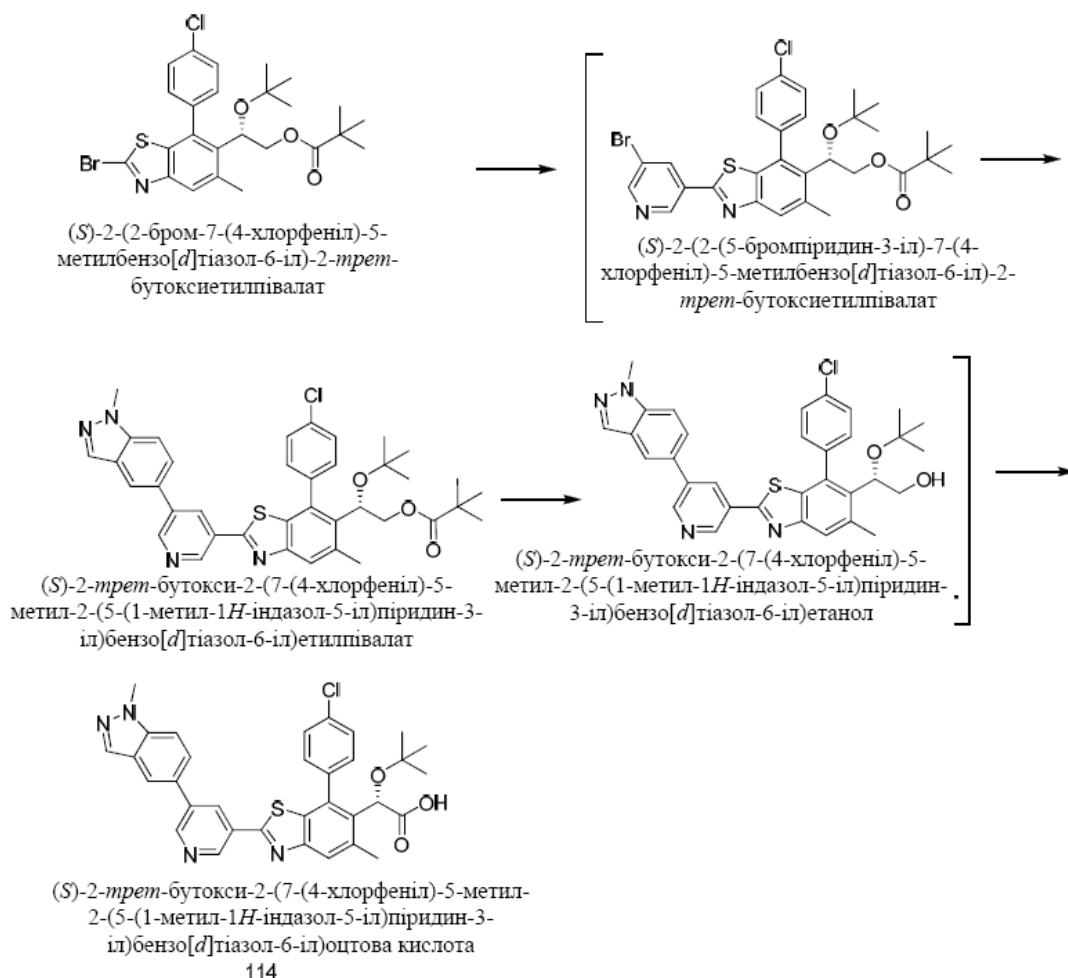
Також виділяли (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанол.

РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 506,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 506,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: базовий розчин періодна кислота/триоксид хрому готували у відповідності з міжнародною заявкою на патент 99/52850 шляхом розчинення періодної кислоти (11,4 г, 50,0 ммоль) та триоксиду хрому (23 мг, 1,2 мол. %) у вологому ацетонітрилі (0,75 % H_2O) до об'єму 114 мл. До розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (25 мг, 0,049 ммоль) у АЦН (3 мл) при кімнатній температурі додавали приготовлений базовий розчин (0,6 мл) та перемішували впродовж однієї години. Реакцію гасили насиченим розчином Na_2SO_3 та екстрагували EtOAc . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ ($\text{H}_2\text{O}/\text{AЦН} + 0,1\% \text{ ТФК}$) з одержанням цільового продукту після ліофілізації. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 597,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 597,2, 599,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 2H), 7,94 – 7,87 (m, 2H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (114b) проводили у відповідності зі способом, описаним вище для (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 520,05 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 520,2, 522,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,09 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 24. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (114).



114

Одержання (*S*)-2-(2-(5-бромпіридин-3-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидиетилпівалату: суміш (*S*)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидиетилпівалату (0,134 г, 0,25 ммоль), 3-бромпіридин-5-ілборонової кислоти (0,55 г, 0,27 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,014 г, 0,013 ммоль) та 2 М вод. розчину карбоната калію (0,5 мл, 1,0 ммоль) у дегазованому діоксані (2,0 мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 80 °С впродовж 30 хвилин з одержанням (*S*)-2-(2-(5-бромпіридин-3-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидиетилпівалату. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₂BrClN₂O₃S: 617,1 (M+H⁺); спостерігали: 617,2 (M+H⁺).

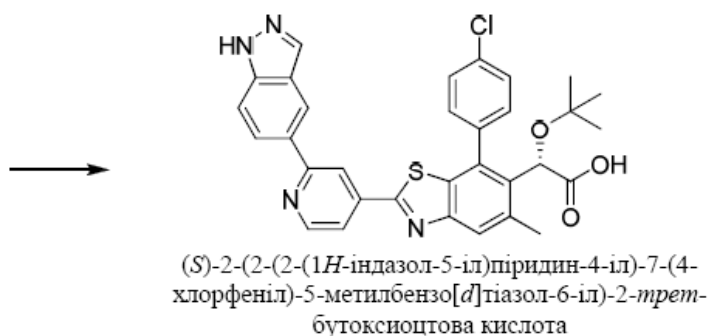
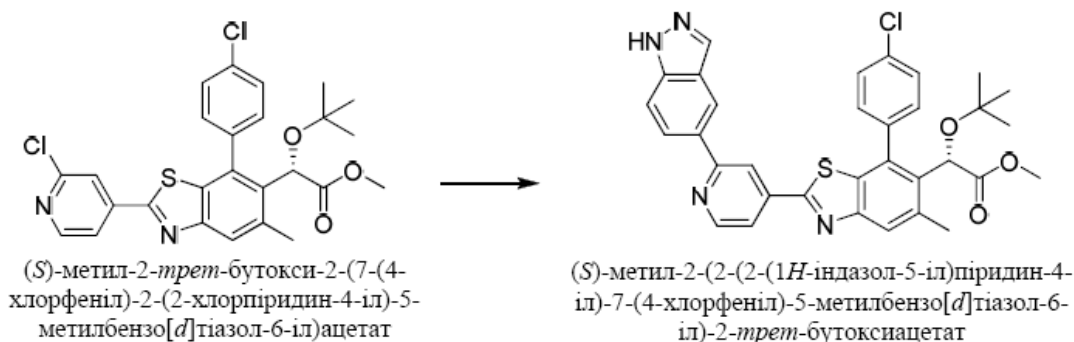
Одержання (*S*)-2-трет-бутоксиди-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)етилпівалату: (*S*)-2-(2-(5-бромпіридин-3-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидиетилпівалат використовували на наступній стадії. До однієї половини реакційної суміші, отриманої на попередній стадії, додавали 1-метил-1H-індазол-5-ілборонову кислоту (0,024 г, 0,14 ммоль) та реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 115 °С впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та H₂O, органічний шар відділяли та концентрували з одержанням (*S*)-2-трет-бутоксиди-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)етилпівалату. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₈H₄₀ClN₄O₃S: 667,2 (M+H⁺); спостерігали: 667,3 (M+H⁺).

Одержання (*S*)-2-трет-бутоксиди-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)етанолу: до розчину (*S*)-2-трет-бутоксиди-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)етилпівалату, отриманого на попередній стадії, додавали суміш ТГФ:MeOH (1:1, 2 мл) та 2 М розчин NaOH (0,5 мл) та реакційну суміш гріли при 55 °С впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кт, розводили етилацетатом та промивали насиченим розчином хлориду амонію. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (EtOAc/гексани) з одержанням (*S*)-2-трет-бутоксиди-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)етанолу (15 мг). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₂ClN₄O₂S: 583,2 (M+H⁺); спостерігали: 583,3 (M+H⁺).

Одержання (*S*)-2-трет-бутоксиди-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1H-індазол-5-

іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: базовий розчин періодна кислота/триоксид хрому готували у відповідності з міжнародною заявкою на патент 99/52850 шляхом розчинення періодної кислоти (11,4 г, 50,0 ммоль) та триоксиду хрому (23 мг, 1,2 мол. %) у вологому ацетонітрилі (0,75 % H₂O) до об'єму 114 мл. До розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (15 мг, 0,027 ммоль) у АЦН з 0,75 % H₂O (3 мл) додавали приготовлений базовий розчин (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин, реакцію гасили насиченим розчином Na₂SO₃ та екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (H₂O/АЦН + 0,1 % ТФК) з одержанням цільового продукту після ліофілізації. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₀ClN₄O₃S: 597,2 (M+H⁺); спостерігали: 597,2, 599,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (dd, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H) (115).

Приклад 25. Одержання (S)-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти (115).



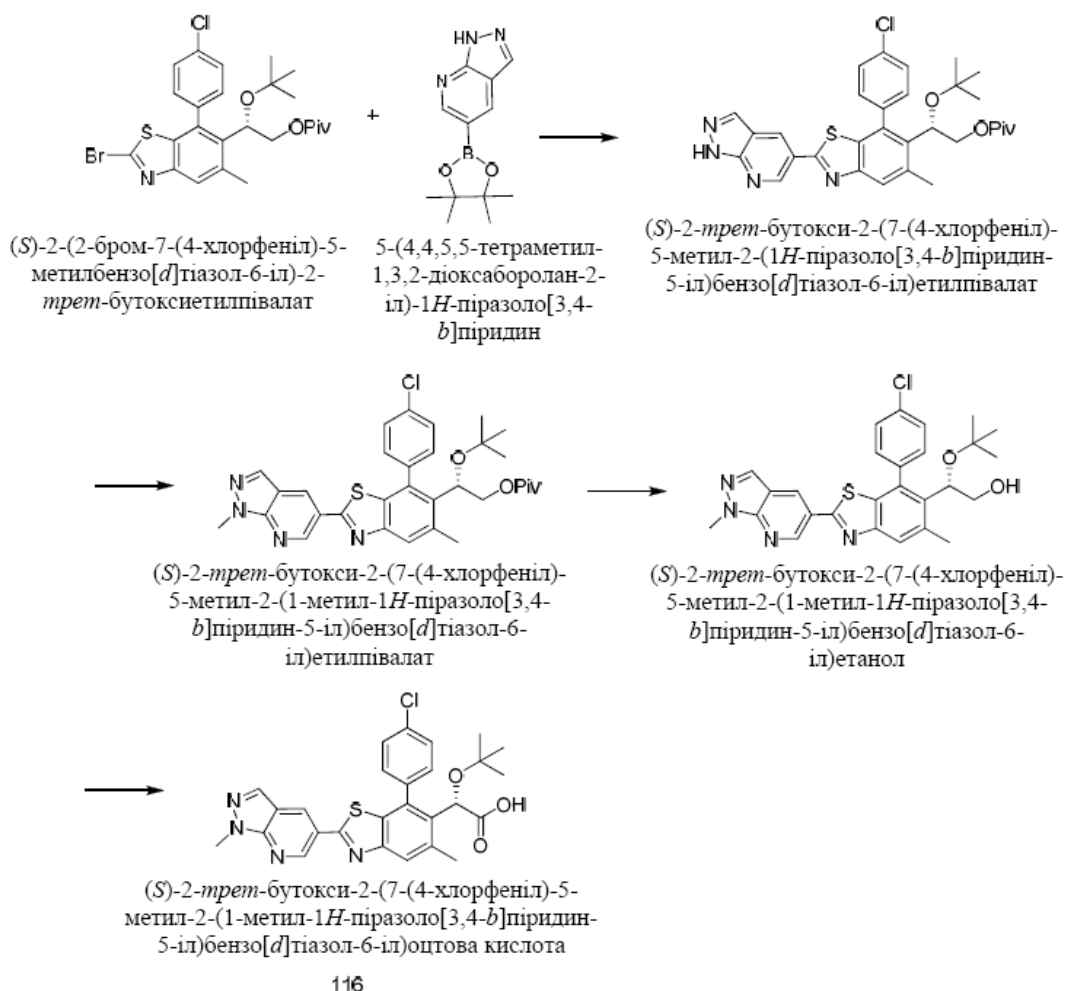
115

Одержання (S)-метил 2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетату: у пробірку для мікрохвильового реактору вносили (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (25,0 мг, 48,5 мкмоль), 5-(4'',4'',5'',5'-тетраметил-1'',3'',2'-діоксаборолан-2'-іл)-1H-індазол (14,2 мг, 58,2 мкмоль), Pd(PPh₃)₄ (5,6 мг, 4,86 мкмоль), K₂CO₃ (27 мг, 0,19 ммоль), H₂O (400 мкл) та діоксан (1,6 мл). Реакційну суміш герметизували та гріли при 110 °C. Реакція не досягла завершення впродовж 2 год. (складний боронатний ефір повністю прореагував (згідно РХМС), при цьому залишився (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат). Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та додавали ще 5-(4'',4'',5'',5'-тетраметил-1'',3'',2'-діоксаборолан-2'-іл)-1H-індазол (10 мг, 41 мкмоль). Продовжували гріти при 110 °C. Ступінь перетворення виріс, але через 1 год. реакція все ще не завершилась. Реакційну суміш повторно охолоджували до 23 °C та на цей раз додавали 1H-індазол-5-боронову кислоту (20 мг, 120 мкмоль) та K₂CO₃ (15 мг, 0,11 ммоль); продовжували гріти при 110 °C. Реакція завершилась впродовж 1 год. У розчині виявили неочищений продукт (S)-метил-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетат. Розчин застосовували на наступній стадії у неочищеному вигляді. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₂₉ClN₄O₃S: 597,2 та 599,2 (M+H⁺);

спостерігали: 597,3 та 599,3 ($M+H^+$).

Одержання (S)-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти: розчин неочищеного (S)-метил-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату, отриманого на попередній стадії, обробляли LiOH моногідратом (60 мг, 1,42 ммоль), H_2O (500 мкл) та MeOH (500 мкл). Реакційну суміш нагрівали до 50 °C впродовж 15 год. Реакція не досягла завершення (згідно з РХМС). Потім реакційну суміш нагрівали до 100 °C впродовж 30 хвил. та реакція завершилась. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний фільтр Teflon®). Фільтрат очищали на колонці C-18 Gemini із застосуванням притсую для подачі рідини Gilson (з градієнтом елюенту H_2O/CH_3CN , де обидва компоненти рухомої фази містили 0,1 % об./об. ТФК). Титульну сполуку отримували у вигляді солі приєднання однієї молекули трифтороцтової кислоти. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{32}H_{27}ClN_4O_3S$: 583,2 та 585,2 ($M+H^+$); спостерігали: 583,3, 585,3 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,78 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (dd, $J=8,6, 1,2$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J=5,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

Приклад 26. Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (116).



Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: до розчину (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіетилпівалату (51 мг, 0,095 ммоль) та 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразоло[3,4-b]піридину (28 мг, 0,123 ммоль) у дегазованому 1,4-діоксані (250 мкл) та воді (25 мкл) додавали водний розчин K_2CO_3 (95 мкл, 2,0 М) та тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (6 мг, 0,005 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100°C впродовж 6 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Неочищений продукт застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{31}H_{34}ClN_4O_3S$: 577,2 ($M+H^+$); спостерігали: 577,3 ($M+H^+$).

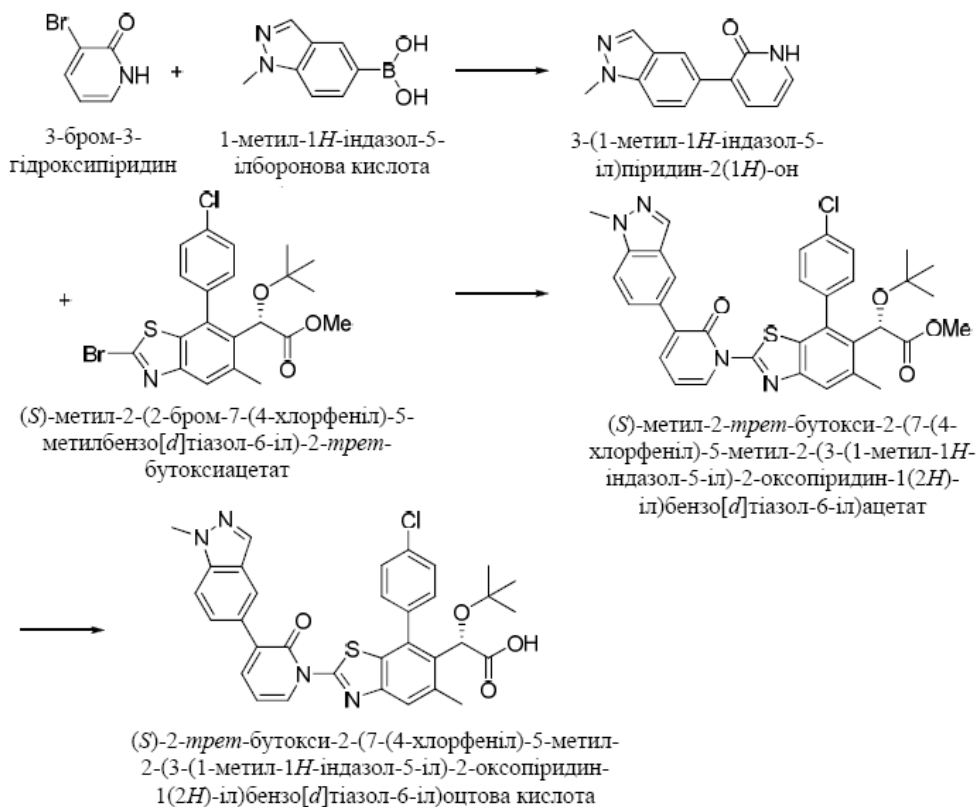
Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[3,4-

б)піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: до розчину неочищеного продукту, отриманого на попередній стадії, (приблизно 0,095 ммоль) у вологому ДМФА (1,0 мл) при кімнатній температурі додавали Cs_2CO_3 (60 мг, 0,185 ммоль). Через 15 хвилин додавали чистий метилйодид (12 мкл, 0,19 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 6 год. Потім реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою та екстрагували. Органічний шар послідовно промивали 5 % водним розчином LiCl та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували з одержанням цільового продукту. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 30 % розчину етилацетату у гексанах отримували білувату піну (14 мг, 25 % вихід після двох стадій). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 591,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 591,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу: до розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (14 мг, 0,024 ммоль) у ТГФ (0,50 мл) та MeOH (0,50 мл) додавали водний розчин NaOH (0,10 мл, 2 н. розчин). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 17 год., охолоджували, розводили насиченим водним розчином NH_4Cl та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили та концентрували з одержанням цільового продукту, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етанолу, отриманого на попередній стадії, (приблизно 0,024 ммоль) у 25 % суміші вода/ацетонітрил (0,70 мл) при кімнатній температурі послідовно додавали базовий розчин $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$ (296 мкл, 0,439 М розчин) та CrO_3 (3 мг, 0,030 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год., розводили ацетонітрилом, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 521,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 521,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,26 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,79 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 27. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (117).



117

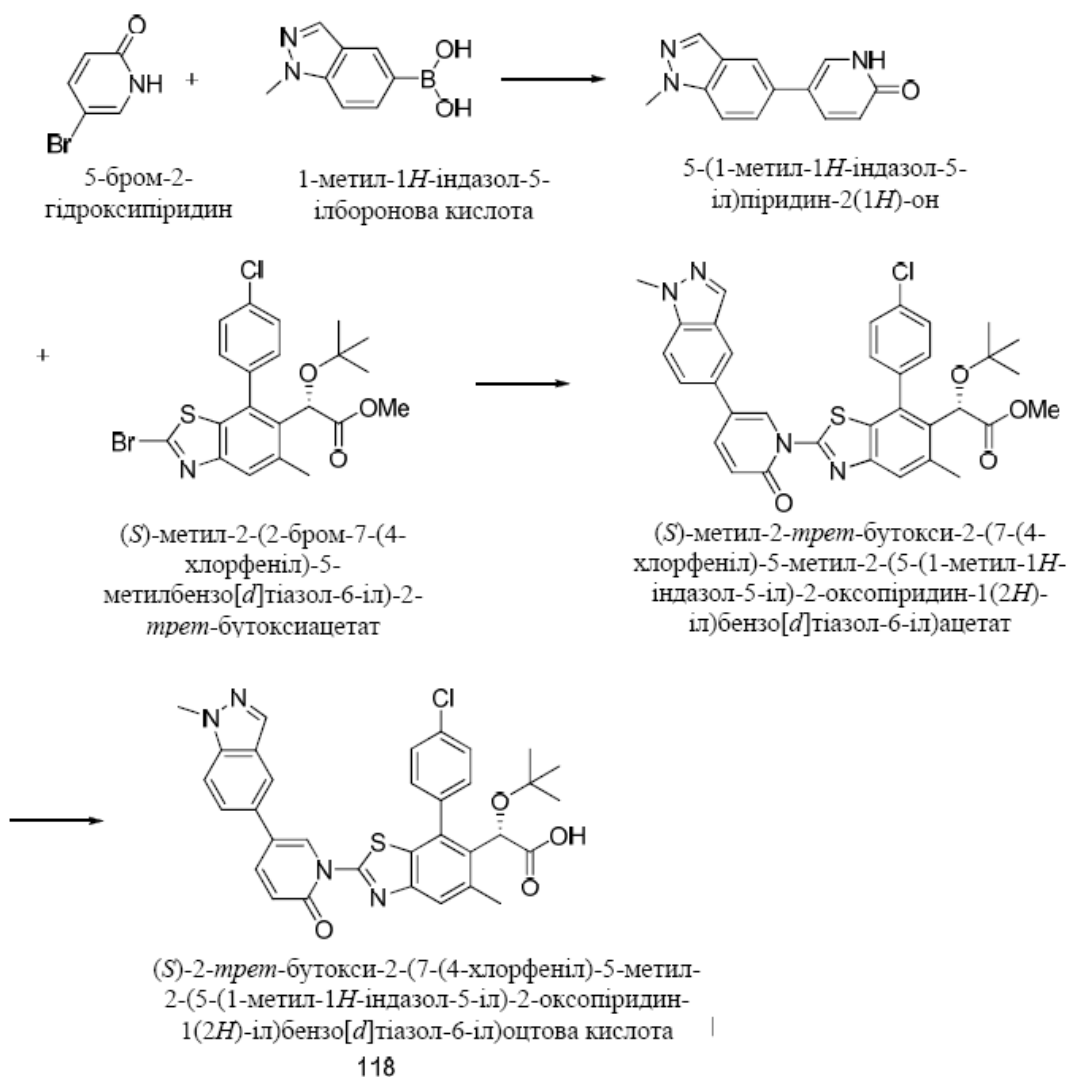
Одержання 3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2(1H)-ону: суспензію 3-бром-2-

гідроксипіридину (80 мг, 0,46 ммоль), 1-метил-1Н-індазол-5-ілборонової кислоти (121 мг, 0,69 ммоль) та карбонату натрію (146 мг, 1,38 ммоль) у ДМФА (2,0 мл) та Н₂О (0,4 мл) впродовж 5 хвилин дегазували N₂. До суміші додавали біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид (67 мг, 0,09 ммоль) та отриману суміш гріли при 90 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₁₂N₃O: 226,25; спостерігали: 226,2.

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину 3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піридин-2(1Н)-ону (13,0 мг, 0,055 ммоль), (S)-метил 2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетату (22 мг, 0,046 ммоль), транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (9 мкл, 0,055 ммоль) та карбонату калію (13 мг, 0,091 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали йодид міді(І) (5,0 мг, 0,026 ммоль). Суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім гріли при 110 °С впродовж 3 год. Потім суміш розводили EtOAc, екстрагували Н₂О та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-100 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₄H₃₂ClN₄O₄S: 627,18; спостерігали: 627,2.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (12,6 мг, 0,020 ммоль) у ТГФ (1,2 мл) та метанолі (0,5 мл) при перемішуванні додавали 1 М розчин NaOH (0,3 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 37 °С впродовж 6 год. Реакційну суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₃H₃₀ClN₄O₄S: 613,17; спостерігали: 613,2; ¹Н-ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ 8,89 (dd, J=7,6, 2 Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, 4H), 6,61 (t, J=7,2 Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

Приклад 28. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (118).



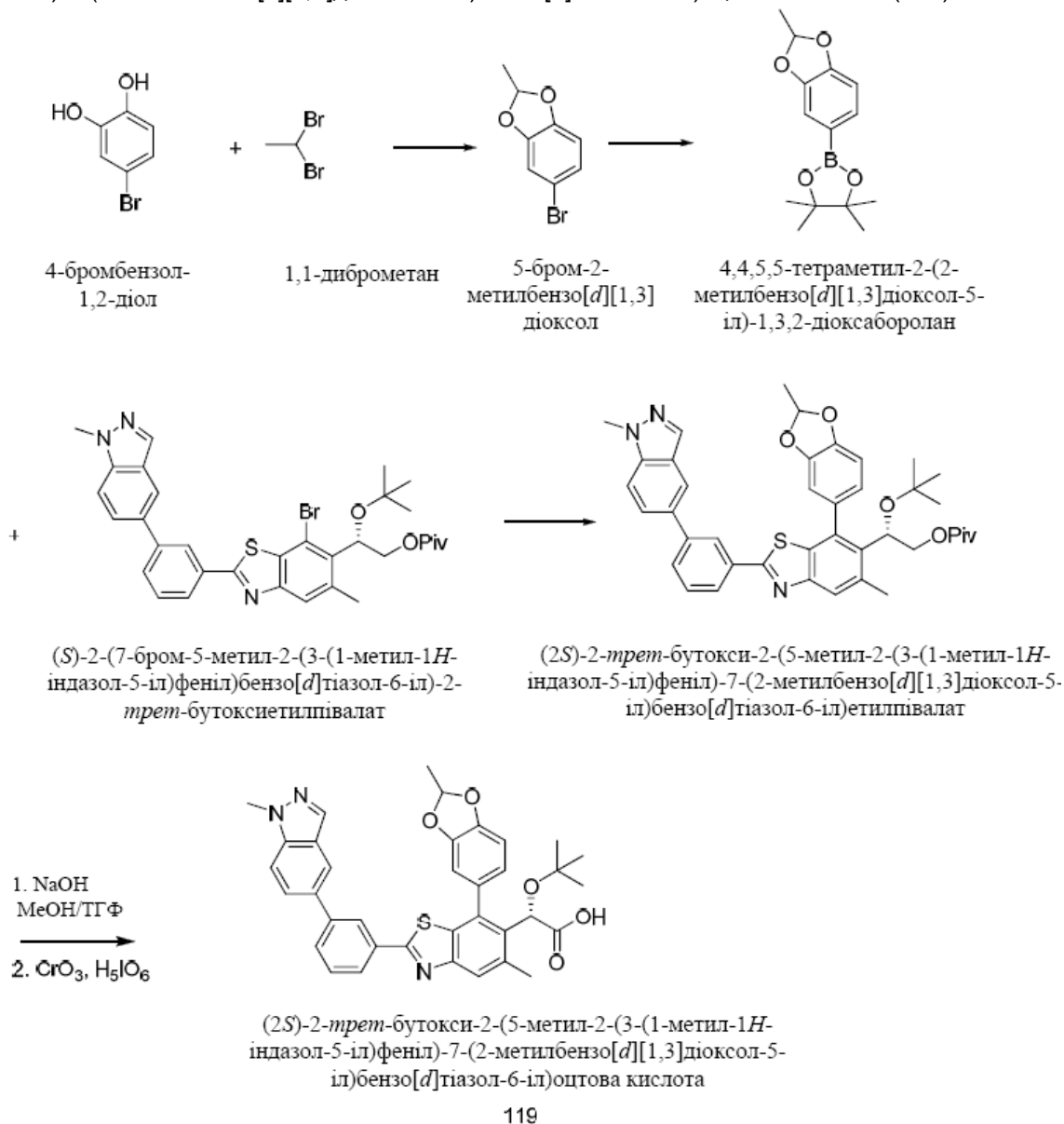
Одержання 5-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піридин-2(1*H*)-ону: суспензію 5-бром-2-гідроксипіридину (80 мг, 0,46 ммоль), 1-метил-1*H*-індазол-5-ілборонової кислоти (121 мг, 0,69 ммоль) та 2 н. розчину карбонату натрію (1,0 мл, 2 ммоль) у ДМФА (2,1 мл) впродовж 5 хвилин дегазували N₂. До суміші додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (53 мг, 0,04 ммоль) та отриману суміш гріли при 80 °C впродовж ночі. Потім суміш розводили CH₂Cl₂, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₁₂N₃O: 226,25; спостерігали: 226,3.

Одержання (S)-метил-2-трет-бutoкси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: (S)-метил-2-трет-бutoкси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-метил-2-трет-бutoкси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату у Прикладі 27 за виключенням того, що замість 3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піридин-2(1*H*)-ону застосовували 5-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піридин-2(1*H*)-он. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₄H₃₂ClN₄O₄S: 627,18; спостерігали: 627,2.

Одержання (S)-2-трет-бutoкси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бutoкси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бutoкси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у Прикладі 27 за виключенням того, що замість (S)-метил-2-трет-бutoкси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату застосовували (S)-метил-2-трет-бutoкси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-

метил-2-(5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 9,07 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (dd, $J=9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 4H), 7,55-7,51 (m, 3H), 6,72 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 0,96 (s, 9H); РХМС (ESI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 613,17; спостерігали: 613,2.

Приклад 29. Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)-7-(2-метилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (119).



Одержання 5-бром-2-метилбензо[d][1,3]діоксолу: до розчину 4-бромбензол-1,2-діолу (500 мг, 2,65 ммоль) у ацетоні (4 мл) додавали карбонат цезію (1,90 г, 5,82 ммоль) та 1,1-диброметан (1,09 г, 5,82 ммоль). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 120 °C впродовж 3 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H_2O та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-10 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ 6,93-6,89 (m, 2H), 6,63 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,27 (q, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,67 (d, $J=4,4$ Гц, 3H).

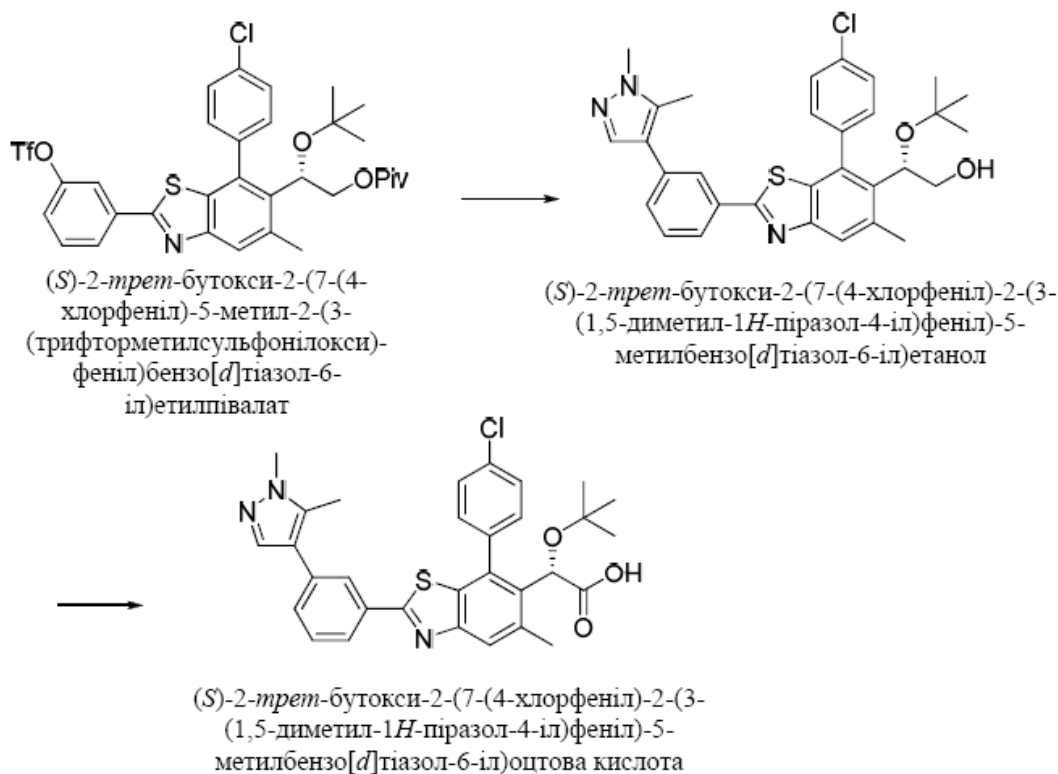
Одержання 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-1,3,2-діоксаборолану: суспензію 5-бром-2-метилбензо[d][1,3]діоксолу (36 мг, 0,17 ммоль), біс(бінаcolato)дигорону (56 мг, 0,22 ммоль) та карбонату калію (50 мг, 0,51 ммоль) у ДМЕ (0,4 мл) впродовж 5 хвилин дегазували N_2 . До суміші додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (12 мг, 0,02 ммоль) та отриману суміш гріли при 90 °C впродовж 2 год., концентрували у вакуумі, а потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-50 % сумішами

етилацетат/гексани) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ 7,34-7,32 (m, 1H), 7,19 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,29-6,23 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 3H), 1,32 (s, 12 H).

Одержання (2S)-2-трет-бутокси-2-(5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)-7-(2-метилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: до розчину (S)-2-(7-бром-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietилпівалату (16 мг, 0,025 ммоль) та 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-1,3,2-діоксаборолану (13 мг, 0,050 ммоль) у 1,4-діоксані додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 мг, $3,1 \times 10^{-3}$ ммоль) та 2 М розчин K_2CO_3 (66 мкл, 0,133 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N_2 , а потім нагрівали до 110°C впродовж 1 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc , екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-10 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 690,30; спостерігали: 690,4.

Одержання (2S)-2-трет-бутокси-2-(5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)-7-(2-метилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: сполуку отримували за допомогою способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у Способі G за виключенням того, що замість (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату застосовували (2S)-2-трет-бутокси-2-(5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)феніл)-7-(2-метилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат. РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 620,2; спостерігали: 620,3; ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,34-8,32 (m, 1H), 8,08 (s, 2H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,85-7,84 (m, 3H), 7,66 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,43-6,37 (m, 1H), 5,46-5,36 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,74-1,68 (m, 3H), 0,99 (s, 9H).

Приклад 30. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (120).



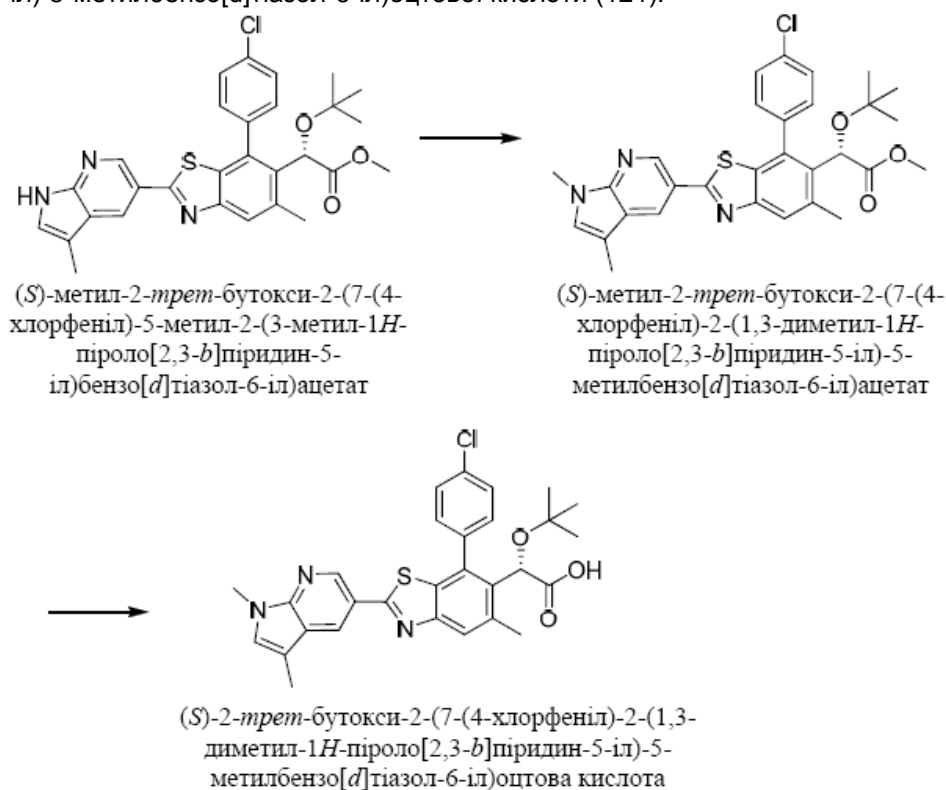
120

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(трифторметилсульфонілокси)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: реакційну суміш (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(трифторметилсульфонілокси)-феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (20 мг, 0,029 ммоль), складного пінаколінового ефіру 1,5-диметил-1H-піразол-5-боронової кислоти (13 мг, 0,058 ммоль), 2 н. розчину K_2CO_3 (80 мкл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,3 мг, 0,0029 ммоль) у діоксані (1 мл) гріли при 120°C у герметичній пробірці

впродовж 2 годин. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували, до реакційної суміші додавали MeOH (1 мл), 2 н. розчин NaOH (500 мкл) та гріли при 45 °С впродовж ночі. Потім реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з
 5 силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₂ClN₃O₂S: 546,2 (M+H⁺); спостерігали: 546,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (11 мг, 0,020 ммоль)
 10 у вологому ацетонітрилі (0,75 %мас. H₂O, 1 мл) при 0 °С впродовж ½ години додавали базовий розчин H₅IO₆/CrO₃ (0,439 М розчин у вологому ацетонітрилі, 400 мкл). Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₀ClN₃O₃S: 560,2 (M+H⁺); спостерігали: 560,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
 15

Приклад 31. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (121).



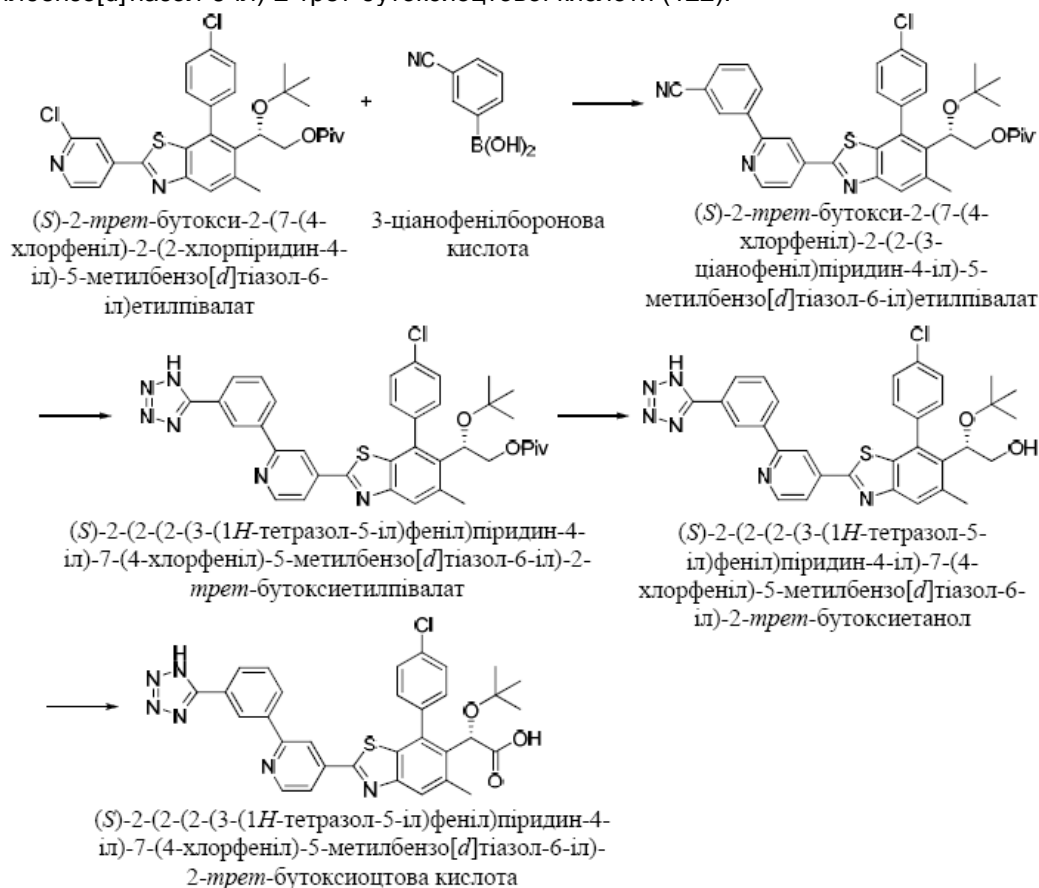
121

Одержання (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (12 мг, 0,022 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали карбонат цезію (11 мг, 0,033 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин та додавали йодметан (4,7 мг, 0,033 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та реакцію гасили водою. Видаляли леткі речовини та залишок розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням
 20 цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₀ClN₃O₃S: 548,17 (M+H⁺); спостерігали: 548,4 (M+H⁺).
 25
 30

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (4 мг, 0,0073 ммоль) у суміші ТГФ/CH₃OH (0,5 мл/0,5 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (37 мкл, 0,073

ммоль). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 2 год. та неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₂₈ClN₃O₃S: 534,16 (M+H⁺); спостерігали: 534,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,88 (d, J=1 Гц, 1H), 8,51 (d, J=1 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71-7,58 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 32. Одержання (S)-2-(2-(2-(3-(1H-тетразол-5-іл)феніл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти (122).



Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-ціанофеніл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат (19,7 мг, 0,034 ммоль), 3-ціанофенілборонову кислоту (6,1 мг, 0,041 ммоль), Pd(PPh₃)₄ та K₂CO₃ (14,3 мг, 0,103 ммоль) поміщали у пробірку для мікрохвильового реактору та пробірку вакуумували та три рази продували аргоном. До суміші додавали дегазований 1,4-діоксан (0,4 мл) та дегазовану воду (0,1 мл). Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 1,5 год., охолоджували, розводили етилацетатом, фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₇H₃₇ClN₃O₃S: 638,2 (M+H⁺); спостерігали: 637,9 (M+H⁺).

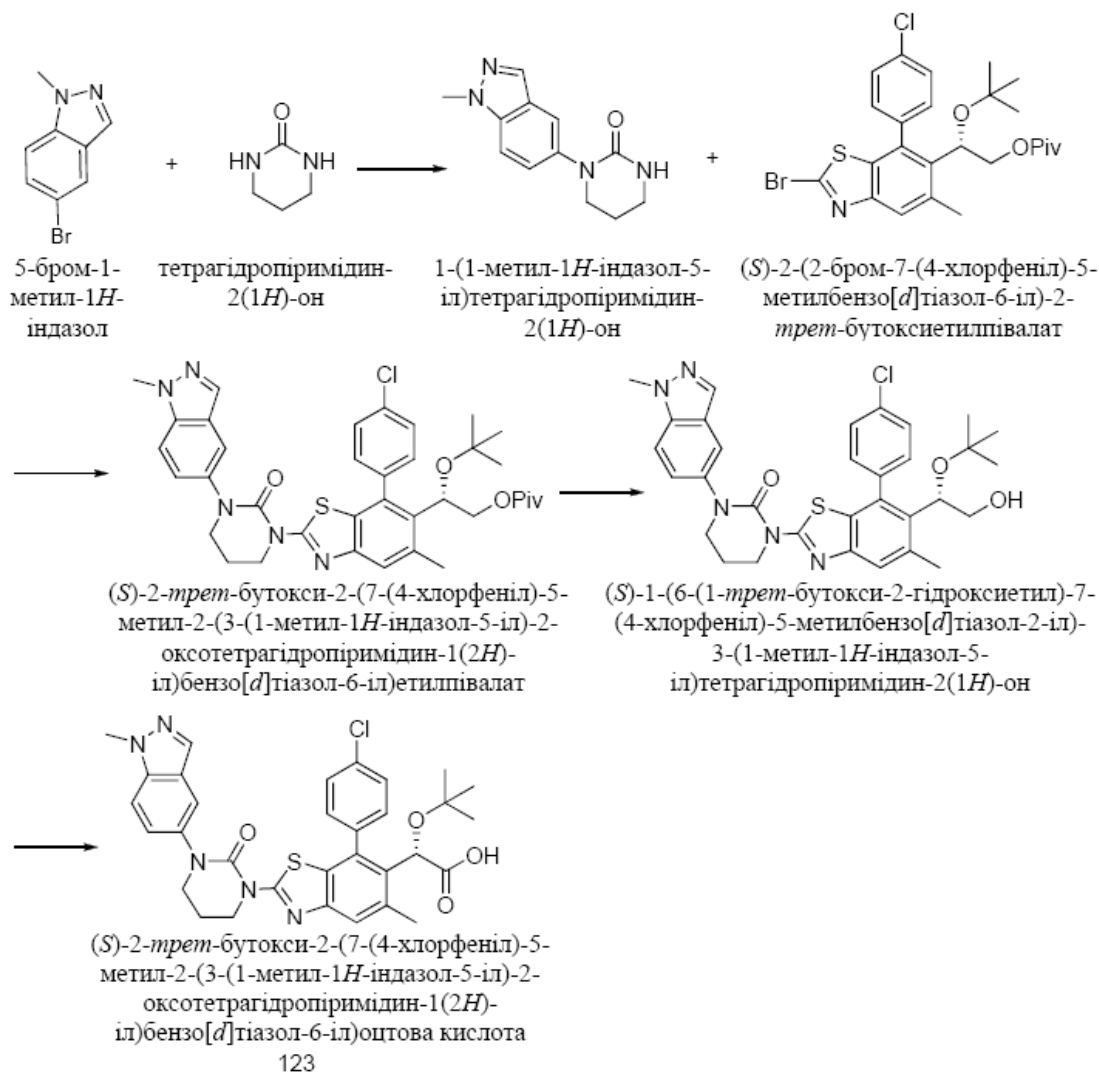
Одержання (S)-2-(2-(2-(3-(1H-тетразол-5-іл)феніл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіетилпівалату: до розчину (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-ціанофеніл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (17,2 мг, 0,027 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали хлорид амонію (7,2 мг, 0,135 ммоль) та азид натрію (9,4 мг, 0,144 ммоль). Реакційну суміш гріли при 120°C впродовж 6 год., а потім охолоджували. Неочищений продукт пропускали через шар силікагелю (сумішами гексани/етилацетат) для видалення ДМФА та солей, концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₇H₃₈ClN₆O₃S: 681,2 (M+H⁺); спостерігали: 680,9 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-(2-(2-(3-(1H-тетразол-5-іл)феніл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіетанолу: до розчину неочищеного (S)-2-(2-(2-(3-(1H-тетразол-5-іл)феніл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-

бутоксietiлпiвалату, отриманого на попереднiй стадiї, (приблизно 0,027 ммоль) у ТГФ (0,4 мл) та метанолi (0,4 мл) додавали NaOH (0,4 мл, 2 н. розчин). Реакцiйну сумiш грiли при 40°C впродовж 2 год. та охолоджували, реакцiю гасили розчином NH₄Cl (насиченим, вод.) та реакцiйну сумiш екстрагували етилацетатом. Об'єднанi органiчні шари сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₂H₃₀ClN₆O₂S: 597,2 (M+H⁺); спостерiгали: 597,0 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-(2-(2-(3-(1H-тетразол-5-їл)фенiл)пiридин-4-їл)-7-(4-хлорфенiл)-5-метилбензо[d]тiазол-6-їл)-2-трет-бутоксioцтової кiслоти: до розчину неочищеного (S)-2-(2-(2-(3-(1H-тетразол-5-їл)фенiл)пiридин-4-їл)-7-(4-хлорфенiл)-5-метилбензо[d]тiазол-6-їл)-2-трет-бутоксietанолу, отриманого на попереднiй стадiї, (приблизно 0,023 ммоль) у 25 % сумiші вода/ацетонiтрил (0,75 мл) при кiмнатнiй температурi послiдовно додавали базовий розчин CrO₃/H₅IO₆ (0,27 мл, 0,439 М розчин) та CrO₃ (3,5 мг, 0,035 ммоль). Реакцiйну сумiш перемiшували впродовж 2 год., фiльтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракцiї, що мiстять продукт, об'єднували та лiофiлізували з одержанням ТФК солi продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,84 (dd, J=5,2, 0,6 Гц, 1H), 8,80 – 8,77 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 – 8,31 (m, 1H), 8,19 – 8,14 (m, 1H), 8,01 (dd, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₂H₂₈ClN₆O₃S: 611,2 (M+H⁺); спостерiгали: 610,9 (M+H⁺).

Приклад 33. Одержання (S)-2-трет-бутоксi-2-(7-(4-хлорфенiл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-їндазол-5-їл)-2-оксотетрагiдропiримiдин-1(2H)-їл)бензо[d]тiазол-6-їл)оцтової кiслоти (123).



Одержання 1-(1-метил-1H-їндазол-5-їл)тетрагiдропiримiдин-2(1H)-ону: до розчину 5-бром-1-метил-1H-їндазолу (76 мг, 0,36 ммоль) у 1,4-дiоксанi (5 мл) додавали тетрагiдропiримiдин-2(1H)-он (Aldrich, 216 мг, 2,16 ммоль), а потiм Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,02 ммоль), 4,5-бiс(дифенiлфосфiно)-9,9-диметилксантен (31 мг, 0,06 ммоль) та карбонат цезiю (176 мг, 0,54 ммоль). Реакцiйну сумiш

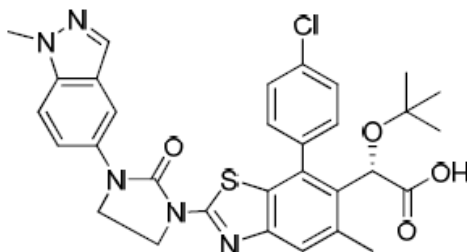
дегазували азотом та гріли при 100 °C впродовж 16 годин. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та фільтрували. У результаті концентрування та очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сумішами гексани/EtOAc) отримували 1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-он. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₁₂H₁₄N₄O: 231,2 (M+H⁺); спостерігали: 231,2 (M+H⁺).

Одержання ((S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: до розчину (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетилпівалату (27 мг, 0,05 ммоль) у 1,4-діоксані (1,5 мл) додавали 1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-он (23 мг, 0,1 ммоль), а потім Pd₂(dba)₃ (5 мг, 0,006 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (10 мг, 0,02 ммоль) та карбонат цезію (60 мг, 0,18 ммоль). Реакційну суміш дегазували азотом та гріли при 100 °C впродовж 16 годин. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та фільтрували. У результаті концентрування та очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сумішами гексани/EtOAc) отримували ((S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₇H₄₂ClN₅O₄S: 688,3 (M+H⁺); спостерігали: 688,4 (M+H⁺).

Одержання (S)-1-(6-(1-трет-бутоксид-2-гідроксиетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-ону: до розчину ((S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (20 мг) у суміші ТГФ/MeOH (1 мл/1 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (1 мл, 1 н., 1 ммоль). Суміш гріли при 50 °C впродовж 12 годин. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та фільтрували. У результаті концентрування отримували (S)-1-(6-(1-трет-бутоксид-2-гідроксиетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-он. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₂H₃₄ClN₅O₃S: 604,2 (M+H⁺); спостерігали: 604,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти. Базовий розчин періодна кислота/триоксид хрому готували у відповідності з міжнародною заявкою на патент 99/52850 шляхом розчинення періодної кислоти (11,4 г, 50,0 ммоль) та триоксиду хрому (23 мг, 1,2 мол. %) у вологому ацетонітрилі (0,75 % H₂O) до об'єму 114 мл. До розчину (S)-1-(6-(1-трет-бутоксид-2-гідроксиетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-ону (16 мг) у вологому ацетонітрилі (1,0 мл, 0,75 % H₂O) при 0 °C додавали базовий розчин (0,6 мл). У результаті фільтрування та очищення за допомогою обернено-фазової ВЕРХ отримували (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₂H₃₂ClN₅O₄S: 618,2 (M+H⁺); спостерігали: 618,3 (M+H⁺), 615,8 (M+H⁺); ¹H-ЯМР 400 МГц, (CD₃OD) δ 7,99 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,62-7,50 (m, 3 H), 7,50-7,47 (m, 3 H), 7,37 (m, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,40 (m, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,85 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,34 (m, 2 H), 0,94 (s, 9 H).

Приклад 34. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (124).



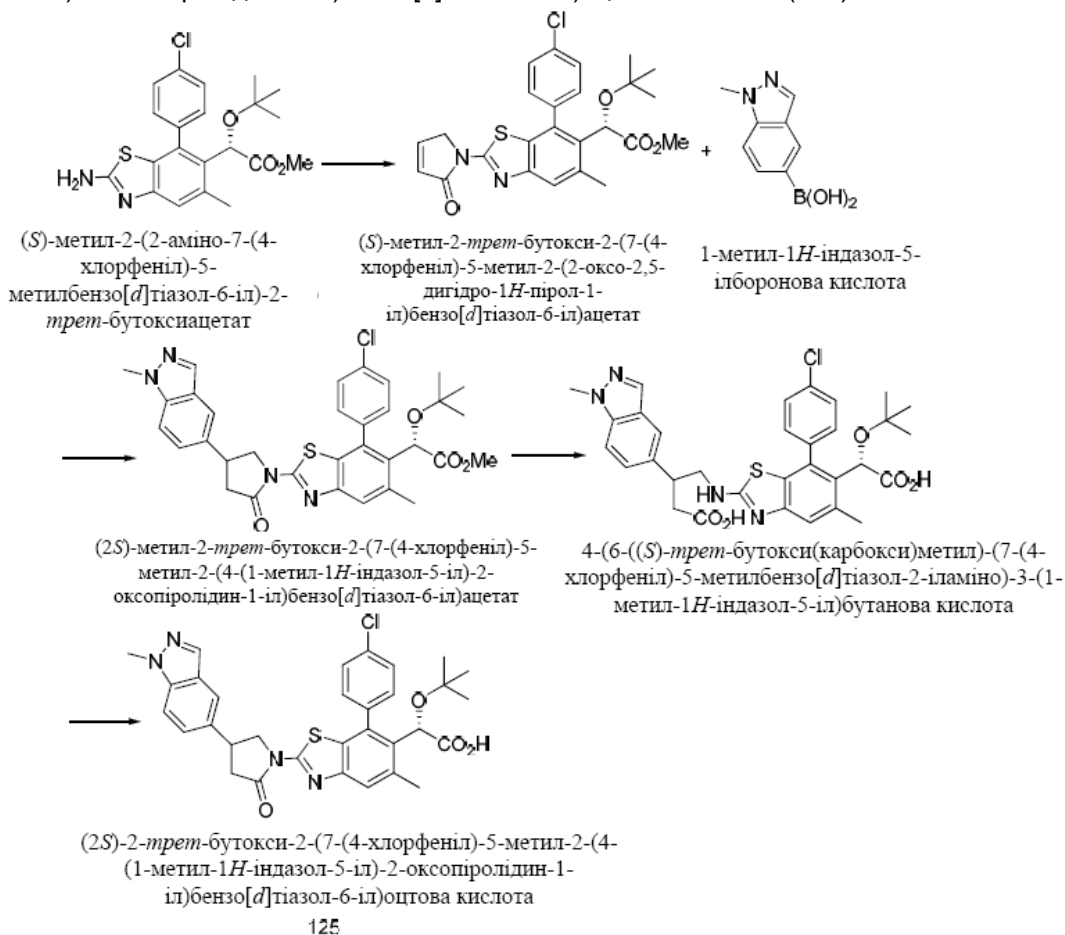
(S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота

124

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову

кислоту (1,3 мг) отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість тетрагідропіримідин-2(1H)-ону застосовували імідазолідин-2-он. РХМС (ECl⁺): розраховано для C₃₁H₃₀ClN₅O₄S: 604,2 (M+H⁺); спостерігали: 604,2 (M+H⁺); ¹H-ЯМР 400 МГц, (CD₃OD) δ 7,99 (s, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,60-7,48 (m, 5 H), 7,42 (m, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 4,22 (m, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,64 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H).

Приклад 35. Одержання (2S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-окспіролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (125).



10

Одержання (S)-метил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-(2-аміно-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутокс-ацетату (40 мг, 0,1 ммоль) у ацетонітрилі (1 мл) додавали 2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран (26 мкл, 0,2 ммоль), а потім соляну кислоту (0,2 н., 0,8 мл, 0,16 ммоль). Суміш перемішували впродовж 24 годин, розводили EtOAc та реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відділяли, промивали водою та сольовим розчином, сушили з сульфатом натрію та фільтрували. У результаті концентрування та очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сумішами гексани/EtOAc) отримували (S)-метил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат. РХМС (ECl⁺): розраховано для C₂₅H₂₅ClN₂O₄S: 485,1 (M+H⁺); спостерігали: 485,2 (M+H⁺).

15

20

Одержання (2S)-метил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-окспіролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (12 мг, 0,025 ммоль) у суміші 1,4-діоксан/вода (0,5 мл/50 мкл) додавали 1-метил-1H-індазол-5-ілборонову кислоту (8 мг, 0,050 ммоль), а потім димер хлор(1,5-циклооктадиен)родію(I) (1 мг), BINAP (2,2'-біс-(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін) (5 мг) та розчин карбонату калію (2 н., 6 мкл). Суміш продували аргонном та гріли при 80 °C впродовж 24 годин. Суміш розводили EtOAc, промивали водою та сольовим розчином, сушили з сульфатом натрію та фільтрували. У результаті концентрування та очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сумішами гексани/EtOAc) отримували (2S)-метил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-

25

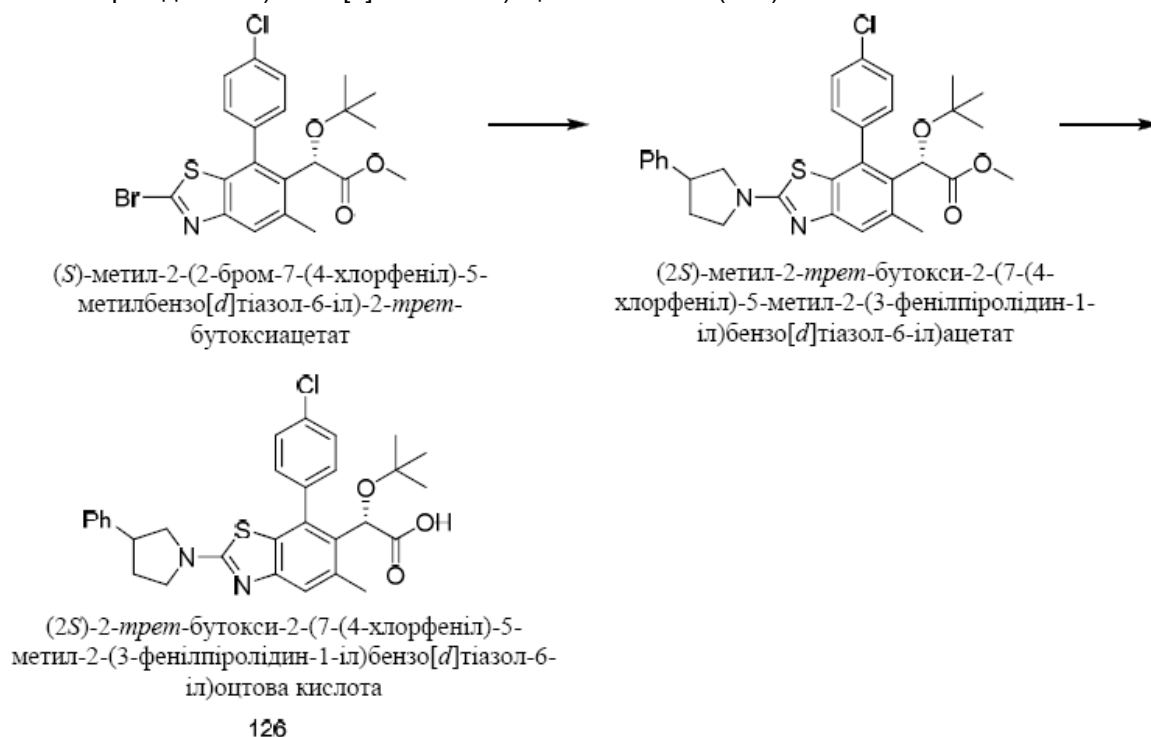
30

(4-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 617,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 617,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 4-(6-((S)-трет-бутоксикарбокси)метил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іламіно)-3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)бутанової кислоти: до розчину (2S)-метил-2-трет-бутоксикарбокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (5 мг) у суміші ТГФ/MeOH (0,5 мл/0,5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (1,0 н., 0,5 мл). Суміш перемішували при 25 °С впродовж 2 годин та гріли при 50 °С впродовж 16 годин. Суміш охолоджували та нейтралізували 0,1 н. розчином соляної кислоти до pH=5. Реакційну суміш ліофілізували та застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 621,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 621,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (2S)-2-трет-бутоксикарбокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину 4-(6-((S)-трет-бутоксикарбокси)метил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іламіно)-3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)бутанової кислоти у ДМФА (1 мл) додавали діізопропілетиламін (86 мл), а потім N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіімідгідрохлорид (19 мг). Суміш перемішували впродовж 2 годин та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням проміжної сполуки (6 мг). Проміжну сполуку розчиняли у піридині (1 мл) та додавали воду (1 мл) та гідрат 1-гідроксибензотриазолу (1 мг). Суміш гріли при 100 °С впродовж 48 годин. У результаті концентрування та очищення за допомогою обернено-фазової ВЕРХ отримували (2S)-2-трет-бутоксикарбокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 603,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 603,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР 400 МГц, (CD_3OD) δ 7,97 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,60-7,47 (m, 7 H), 5,22 (s, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,06 (m, 3 H), 4,0 (m, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 2,95 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H).

Приклад 36. Одержання (2S)-2-трет-бутоксикарбокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-феноксіпіролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (126).

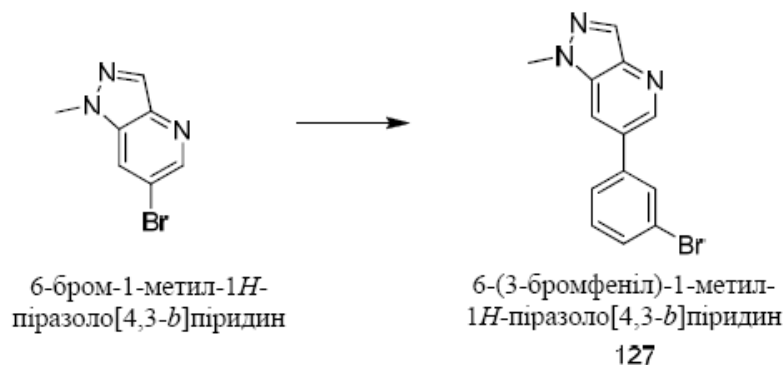


Одержання (2S)-метил 2-трет-бутоксикарбокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-фенілпіролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил 2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксикацетату (46,1 мг, 0,095 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали 3-фенілпіролідин (16,9 мг, 0,115 ммоль) та діетилпропіламін (24,8 мкл, 0,143 ммоль). Отриману реакційну суміш гріли при 50 °С впродовж 16 год., а потім випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (4 г колонка "Gold" ISCO; 0-60 % суміші EtOAc/гексани) з одержанням (2S)-метил-2-трет-бутоксикарбокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-фенілпіролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 548,2, 550,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 549,3, 551,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (2S)-2-трет-бутоксикарбокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-феноксіпіролідин-1-

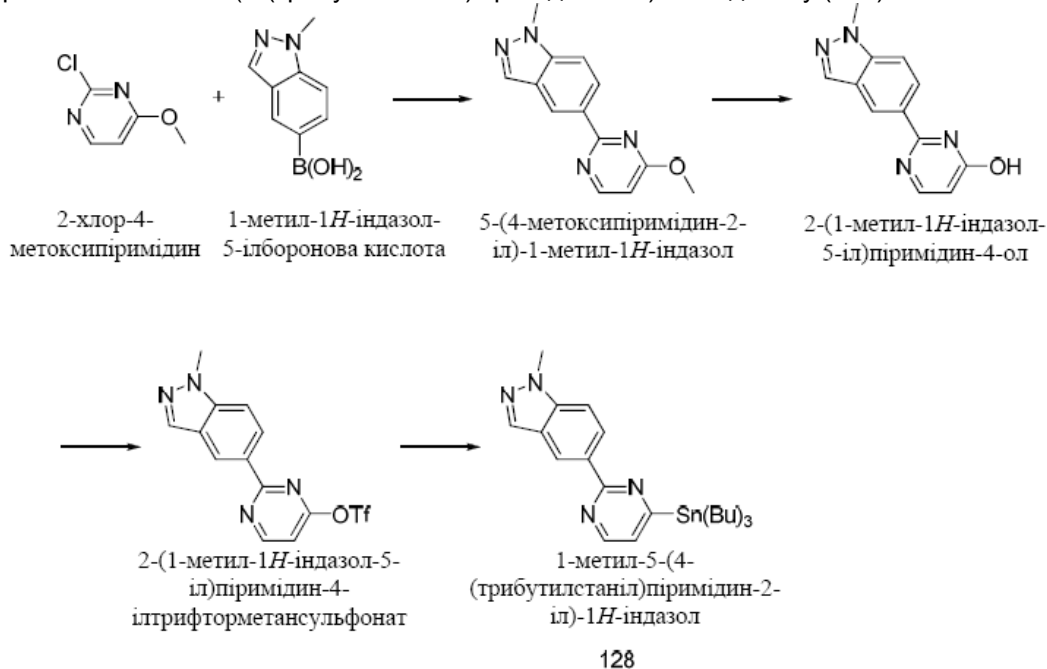
іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (2S)-метил 2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-фенілпіролідін-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (29,3 мг, 0,653 ммоль) у CH₃OH (1 мл) додавали NaOH (1 н., 1 мл, 1 ммоль) та отриману суміш гріли при 50 °C впродовж 10 год. Суміш підкисляли до pH 3 та випарювали до невеликого об'єму, залишок розподіляли між CH₂Cl₂ та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили, фільтрували та випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою ТШХ (50 % суміш EtOAc/гексани) з одержанням (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-феноксіпіролідін-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₂ClN₂O₃S: 534,2, 536,2 (M+H⁺); спостерігали: 535,2, 537,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 7,63 (dd, J=2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,49-7,52 (m, 3H), 7,30-7,34 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,94 (s, 9H).

Приклад 37. Одержання 6-(3-бромфеніл)-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину (127).



Одержання 6-(3-бромфеніл)-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину: до розчину 6-бром-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину (120 мг, 0,566 ммоль) та 3-бромфенілборонієвої кислоти (136 мг, 0,679 ммоль) у дегазованому 1,4-діоксані (6 мл) та воді (2 мл) додавали K₂CO₃ (391 мг, 2,83 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (32 мг, 0,028 ммоль). Реакційну суміш гріли при 90°C впродовж 1 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₃H₁₀BrN₃: 288,01 (M+H⁺); спостерігали: 288,2 (M+H⁺).

Приклад 38. Показовий спосіб синтез проміжних сполук станів, застосовуваних у Спосібі Н. Одержання 1-метил-5-(4-(трибутилстаніл)піримідин-2-іл)-1H-індазолу (128).



Одержання 5-(4-метоксипіримідин-2-іл)-1-метил-1H-індазолу: 2-хлор-4-метоксипіримідин (100,0 мг, 0,69 ммоль), 1-метил-1H-індазол-5-ілборонієву кислоту (133,9 мг, 0,76 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (79,9 мг, 0,069 ммоль) та K₂CO₃ (286,8 мг, 2,075 ммоль) вносили у пробірку для мікрохвильового реактора, пробірку вакуумували та три рази продували аргоном. До суміші

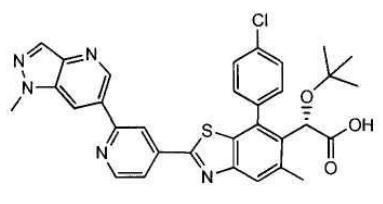
додавали дегазований толуол (2,5 мл) та ДМФА (0,28 мл). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 185°C впродовж 30 хвил., розводили етилацетатом, фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,56 (dd, $J=8,9$, 1,3 Гц, 1H), 8,52 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,12 (s, 3H). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$: 241,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 241,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

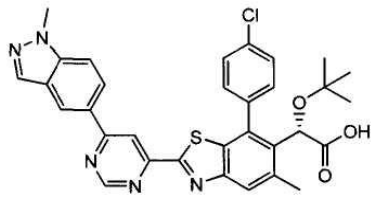
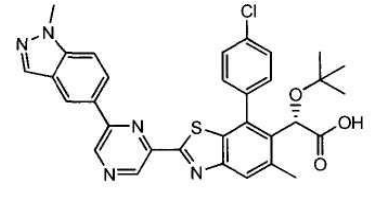
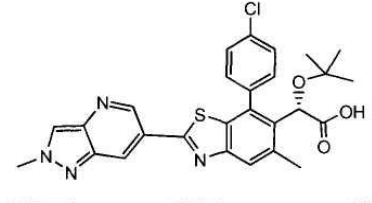
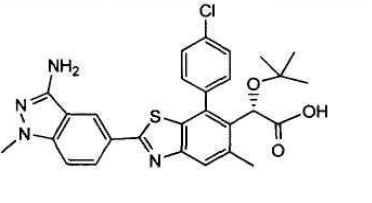
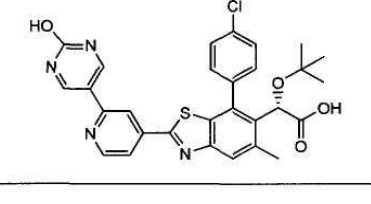
Одержання 2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піримідин-4-олу: 5-(4-метоксипіримідин-2-іл)-1-метил-1H-індазол (30,2 мг, 0,126 ммоль) суспендували у соляній кислоті (1,25 мл, 2 н. розчин), гріли при 85°C впродовж 14 год., охолоджували та нейтралізували, додаючи по краплям NaOH (2 н. розчин). Суміш шість разів екстрагували 1:1 сумішню хлороформ/ізопропанол, об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}$: 227,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 227,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

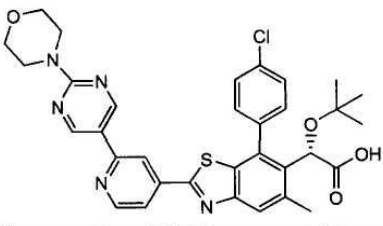
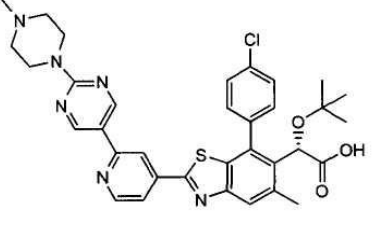
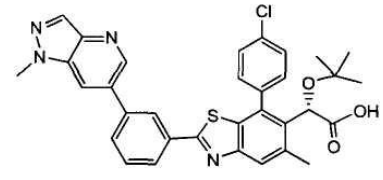
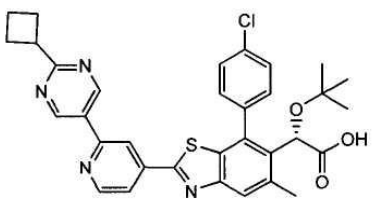
Одержання 2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піримідин-4-ілтрифторметансульфонату: до розчину неочищеного 2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піримідин-4-олу (41,5 мг, 0,183 ммоль) у ДХМ (2,0 мл) додавали триетиламін (0,15 мл, 1,101 ммоль), а потім ангідрид трифторметансульфонові кислоти (91,3 мкл, 0,550 ммоль) при -78°C. Реакційну суміш перемішували впродовж 16 год. та впродовж цього часу повільно нагрівали до кімнатної температури, а потім концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,92 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,49 (dd, $J=8,9$, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,13 (s, 3H). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 359,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 359,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

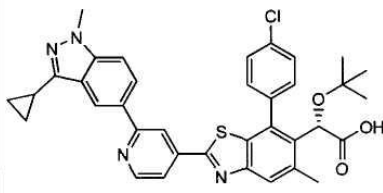
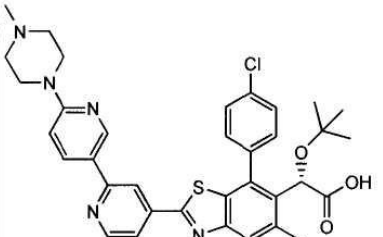
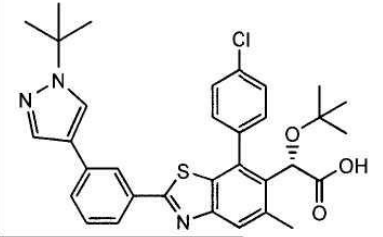
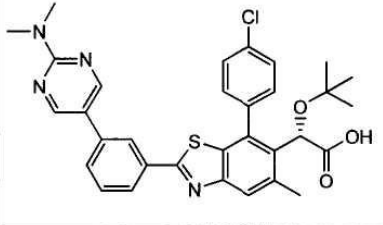
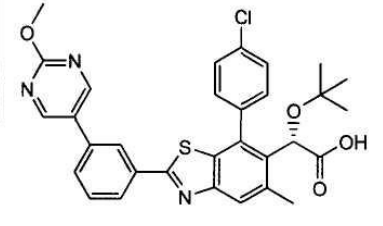
Одержання 1-метил-5-(4-(трибутилстаніл)піримідин-2-іл)-1H-індазолу: 2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піримідин-4-ілтрифторметансульфонат (43,4 мг, 0,121 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,0 мг, 0,006 ммоль) та хлорид літію (25,6 мг, 0,604 ммоль) вносили у пробірку для мікрохвильового реактора, пробірку вакуумували та три рази продували аргоном. До суміші додавали дегазований толуол (2,0 мл) та біс(трибутилолово) (61 мкл, 0,121 ммоль). Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 16 год. та охолоджували, реакцію гасили водою та реакційну суміш розводили етилацетатом. Водний шар виділяли та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{Sn}$: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 501,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

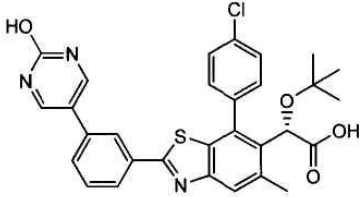
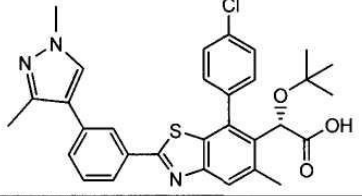
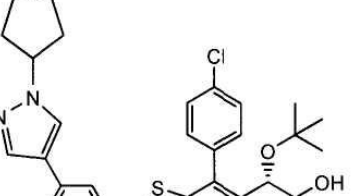
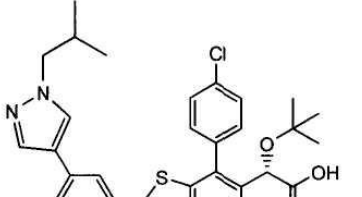
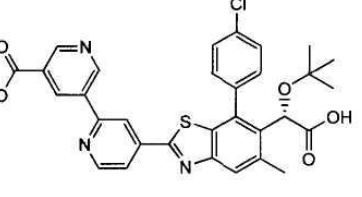
Приклад 39. Сполуки, приведені у таблиці нижче, отримували за допомогою описаного загального способу (Способу В (приклад 14), Способу С (приклад 15), Способу D (приклад 16), Способу E (приклад 17), Способу F (приклад 18), Способу G (приклад 19), Способу H (приклад 20), Способу I (приклад 21) або Способу J (приклад 22)).

Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	РХМС (ECI^+)	^1H -ЯМР
129		C	598,1	598,2	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,31 (s, 1H), 8,85-8,84 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,954 (m, 2H), 7,71-7,60 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,22 (d, $J=1$ Гц, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

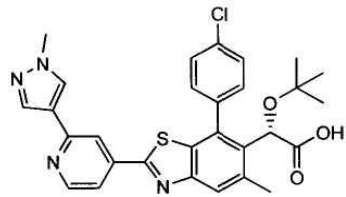
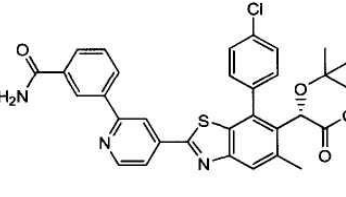
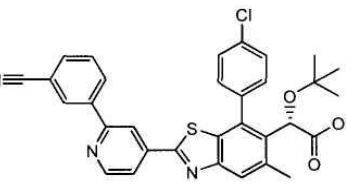
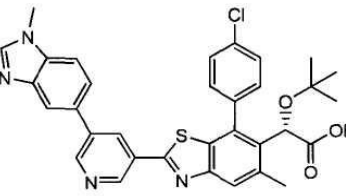
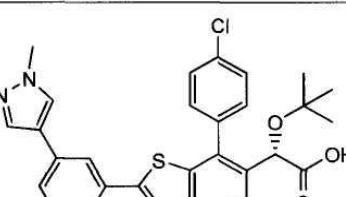
Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	PXMC (ECI ¹)	¹ H-ЯМР
130		H	598,1	597,9	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,19 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
131		H	598,1	598	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,37 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).
132		I	521	521,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,23 (d, J = 1 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
133		J	535,1	535,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,40 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,60-7,41 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
134		F	561,13	561,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,13 (bs, 2H), 8,72 (bs, 1H), 8,36 (bs, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,69-7,56 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	РХМС (ЕСІ')	¹ Н-ЯМР
135		F	630,29	630,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,03 (s, 2H), 8,71 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 3,92-3,89 (m, 4H), 3,78-3,75 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
136		F	643,22	643,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,10 (s, 2H), 8,72 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87-7,786 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 5,10-5,04 (m, 2H), 3,61-3,34 (m, 4H), 3,29-3,18 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
137		I	597,1	597,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,51-8,45 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,10-7,94 (m, 2H), 7,87 – 7,58 (m, 6H), 5,26 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
138		F	599,15	599,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,43 (s, 2H), 8,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 3,92-3,31 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,59-2,42 (m, 4H), 2,20-2,2,12 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

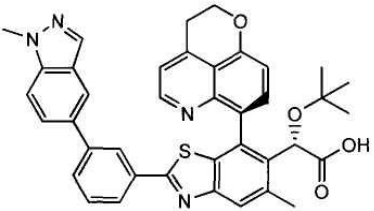
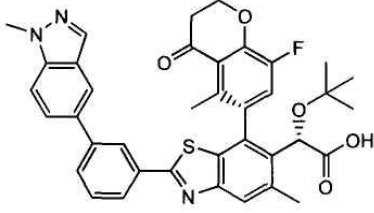
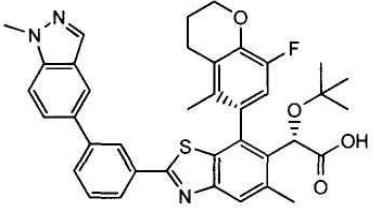
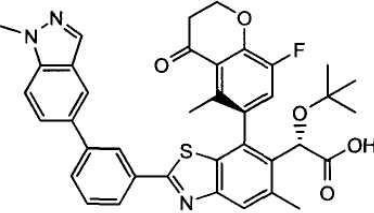
Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	РХМС (ЕСІ)	¹ Н-ЯМР
139		F	637,2	637,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,60 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 1H), 0,99-0,97 (m, 4H), 0,88 (s, 9H).
140		F	642,22	642,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,79 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 3H), 6,98 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,55-4,52 (m, 2H), 3,39-3,21 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 0,87 (s, 9H).
141		B	588,17	588,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,23-8,22 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,48-7,45 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,64 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).
142		D	587,14	587,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,57 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 4H), 5,16 (s, 1H), 3,14 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
143		D	574,1	574,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 0,89 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,63-7,58 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

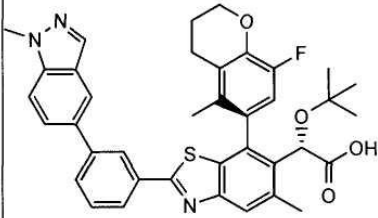
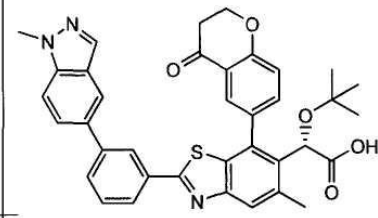
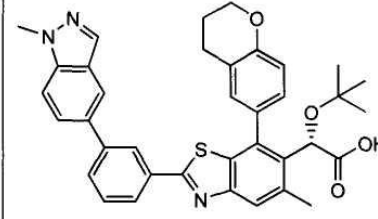
Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	РХМС (ЕСІ ⁺)	¹ H-ЯМР
144		D	560,07	560,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,65 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65-7,46 (m, 6H), 5,26 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 0,87 (s, 9H).
145		B	560,12	560,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,60-7,587 (m, 3H), 7,50-7,48 (m, 4H), 7,43-7,39 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).
146		B	600,18	600,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,73-7,7,67 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 3H), 7,50-7,46 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).
147		B	588,17	588,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,59-7,58 (m, 3H), 7,49-7,45 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,98 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 1H), 0,97 (s, 9H), 0,94 (d, J = 3,4 Гц, 6H).
148		C	588,08	588,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,49 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,14 – 9,10 (m, 1H), 8,86 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 5,1, 1,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	PXMC (EC ₁)	¹ H-ЯМР
149		C	587,1	587,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,49 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).
150		B	622,19	622,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83-7,28 (m, 13H), 5,38 (s, 2H), 5,25 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
151		B	574,14	574,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,73-7,59 (m, 5H), 7,50-7,46 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,54 (d, J = 3,2 Гц, 6H), 0,97 (s, 9H).
152		B	573,11	573,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,70-7,58 (m, 5H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
153		B	641,23	641,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,54 (d, J = 1 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 4H), 7,07 (d, J = 4,4 Гц), 5,26 (s, 1H), 4,0-4,50 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,3-3,15 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

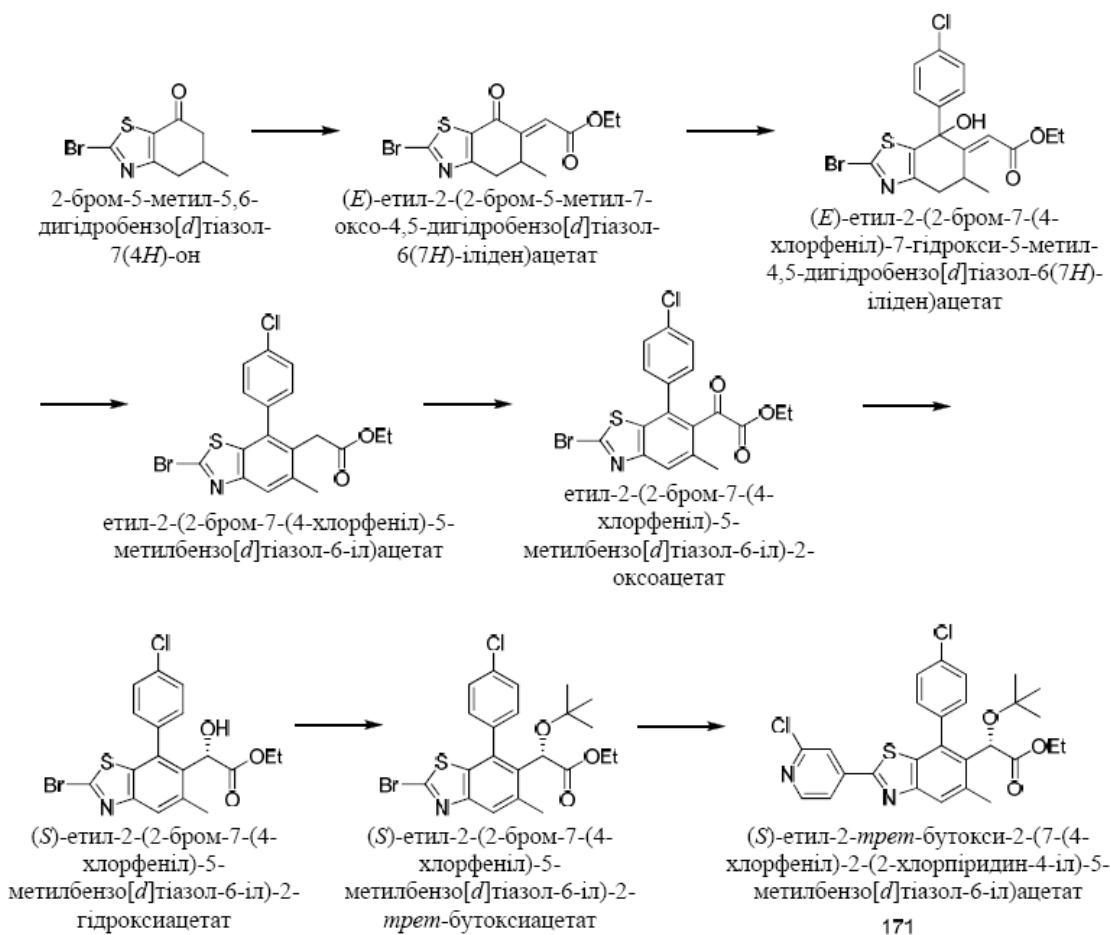
Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	PXMC (ECI ⁺)	¹ H-ЯМР
154		C	547,08	547,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,64 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
155		C	586,11	586,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,79 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,04 – 7,99 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
156		C	568,1	568,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,77 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,62 – 7,57 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
157			597,14	597,2, 599,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,48 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
158		B	546,09	546,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 5H), 7,50-7,48 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	РХМС (ЕСІ ⁺)	¹ Н-ЯМР
159		B	546,09	546,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69-7,854 (m, 7H), 6,47 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
160		B	573,11	573,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,21-8,16 (m, 3H), 7,99-7,85 (m, 2H), 7,79-7,67 (m, 3H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,10-7,07 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
161		B	573,11	573,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,63-8,60 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66-7,49 (m, 7H), 5,16 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).
162		G	560,09	560,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,22 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60-7,48 (m, 7H), 7,40-7,311 (m, 4H), 5,17 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 0,87 (s, 9H).
163		G	654,79	655,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,77 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,27-8,26 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,4 Гц, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,41 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,71-4,70 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,63 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 0,93 (s, 9H).

Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	РХМС (ЕСІ')	¹ Н-ЯМР
164		G	654,79	655,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,64 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,24-8,18 (m, 2H), 8,05-8,04 (m, 2H), 8,013-8,01 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,40 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,67-4,66 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,57-3,56 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 0,91 (s, 9H).
165		G	663,77	664,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,32 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,97-7,79 (m, 4H), 7,65-7,53 (m, 3H), 5,20 (s, 1H), 4,71 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).
166		G	649,78	650,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,32 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,97 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,85-7,79 (m, 3H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,78-2,69 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).
167		G	663,77	664,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,21 (s, 1H), 7,98-7,97 (m, 2H), 7,85 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,10 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,60 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,85 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

Номер сполуки	Структура	Спосіб	Вихідна MW	РХМС (ЕСІ ⁺)	¹ Н-ЯМР
168		G	649,78	650,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,31 (s, 1H), 8,08-8,07 (m, 2H), 7,95 (d, J = 4Гц), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,67-7,58 (m, 2H), 6,81 (d, J = 5,6Гц), 5,19 (s, 1H), 4,27 (t, J = 2,6Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,15-2,14 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).
169		G	631,75	632,2	¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD): δ 8,30 (s, 1H), 8,19-7,94 (m, 3H), 7,85-7,757 (m, 6H), 7,22-7,19 (m, 1H) 5,28 (s, 0,5H), 5,24 (s, 0,5H), 4,66-4,64 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).
170		G	617,77	618,2	¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD): δ 8,23 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,81-7,70 (m, 3H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,17-1,15 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,97 (M, 2H), 0,88 (s, 9H).

Приклад 40. Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (171).



Одержання (E)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-оксо-4,5-дигідробензо[d]тіазол-6(7H)-іліден)ацетату: у 3,0 л круглодонну колбу вносили 2-бром-5-метил-5,6-дигідробензо[d]тіазол-7(4H)-он (75,0 г, 305 ммоль, 1,00 екв.), безводний ТГФ (750 мл) та 50 %мас./об. розчин етилгіоксилату у толуолі (211 мл, 1,07 моль, 3,50 екв.). Отриманий розчин поміщали на водяну баню. Впродовж 1 хвилини безперервно додавали твердий трет-бутоксид літію (48,9 г, 610 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш закривали та перемішували впродовж 4,5 год. Дані ТШХ (20 % EtOAc/80 % гексани) свідчили про повне вичерпування 2-бром-5-метил-5,6-дигідробензо[d]тіазол-7(4H)-ону. Швидко додавали насичений водний розчин NH_4Cl (750 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 15 хвил. Додавали H_2O (250 мл). Основна кількість твердих речовин розчинялася. Впродовж 5 хвилин додавали 1,0 М водний розчин HCl (180 мл). Потім рН водного шару становила $\sim 3,5$. Органічну фазу об'єднували та водний шар екстрагували EtOAc (2 \times 375 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (500 мл), сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували до мінімального об'єму при температурі бані 50-60 $^\circ\text{C}$ та вакуумі 10 мм рт. ст. Додавали ДХМ (40 мл). Отриманий розчин під дією сили тяжіння переносили у картридж, завантажуваний твердою речовиною, Combiflash XL. У твердому картриджі послідовно розташовували колонки з 1,5 кг силікагелю Combiflash XL, урівноважені гексаном. Застосовували наступну послідовність градієнтного елюювання: [100 % гексан (5 об'ємів колонки, ізократичний) \rightarrow 10 % EtOAc/90 % гексан (10 об'ємів колонки, лінійний градієнт) \rightarrow 10 % EtOAc/90 % гексан (7 об'ємів колонки, ізократичний) \rightarrow 100 % EtOAc (8 об'ємів колонки, ізократичний)]. Фракції, що містять продукт, об'єднували, концентрували та сушили під глибоким вакуумом з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3\text{S}$: 330,0 та 332,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 330,0 та 332,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 3,23 (dd, $J=17,6$, 5,8 Гц, 1H), 3,07 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 1,33 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,23 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Одержання (E)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-7-гідрокси-5-метил-4,5-дигідробензо[d]тіазол-6(7H)-іліден)ацетату: у 3,0 л колбу, оснащену механічною мішалкою, крапельною лійкою та пристроєм підводу азоту, вносили (E)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-оксо-4,5-дигідробензо[d]тіазол-6(7H)-іліден)ацетат (24,1 г, 73 ммоль, 1,0 екв.), а потім розводили ТГФ (800 мл). До отриманого розчину додавали 0,6 М розчин $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (243 мл, 146 ммоль, 2,0 екв.), а потім реакційну суміш охолоджували до -65°C за допомогою бані з сумішшю ацетону з сухим льодом. Потім 1,0

М розчин броміду 4-хлорфенілмагнію (146 мл, 146 ммоль, 2,0 екв.) вносили у крапельну лійку та впродовж 25 хвилин повільно додавали до реакційної суміші. Дані ТШХ, отримані після завершення додавання, свідчили про повне вичерпування вихідної речовини (для ТШХ вихідної речовини у 20 % суміші EtOAc/гексан Rf=0,50; для ТШХ продукту у 20 % суміші EtOAc/гексан Rf=0,38), реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl (100 мл), а потім розводили EtOAc (1 л) та H₂O (1,5 л). Охолоджуючу баню убирали та суміш при перемішуванні нагрівали до кімнатної температури. Шари розділяли та водний екстракт промивали EtOAc (1 л). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували через тонкий шар силікагелю, елюючи EtOAc, а потім концентрували у вакуумі. Отриманий неочищений залишок хроматографували із застосуванням 330 г картриджа з нормальною фазою на основі силікагелю RediSep (суміш EtOAc/гексани, 5 %→15 %) на пристрої CombiFlash з одержанням цільового продукту. ТШХ (20 % суміш EtOAc/гексани) Rf=0,38; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,57 – 4,40 (m, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 2H), 3,03 (qd, J=16,6, 3,8 Гц, 2H), 2,61 (шир. s, 1H), 1,38 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,25 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Одержання етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: поліфосфору кислоту (ПФК) (140 г) та ТГФ (210 мл) нагрівали до 75 °C у 1 л прийомній колбі. Через крапельну лійку впродовж 2 хвил. додавали (Е)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-7-гідрокси-5-метил-4,5-дигідробензо[d]тіазол-6(7H)-іліден)ацетат (31,0 г, 70,0 ммоль) у ТГФ (70 мл). Лійку промивали ТГФ (20 мл). Реакційну суміш гріли при 80 °C впродовж 2,5 год. Після охолодження до кт суміш вливали у 1 М розчин K₂HPO₄ (1,5 л), а потім додавали EtOAc (700 мл). Шари розділяли та органічний шар промивали сольовим розчином (500 мл). Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту, який застосовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,81 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=8 Гц), 7,29 (d, 2H, J=8 Гц), 4,13 (q, 2H, J=7 Гц), 3,57 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, J=7 Гц).

Одержання етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-оксоацетату: до розчину етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (15,4 г, 36,4 ммоль) у ТГФ (146 мл) при -78 °C впродовж 5 хвилин додавали розчин KHMDS (гексаметилдисилазид калію) (1 М розчин у ТГФ, 43,6 ммоль, 43,6 мл). Через 30 хвилин додавали розчин 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридину (11,4 г, 43,6 ммоль) у ТГФ (29 мл). Через 1 год. додавали насичений розчин NH₄Cl (200 мл). Реакційну суміш нагрівали до кт. Шари розділяли та водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували, концентрували у вакуумі та застосовували без додаткового очищення.

До описаного вище залишку додавали CH₂Cl₂ (240 мл), а потім періодинан Десса-Мартіна (16,9 г, 40,0 ммоль). Через 2 год. додавали насичений розчин Na₂S₂O₃ (150 мл), насичений розчин NaHCO₃ (150 мл) та воду (100 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Шари розділяли та водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Додавали суміш гексани/EtOAc (9:1). Суміш фільтрували, тверді речовини додатково промивали сумішшю гексани/EtOAc (9:1) та фільтрат концентрували. Неочищену маслянисту рідину очищали за допомогою колонкової хроматографії (5 %-10 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=8 Гц), 7,28 (d, 2H, J=8 Гц), 3,91 (q, 2H, J=7 Гц), 2,52 (s, 3H), 1,08 (t, 3H, J=7 Гц).

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксіацетату:

Одержання каталізатору: у 25 мл колбу вносили димер дихлор(пентаметилциклопентадієніл)родію(III) (94 мг, 0,15 ммоль, 1,0 екв.) та ліганд N-((1S, 2S)-2-аміно-1,2-дифенілетил)-4-нітробензолсульфонамід (153 мг, 0,39 ммоль, 2,6 екв.) та колбу герметизували резиноюю мембраною. Колбу продували аргоном, а потім додавали ACH (1,5 мл) та NEt₃ (0,15 мл) та застосовували додаткову мембрану. Отриманий червоний розчин перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону впродовж часу від 45 хвилин до 6 годин з одержанням гетерогенної помаранчевої суспензії.

У 100 мл колбу вносили етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-оксоацетат (2,4 г, 5,5 ммоль, 1,0 екв.) та колбу герметизували резиноюю мембраною. Колбу продували аргоном, додавали ACH (11 мл) та NEt₃ (1,9 мл, 13,6 ммоль, 2,5 екв.) та перемішували. Розчин охолоджували до 0°C, а потім зі швидкістю, що забезпечує підтримання внутрішньої температури на рівні не вище 20°C, додавали HCO₂H (0,63 мл, 16,7 ммоль, 3,0 екв.). Після завершення додавання розчин повторно охолоджували до 0°C. Потім розчин продували аргоном за допомогою пористого блоку розподілення газу. До розчину при 0°C при перемішуванні додавали розчин каталізатору, описаного вище (0,5 мл, 0,05 екв.). Розчин перемішували при 0 °C з продуванням аргоном до повного вичерпування вихідної речовини,

визначуваної за допомогою ТШХ (10-18 год.). Реакцію гасили H_2O , а потім реакційну суміш розводили EtOAc та нагрівали до кімнатної температури. Шари розділяли та органічний екстракт повторно промивали H_2O . Потім органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували через тонкий шар силікагелю, елюючи EtOAc , та концентрували у вакуумі. Отриманий

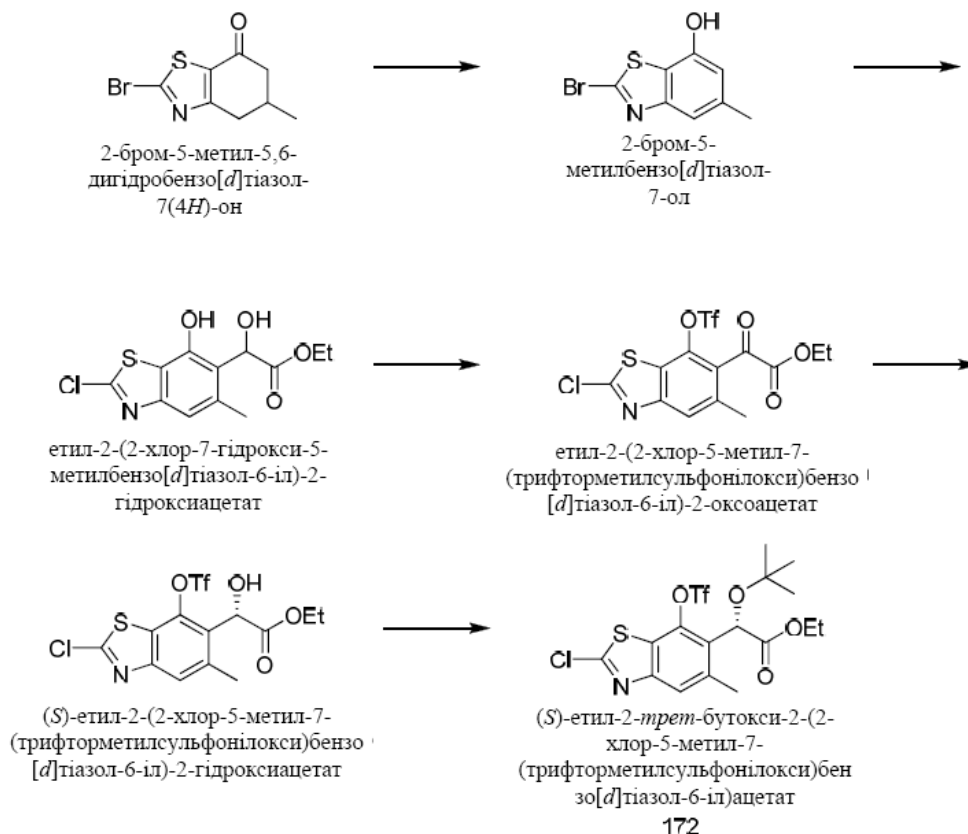
5 неочищений залишок хроматографували із застосуванням 80 г картриджа з нормальною фазою на основі силікагелю RediSep (суміш EtOAc /гексани, 5 %→20 %) на пристрої CombiFlash з одержанням цільового продукту. ТШХ (20 % суміш EtOAc /гексани) $R_f=0,27$; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 5,23 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,29 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 2,48 (d, $J=0,5$ Гц, 3H), 1,21 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

10 Альтернативний спосіб одержання (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату: розчин етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-оксоацетату (10,60 г, 25,0 ммоль) у PhMe (100 мл) охолоджували до -30 °C. Додавали каталізатор (R)-Me-CBS (1,39 г, 5,00 ммоль), а потім відразу дистильований катехолборан (4,00 мл, 37,5 ммоль). Через 1,2 год. додавали ще каталізатору (R)-Me-CBS (1,39 г, 5,00 ммоль). Ще через 1 год. додавали ще каталізатору (R)-Me-CBS (700 мг, 2,50 ммоль). Через 30 хвил. реакцію гасили EtOAc (30 мл). Додавали насичений водний розчин NaHCO_3 (50 мл), реакційну суміш нагрівали до 23 °C та перемішували впродовж додаткових 30 хвил. Органічну фазу об'єднували, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (1x), сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Додавали бензол та отриманий розчин очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_3\text{S}$: 440,0, 442,0 та 440,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 440,2, 442,1 та 444,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,31 – 4,12 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,23 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату: суспензію (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату (7,20 г, 16,9 ммоль) у чистому t-BuOAc (100 мл) охолоджували до 0 °C на льодяній бані. Впродовж 5 хвил. по краплям додавали 70 %мас./об. водний розчин HClO_4 (293 мкл, 3,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 23 °C, а потім перемішували впродовж 2,3 год. Реакційну суміш переносили у крапельну ліжку. Реакційну суміш впродовж 30 хвил. додавали до насиченого водного розчину NaHCO_3 (400 мл) при 23 °C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували впродовж додаткових 15 хвил. Отриману реакційну суміш екстрагували EtOAc (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишились незначні кількості t-BuOAc. Додавали гексан (200 мл) та суспензію повторно концентрували. Отриманий залишок (по суті, що не містить t-BuOAc) обробляли бензолом та завантажували в 330 г колонку "gold" ISCO. Застосовували наступну послідовність градієнтного елювання: [100 % гексан (5 об'ємів колонки, ізократичний) → 10 % EtOAc /90 % гексан (5 об'ємів колонки, лінійний градієнт → 10 % EtOAc /90 % гексан (5 об'ємів колонки, ізократичний (елювання (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату)) → 100 % EtOAc (10 об'ємів колонки, ізократичний (елювання непрореагованого (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату))]. Фракції, що містять продукт, об'єднували, концентрували та разом випарювали з Et_2O (100 мл) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_3\text{S}$: 496,0, 498,0 та 500,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 496,2, 498,2 та 500,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, $J=7$ Гц), 0,96 (s, 9H).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (858 мг, 1,733 ммоль) та 2-хлорпіридин-4-боронової кислоти (327 мг, 2,080 ммоль) у діоксані (14,6 мл) додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (160 мг, 0,139 ммоль) та 2 н. розчин K_2CO_3 (3,6 мл, 7,280 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N_2 , а потім гріли при 90 °C впродовж 6 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc , екстрагували H_2O та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-100 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+) (m/z): [$\text{M}+\text{H}^+$] розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 529,1; спостерігали: 529,2.

Приклад 41. Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(2-хлор-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (172).



Одержання 2-бром-5-метилбензо[*d*]тіазол-7-олу: до розчину 2-бром-5-метил-5,6-дигідробензо[*d*]тіазол-7(4*H*)-ону (17,5 г, 71,24 ммоль) у оцтовій кислоті (142 мл) при 80 °С впродовж 30 хвилин по краплям додавали бром (3,30 мл, 64,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. при 80 °С, охолоджували до кімнатної температури та отримані тверді речовини об'єднували за допомогою фільтрування. Фільтрат розподіляли між дихлорметаном та насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли у дихлорметані (250 мл) та впродовж 2,5 год. по краплям додавали до розчину 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (19,5 мл, 130 ммоль) у дихлорметані (1,5 л) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин, реакцію гасили 1 н. розчином HCl та реакційну суміш перемішували впродовж 5 хвилин. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. У результаті очищення за допомогою CombiFlash (220 г, 5-40 % сумішами EtOAc/гексани) отримували неочищений продукт. У результаті перекристалізації з гарячої суміші EtOAc/гексани отримували чистий продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,42 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).

Одержання етил-2-(2-хлор-7-гідрокси-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату: до суміші 2-бром-5-метилбензо[*d*]тіазол-7-олу (2,48 г, 10,16 ммоль) у дихлорметані (100 мл) при 0 °С додавали триетиламін (1,42 мл, 10,16 ммоль) з одержанням прозорого розчину. Повільно додавали хлорид титану (IV) (1,0 М в CH₂Cl₂, 10,67 мл, 10,67 ммоль) з одержанням помаранчевої реакційної суміші, яку перемішували впродовж 30 хвилин. Впродовж 2 хвилин додавали розчин колотого етилглюксалату (1,04 г, 10,16 ммоль) у CH₂Cl₂ (1 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. Реакцію гасили сегнетовою сіллю та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год., розводили CH₂Cl₂ та водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2х). Об'єднаний органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. У результаті очищення за допомогою CombiFlash (40 г, 0-30 % сумішами EtOAc/гексани) отримували продукт з домішкою етил-2-(2-бром-7-гідрокси-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату. PXMC (ECI⁺): розраховано для C₁₂H₁₃ClNO₃S: 302,8 (M+H⁺); спостерігали: 302,1 (M+H⁺).

Одержання етил-2-(2-хлор-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-оксоацетату: до розчину етил-2-(2-хлор-7-гідрокси-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату (1,006 г, 3,33 ммоль) у CH₂Cl₂ (33 мл) при -78 °С додавали 2,6-лутидин (0,846 мл, 7,33 ммоль).

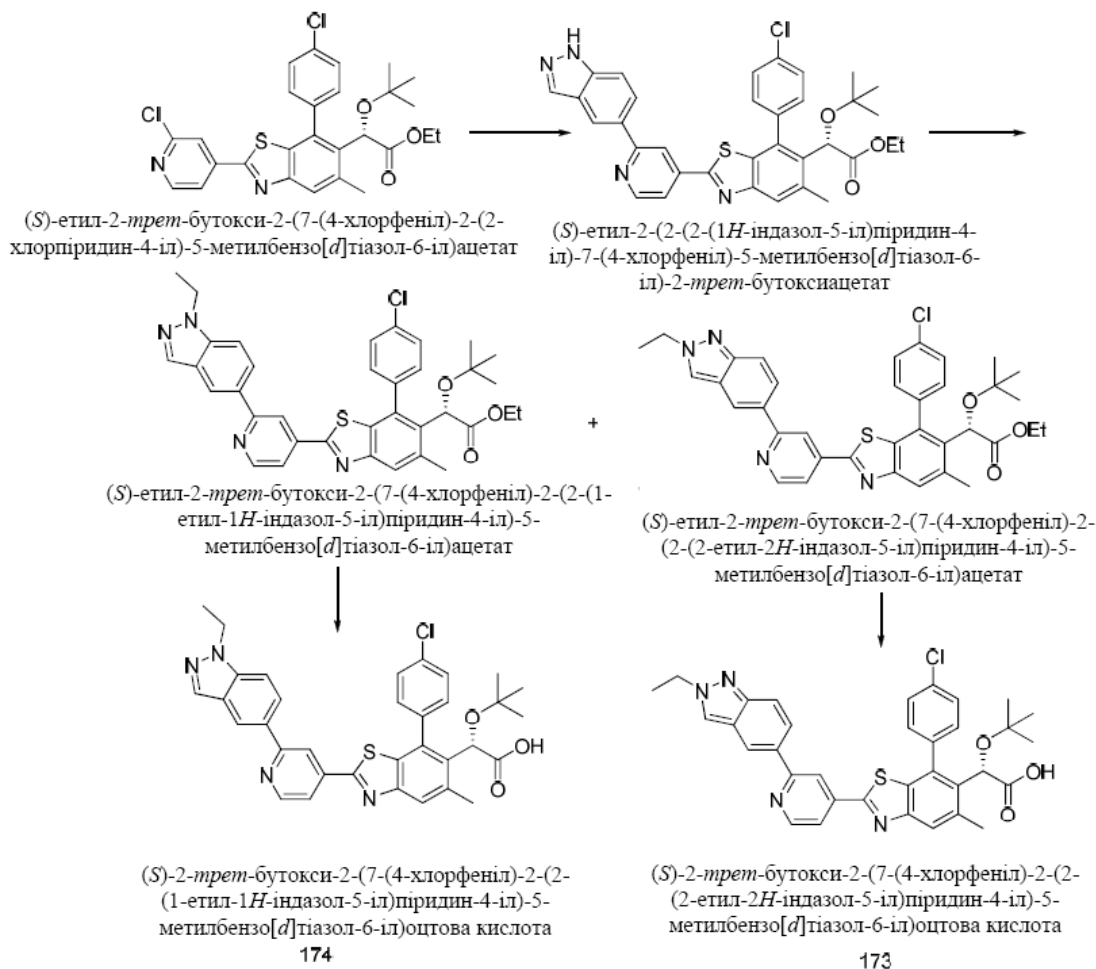
Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год., а потім впродовж 15 хвилин додавали ангідрид трифторметансульфонової кислоти (0,616 мл, 3,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год., а потім додавали ще ангідриду трифторметансульфонової кислоти (0,062 мл, 3,66 ммоль) та реакцію продовжували протягом 30 хвилин. Реакцію гасили сольовим розчином, реакційну суміш перемішували впродовж 5 хвилин, розводили CH_2Cl_2 , промивали сумішшю 1 н. розчин HCl /сольовий розчин. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Описаний вище залишок розчиняли у CH_2Cl_2 (33 мл), охолоджували до 0°C та порціями додавали перйодинан Десса-Мартіна (2,54 г, 5,99 ммоль). Після перемішування впродовж 2 год. додавали ще перйодинану Десса-Мартіна (0,25 г, 5,99 ммоль). Через 1 год. реакцію гасили розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш розводили CH_2Cl_2 , промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-20 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням продукту з домішкою етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-оксоацетату. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 4,42 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,40 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Одержання (S)-етил-2-(2-хлор-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату: до розчину етил-2-(2-хлор-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-оксоацетату (0,6621 г, 1,53 ммоль) та (R)-2-метил-ЦБС-оксазаборолідину (0,098 г, 0,35 ммоль) у толуолі (6 мл) впродовж 15 хвилин додавали розчин дистильованого катехолборану (0,254 г, 2,39 ммоль) у толуолі (1 мл), а потім перемішували впродовж додаткових 45 хвилин. Реакцію гасили насиченим розчином карбонату натрію та перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Продукт екстрагували EtOAc , органічний шар промивали насиченим розчином карбонату натрію (3x) та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-25 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням продукту з домішкою (S)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{NO}_6\text{S}_2$: 434,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 433,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(2-хлор-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-хлор-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату (0,5691 г, 1,31 ммоль) у трет-бутилацетаті (65 мл) додавали 70 % розчин перхлорної кислоти (65 мкл, 1,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 год., реакцію гасили твердим бікарбонатом натрію. Обережно додавали насичений розчин бікарбонату натрію до лужного pH та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-15 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням продукту з домішкою (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,4 – 4,1 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,16 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 42. Спосіб К: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-етил-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (173) та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (174).



Одержання (S)-етил-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетату: (S)-етил-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5'-метокси-2,3'-біпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату у способі С. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату та (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-етил-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетату (32 мг, 0,052 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали Cs_2CO_3 (34 мг, 0,104 ммоль) та йодетан (5 мкл, 0,062 ммоль). Реакцію проводили при кімнатній температурі. Після завершення реакції реакційну суміш промивали водою та екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 639,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 639,4 ($\text{M}+\text{H}^+$);

також виділяли (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-етил-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 639,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 639,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 611,2.

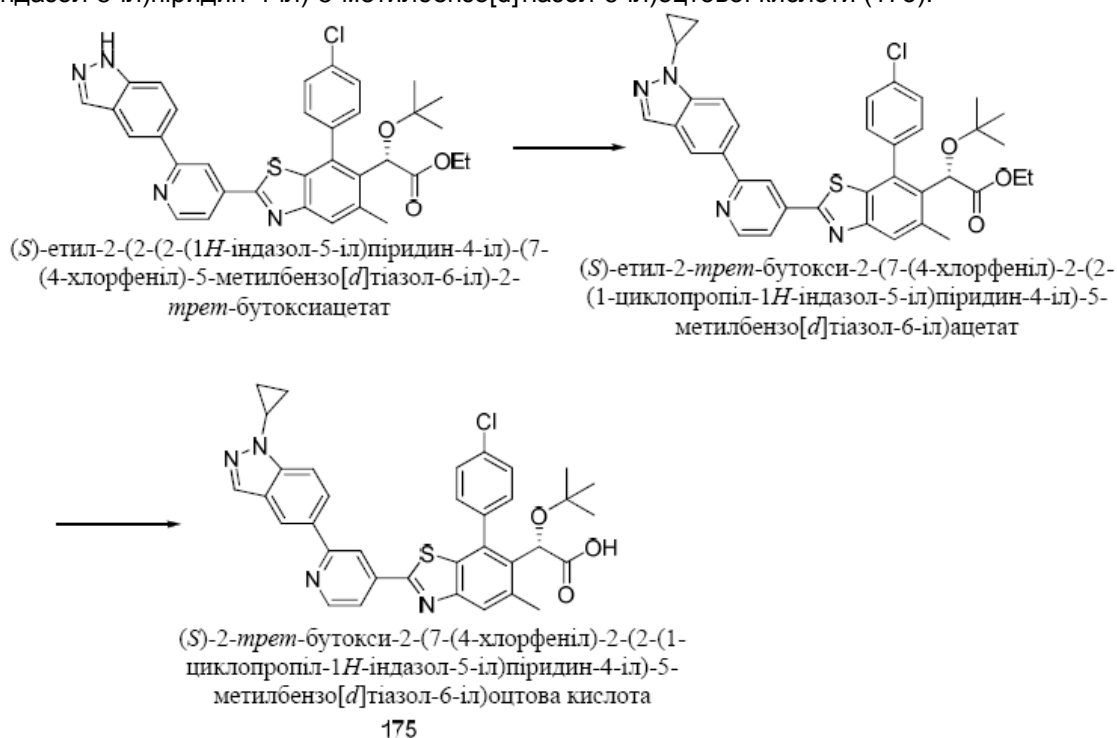
^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,74 (s, 2,6 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 2H), 2,63

(s, 3H), 1,50 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,98 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-етил-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-етил-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₃₁ClN₄O₃S: 611,2 (M+H⁺); спостерігали: 611,2.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,70 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,41-8,40 (m, 2H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,53-4,50 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,62 (t, J=6,8 Гц, 3H), 0,97 (s, 9H).

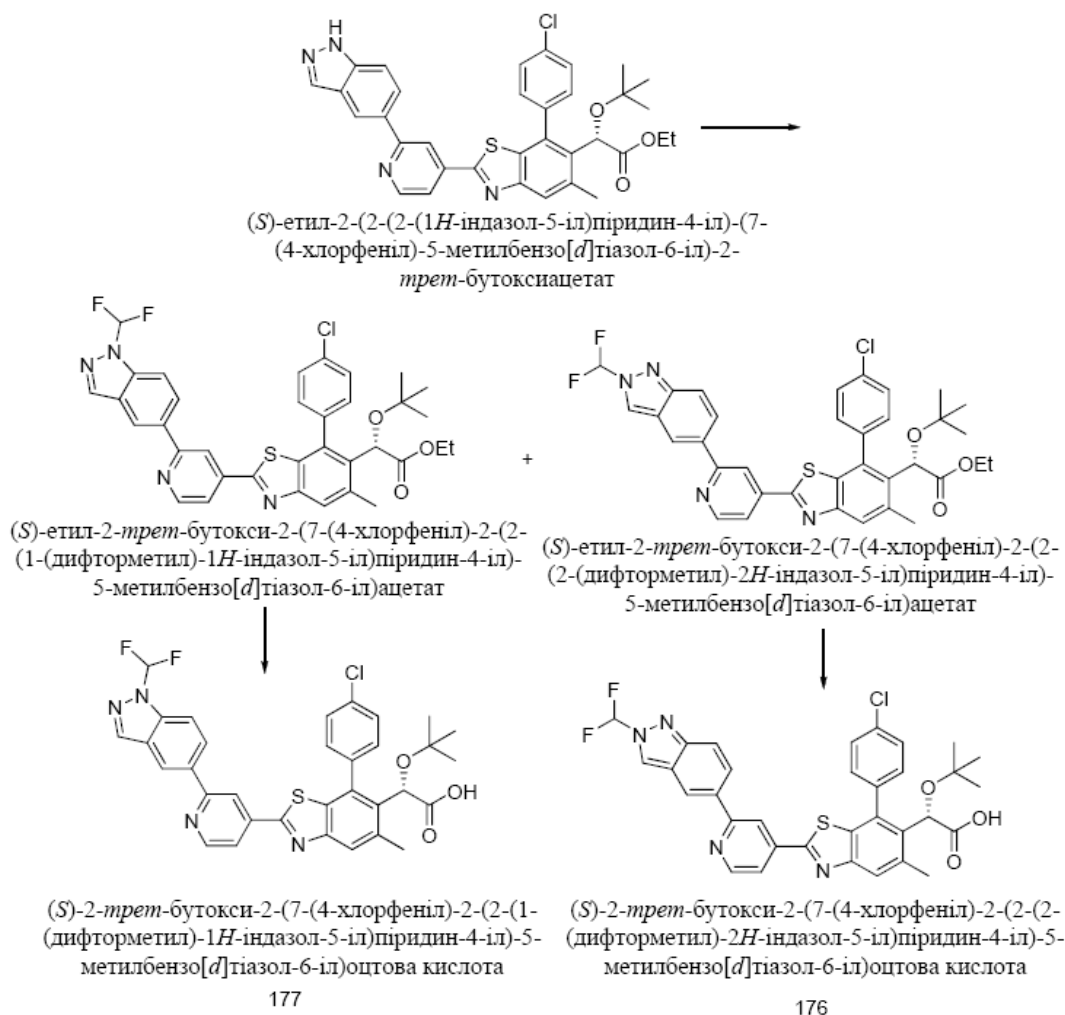
Приклад 43. Спосіб L: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-циклопропіл-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (175).



Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-циклопропіл-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (30 мг, 0,049 ммоль) у дихлорпентані (1 мл) додавали Cu(OAc)₂ (9 мг, 0,049 ммоль), 2,2'-дипіридил (7,7 мг, 0,049 ммоль), циклопропілборонову кислоту (8,4 мг, 0,1 ммоль) та Na₂CO₃ (10,4 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш гріли при 70 °C впродовж 3 годин на повітрі. Реакційну суміш промивали водою та екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₇H₃₅ClN₄O₃S: 651,2 (M+H⁺); спостерігали: 651,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-циклопропіл-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-циклопропіл-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₃₁ClN₄O₃S: 623,2 (M+H⁺); спостерігали: 623,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,73 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,61-7,60 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,23-1,20 (m, 4H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 44. Спосіб M: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-(дифторметил)-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (176) та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-(дифторметил)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (177).



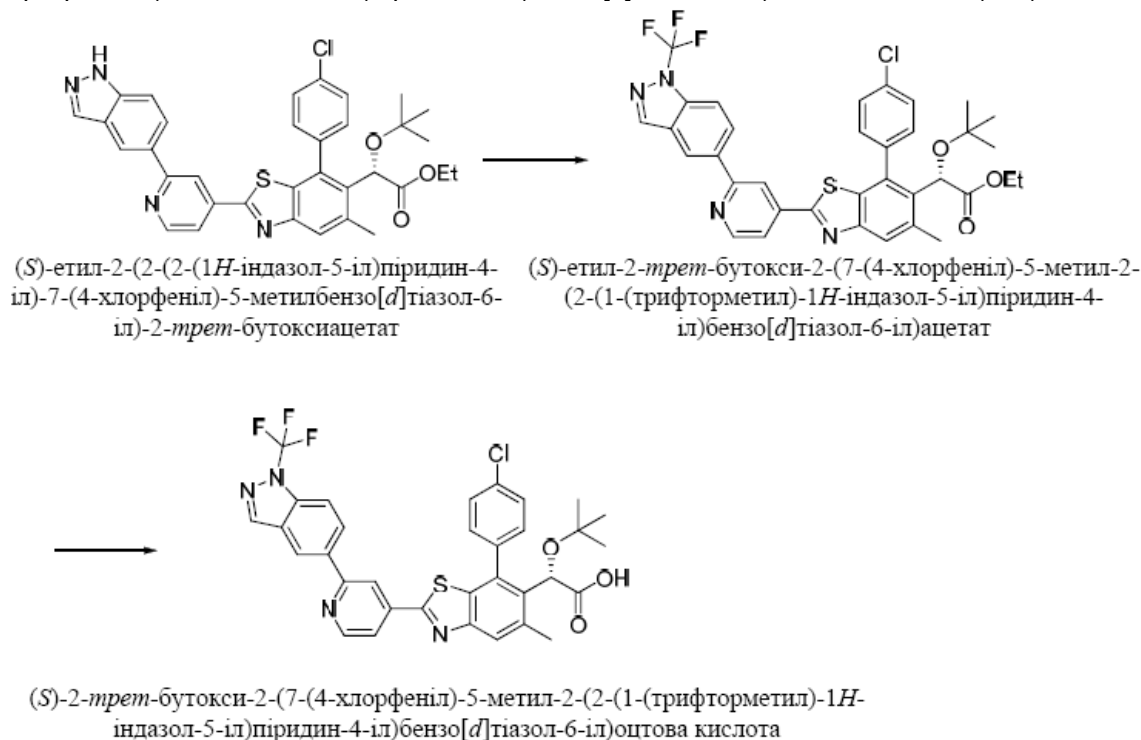
Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-(дифторметил)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (20 мг, 0,0327 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали Cs_2CO_3 (53 мг, 0,163 ммоль) та метил-2-хлор-2,2-дифторацетат (4 мкл, 0,039 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60 °C впродовж ночі. Потім додавали ще метил-2-хлор-2,2-дифторацетату (6 мкл, 0,058 ммоль) та гріли при 60 °C впродовж 1 дня. Реакційну суміш промивали водою та екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-(дифторметил)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 661,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 661,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); та (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-(дифторметил)-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 661,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 661,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-(дифторметил)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1-(дифторметил)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 633,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 633,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,77 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,96-7,60 (m, 8H), 5,28 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). ^{19}F -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : -97,70 (dm $J=27,8$ Гц, 2F).

Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-(дифторметил)-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-(дифторметил)-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 633,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 633,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,77 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,96-7,60 (m, 8H), 5,28 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). ^{19}F -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : -97,70 (dm $J=27,8$ Гц, 2F).

іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 633,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 633,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,83 (s, 1H), 8,76 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08-7,84 (m, 5H), 7,71-7,60 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). ^{19}F -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : -97,17 (d, $J=31,6$ Гц, 2F).

Приклад 45. Спосіб N: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-(трифторметил)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (178).

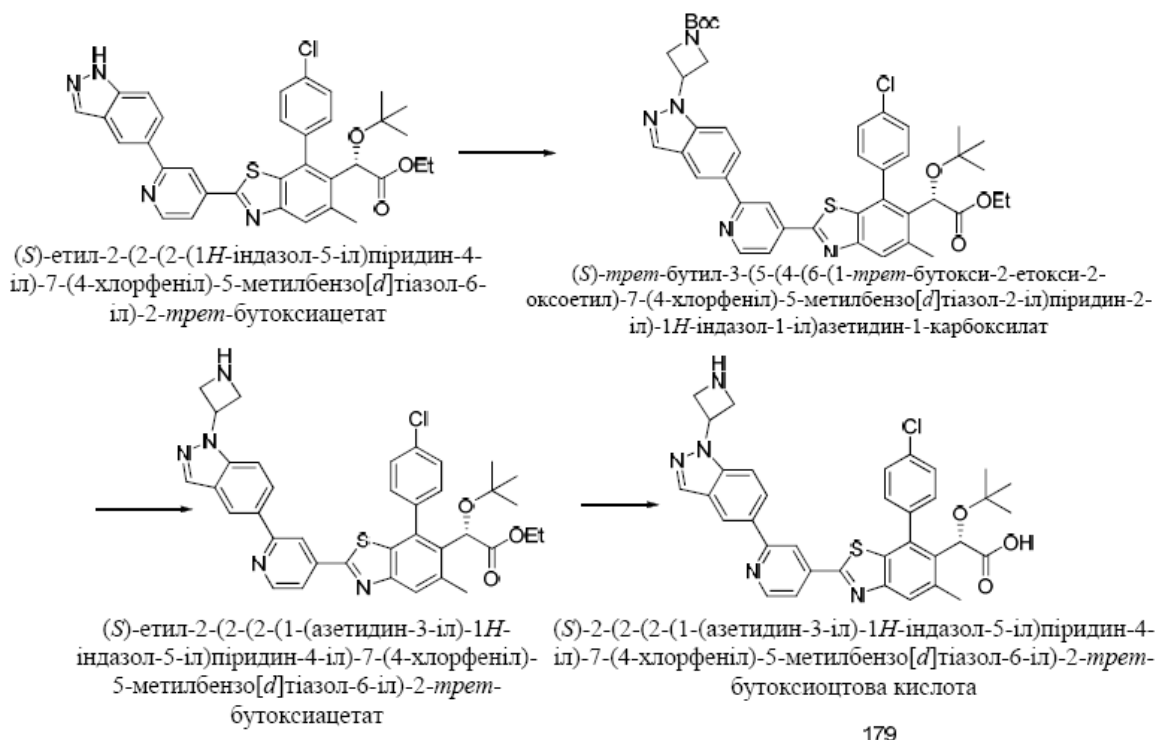


178

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-(трифторметил)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (40 мг, 0,065 ммоль) у CS_2 (1,5 мл) додавали 1-трифторметил-3,3-диметил-1,2-бензидоксол (64 мг, 0,195 ммоль) та біс(трифторметан)сульфонід (27 мг, 0,0975 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60 °C у герметичній пробірці для мікрохвильового реактора впродовж 1 дня. Реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагували EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 679,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 679,2.

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-(трифторметил)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-(трифторметил)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 651,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 651,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,96 (s, 1H), 8,77 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,85-7,65 (m, 2H), 7,61 (s, 3H), 5,28 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). ^{19}F -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : -62,05 (s, 3F).

Приклад 46. Спосіб O: Одержання (S)-2-(2-(2-(1-(азетидин-3-іл)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти (179).



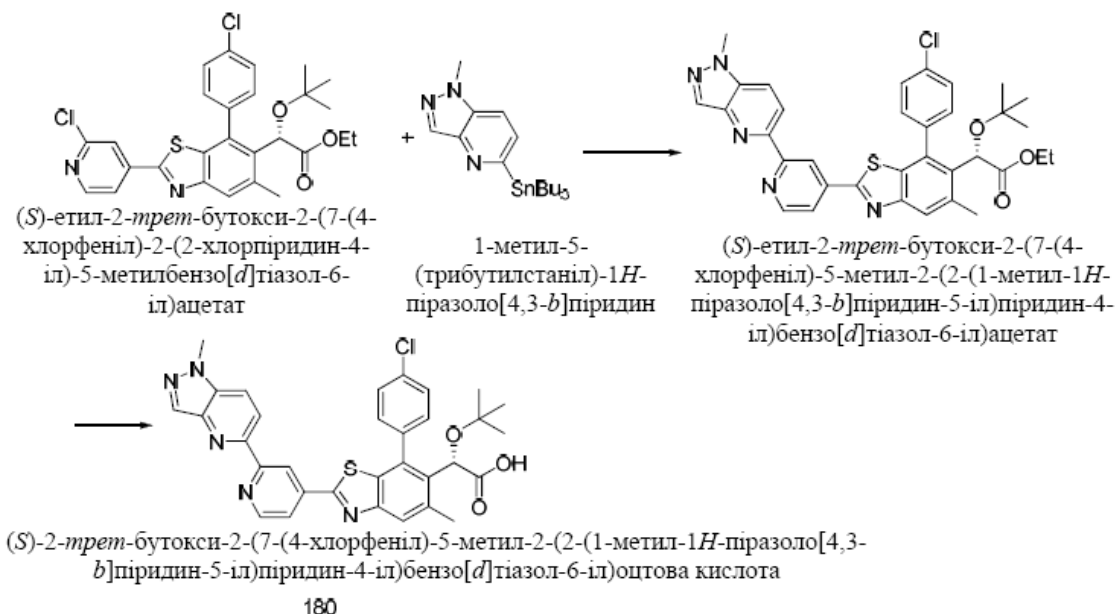
179

Одержання (S)-трет-бутил-3-(5-(4-(6-(1-трет-бутоксі-2-етокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піридин-2-іл)-1H-індазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату: до розчину (S)-етил-2-(2-(2-(1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (110 мг, 0,18 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали Cs_2CO_3 (117 мг, 0,36 ммоль) та 1-Вос-3-йодазетидин (76 мг, 0,27 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60 °C впродовж ночі. Реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагували EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-60 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 766,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 766,3.

Одержання (S)-етил-2-(2-(2-(1-(азетидин-3-іл)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату: до розчину (S)-трет-бутил-3-(5-(4-(6-(1-трет-бутоксі-2-етокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піридин-2-іл)-1H-індазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (54 мг, 0,070 ммоль) у ізопропанолі (3 мл) додавали HCl у діоксані (3 мл, 4 н. розчин у діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Після завершення реакції реакційну суміш розводили EtOAc , промивали насиченим розчином NaHCO_3 та повторно екстрагували EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 666,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 666,3.

Одержання (S)-2-(2-(2-(1-(азетидин-3-іл)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти: (S)-2-(2-(2-(1-(азетидин-3-іл)-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 638,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 638,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,75 (d, $J=2,6$ Гц), 8,50 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 5,92-5,88 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,67 (d, $J=3,8$ Гц, 4H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

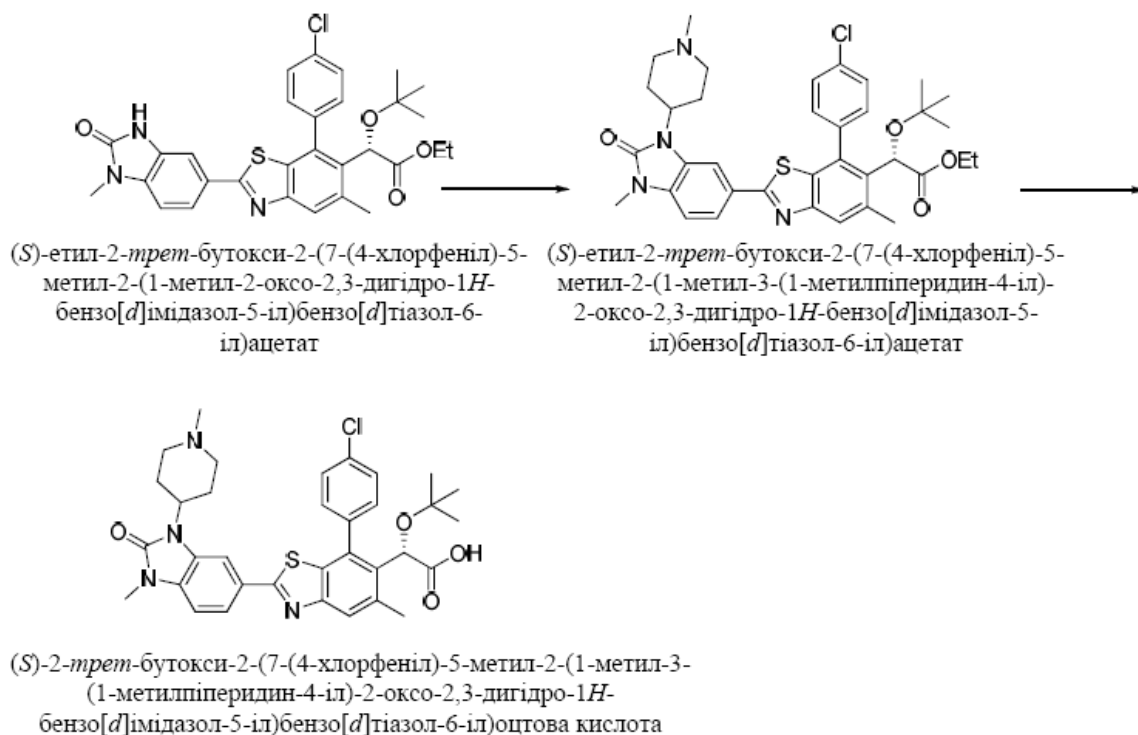
Приклад 47. Спосіб Р: Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (180).



Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (48 мг, 0,091 ммоль) у пробірці для мікрохвильового реактору додавали 1-метил-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин (47 мг, 0,111 ммоль), йодид міді (I) (9 мг, 0,045 ммоль), хлорид літію (11 мг, 0,27 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 0,009 ммоль). Реакційну суміш гріли при 120 °C впродовж 4 годин. Потім суміш промивали насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-60 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₄H₃₂ClN₅O₃S: 626,2 (M+H⁺); спостерігали: 626,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₂H₂₈ClN₅O₃S: 598,2 (M+H⁺); спостерігали: 598,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,32 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,52-7,19 (m, 3H), 5,19 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).

Приклад 48. Спосіб Q: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(4-(4-хлорфеніл)-1,6-диметил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)оцтової кислоти (181).

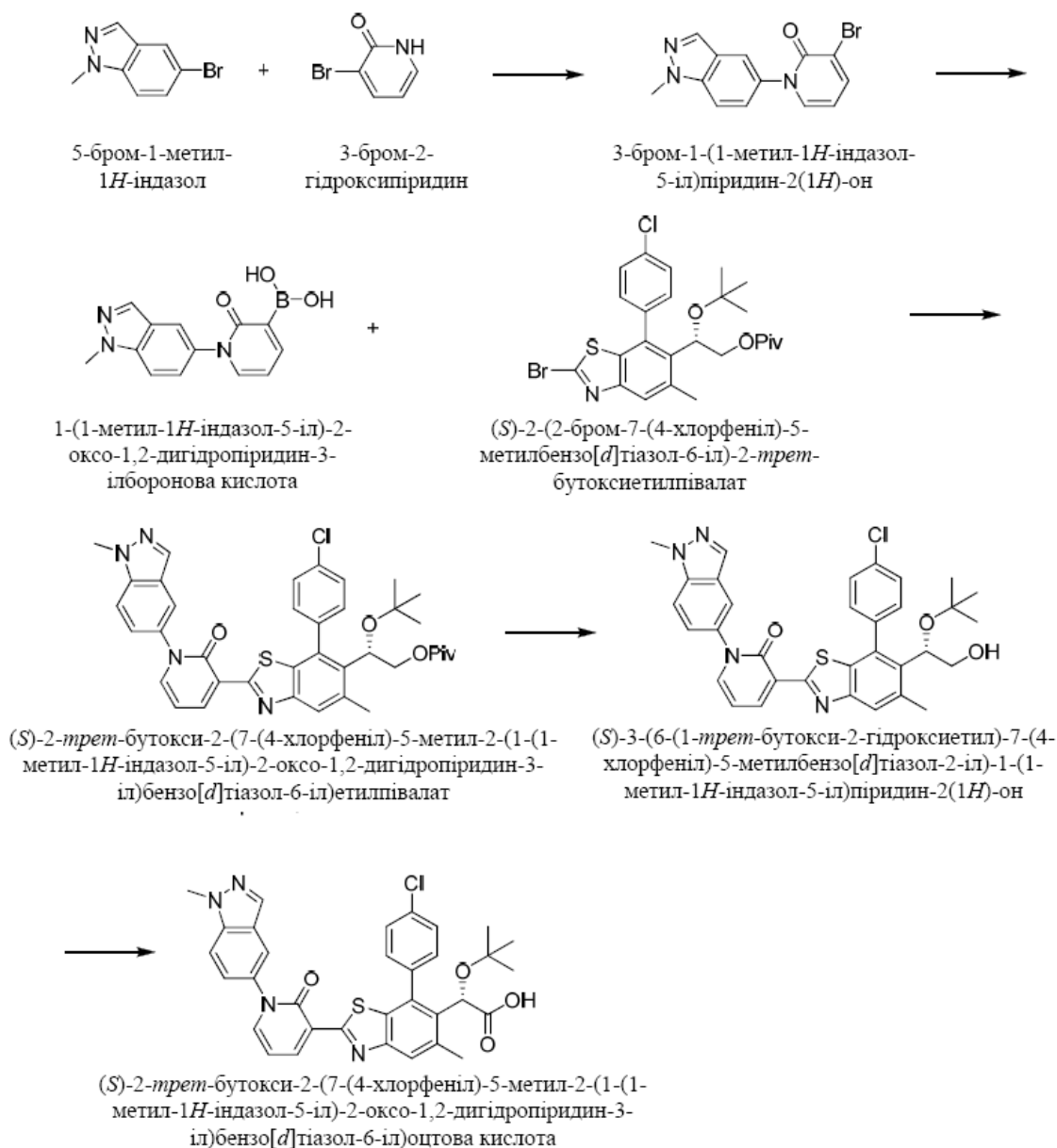


181

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил 2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (47 мг, 0,083 ммоль) у ДМФА (1 мл) та піридині (0,5 мл) додавали N-метил-4-бромпіперидин (26 мг, 0,146 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °C впродовж. Потім додавали Cs_2CO_3 (54 мг), підвищували температуру до 100 °C та перемішували впродовж ночі. Додавали ще N-метил-4-бромпіперидину (50 мг, 0,28 ммоль) та суміш гріли при 100 °C впродовж 2 днів. Реакцію гасили додаванням води, реакційну суміш екстрагували EtOAc, сушили MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи спочатку 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах для елювання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату, а потім 0-20 % сумішами MeOH у ДХМ для елювання продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 661,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 661,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(4-(4-хлорфеніл)-1,6-диметил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(4-(4-хлорфеніл)-1,6-диметил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти у способі D. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 633,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 633,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,84 (s, 1H), 7,5-7,70 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 3H), 7,17 (d, $J=4,2$ Гц), 5,15 (s, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 0,88 (s, 9H).

Приклад 49. Спосіб U: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (182).



182

Одержання 3-бром-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2(1H)-ону: до розчину 3-бром-2-гідроксипіридину (600 мг, 3,448 ммоль) у безводному ДМФА (4,0 мл) додавали 5-бром-1-метил-1H-індазол (1455 мг, 6,896 ммоль), CuI (394 мг, 2,069 ммоль), транс-N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-діамін (1,09 мл, 6,896 ммоль) та K₂CO₃ (1191 мг, 8,621 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням ТФК солі цільового продукту (135 мг, 16 %). Потім продукт розводили EtOAc, екстрагували насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням цільового продукту у вигляді вільної основи. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₁₁BrN₃O: 304,0; спостерігали: 304,2.

Одержання 1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-ілборонової кислоти: До охолодженого (-78 °C) розчину 3-бром-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2(1H)-ону (87 мг, 0,287 ммоль) та триметилборату (137 мкл, 1,234 ммоль) у безводному ТГФ (5,0 мл) при перемішуванні впродовж 10 хвил. додавали n-BuLi (2,5 М розчин у гексанах, 0,71 мл). Реакцію гасили водою, а потім реакційну суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням ТФК солі цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₁₃BN₃O₃: 270,1; спостерігали: 270,2.

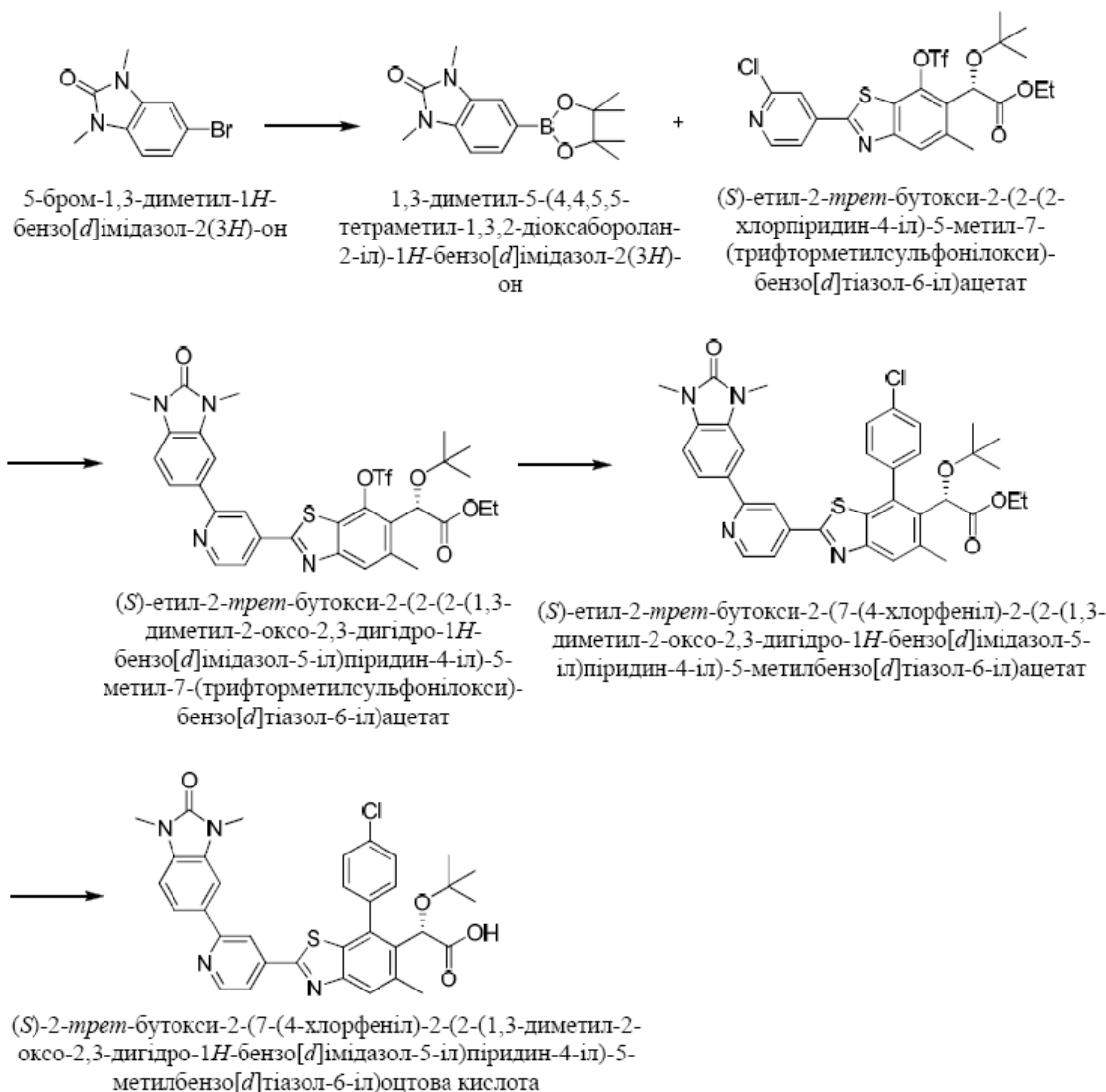
Одержання (S)-2-трет-бутоксипівалат-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат: до розчину (S)-2-трет-бутоксипівалат-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалат (1,0 г, 0,287 ммоль) у безводному ДМФА (4,0 мл) додавали 5-бром-1-метил-1H-індазол (1455 мг, 6,896 ммоль), CuI (394 мг, 2,069 ммоль), транс-N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-діамін (1,09 мл, 6,896 ммоль) та K₂CO₃ (1191 мг, 8,621 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням ТФК солі цільового продукту (135 мг, 16 %). Потім продукт розводили EtOAc, екстрагували насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням цільового продукту у вигляді вільної основи. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₁₁BrN₃O: 304,0; спостерігали: 304,2.

оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату: до розчину (S)-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietилпівалату (20,8 мг, 0,039 ммоль) та 1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-ілборонової кислоти (22,2 мг, 0,082 ммоль) у ДМЕ (0,6 мл) та EtOH (0,6 мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (2,0 мг, 0,002 ммоль) та 2 н. розчин K₂CO₃ (58 мкл, 0,116 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 100 °C впродовж 1 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-100 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₈H₄₀ClN₄O₄S: 683,3; спостерігали: 683,4.

Одержання (S)-3-(6-(1-трет-бутоксietил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2(1H)-ону: до розчину (S)-2-трет-бутоксietил-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)етилпівалату (15,0 мг, 0,022 ммоль) у ТГФ (1,0 мл) та метанолі (0,6 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,4 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 4 год. Реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-100 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₃H₃₂ClN₄O₃S: 599,2; спостерігали: 599,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксietил-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-3-(6-(1-трет-бутоксietил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2(1H)-ону (7,0 мг, 0,012 ммоль) у вологому ацетонітрилі (0,75 %мас. H₂O, 0,8 мл) при 0 °C впродовж 40 хвил. додавали базовий розчин H₅IO₆/CrO₃ (0,439 М розчин у вологому ацетонітрилі, 0,6 мл). Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₃H₃₀ClN₄O₄S: 613,2; спостерігали: 613,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,84 (dd, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (dd, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,54 – 7,43 (m, 4H), 6,68 (t, J=6,8 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

Приклад 50. Спосіб V: Одержання (S)-2-трет-бутоксietил-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (183).



183

Одержання 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2(3*H*)-ону: розчин 5-бром-1,3-диметил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2(3*H*)-ону (200 мг, 0,830 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (253 мг, 0,996 ммоль) та ацетату калію (244 мг, 2,490 ммоль) у діоксані (8,2 мл) впродовж 5 хвил. дегазували N_2 , а потім обробляли Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (34 мг, 0,041 ммоль). Отриману суміш гріли при 90 °С впродовж ночі. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-100 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₁₅H₂₂BN₂O₃: 289,2; спостерігали: 289,3.

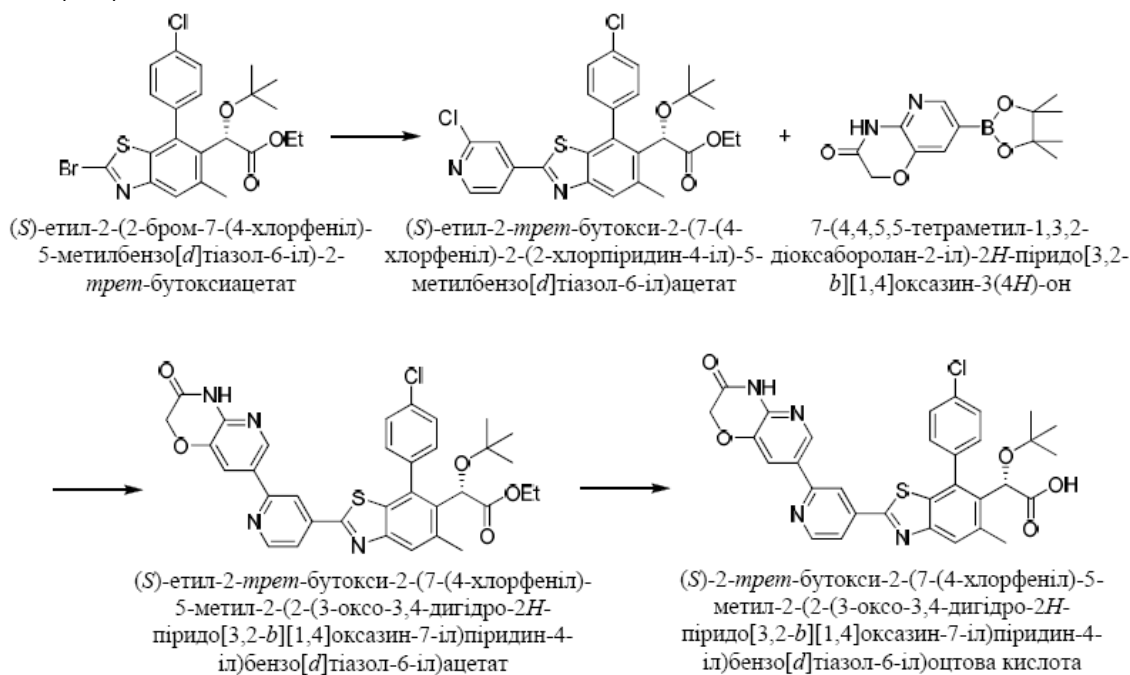
Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(2-(2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-бензо[*d*]імідазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: розчин (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (26,0 мг, 0,046 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2(3*H*)-ону (20,0 мг, 0,069 ммоль) та K₃PO₄ (29,2 мг, 0,138 ммоль) у діоксані (1,0 мл) та H₂O (0,1 мл) впродовж 5 хвил. дегазували, а потім обробляли PdCl₂(dppf) (5,0 мг, 0,007 ммоль). Отриману суміш гріли при 100 °С впродовж 8 хвил. Реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-100 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₁H₃₂F₃N₄O₇S₂: 693,2; спостерігали: 693,1.

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-

1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(2-(2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (15,3 мг, 0,022 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (4,0 мг, 0,026 ммоль) та K₂CO₃ (9,0 мг, 0,066 ммоль) у ДМЕ (0,5 мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (2,0 мг, 1,73 × 10⁻³ ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім гріли при 120 °C впродовж 6 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 0-100 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₆H₃₆ClN₄O₄S: 655,2; спостерігали: 655,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (7,0 мг, 0,011 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,5 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 2 год., а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₄H₃₂ClN₄O₄S: 627,2; спостерігали: 627,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,68 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,98 (dd, J=5,6, 1,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 51. Спосіб W: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (184).



184

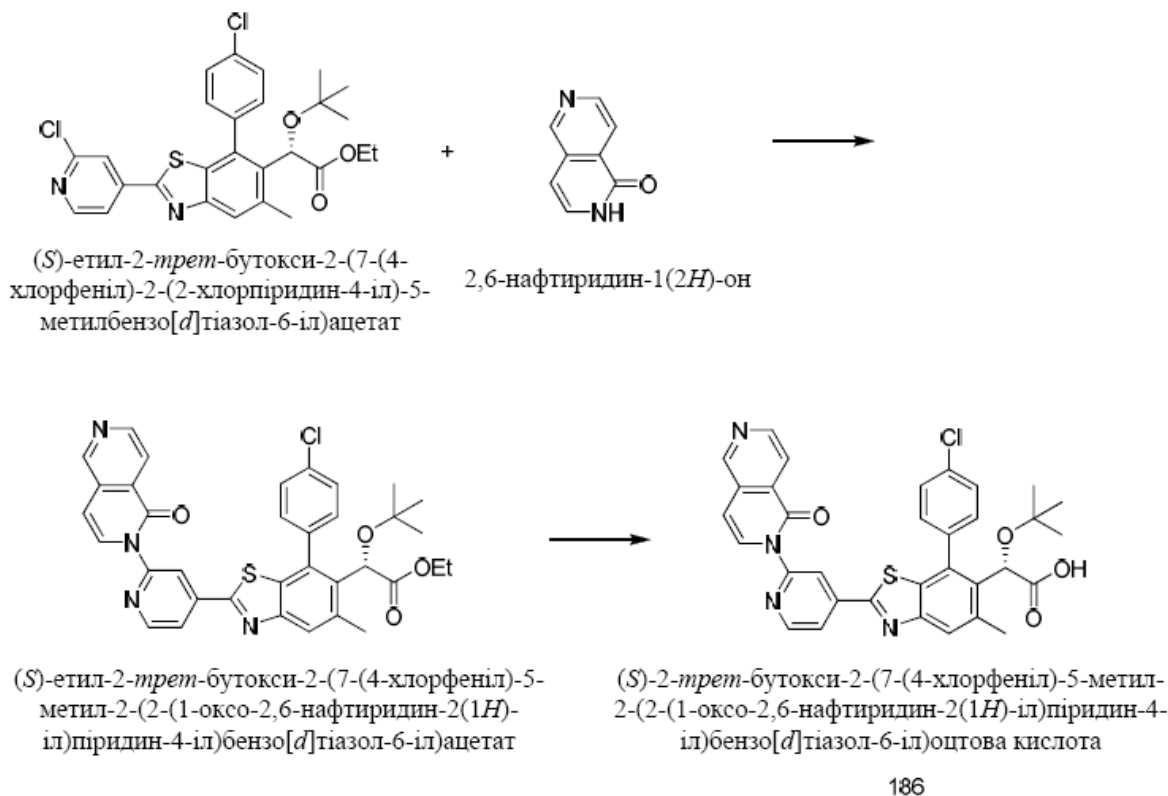
Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-ацетату (858 мг, 1,73 ммоль) та 2-хлорпіридин-4-боронової кислоти (327 мг, 2,08 ммоль) у діоксані (14,6 мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (160 мг, 0,139 ммоль) та 2 н. розчин K₂CO₃ (3,6 мл, 7,28 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім гріли при 90 °C впродовж 6 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 0-100 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₂₇H₂₇Cl₂N₂O₃S: 529,1; спостерігали: 529,2.

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-

піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (32,0 мг, 0,061 ммоль) та 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (20,0 мг, 0,073 ммоль) у діоксані (0,5 мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (3,5 мг, 0,003 ммоль) та 2 н. розчин K₂CO₃ (127 мкл, 0,255 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім гріли при 100 °С впродовж 10 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 0-100 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₄H₃₂ClN₄O₅S: 643,2; спостерігали: 643,3.

Одержання (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (17,1 мг, 0,027 ммоль) у ТГФ (1,1 мл) та метанолі (1,1 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,8 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 год., а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)піридин-4-іл)-бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₂H₂₈ClN₄O₅S: 615,2; спостерігали: 615,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,74 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,61 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (dd, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 52. Спосіб Y: Одержання (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-оксо-2,6-нафтиридин-2(1H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (186).

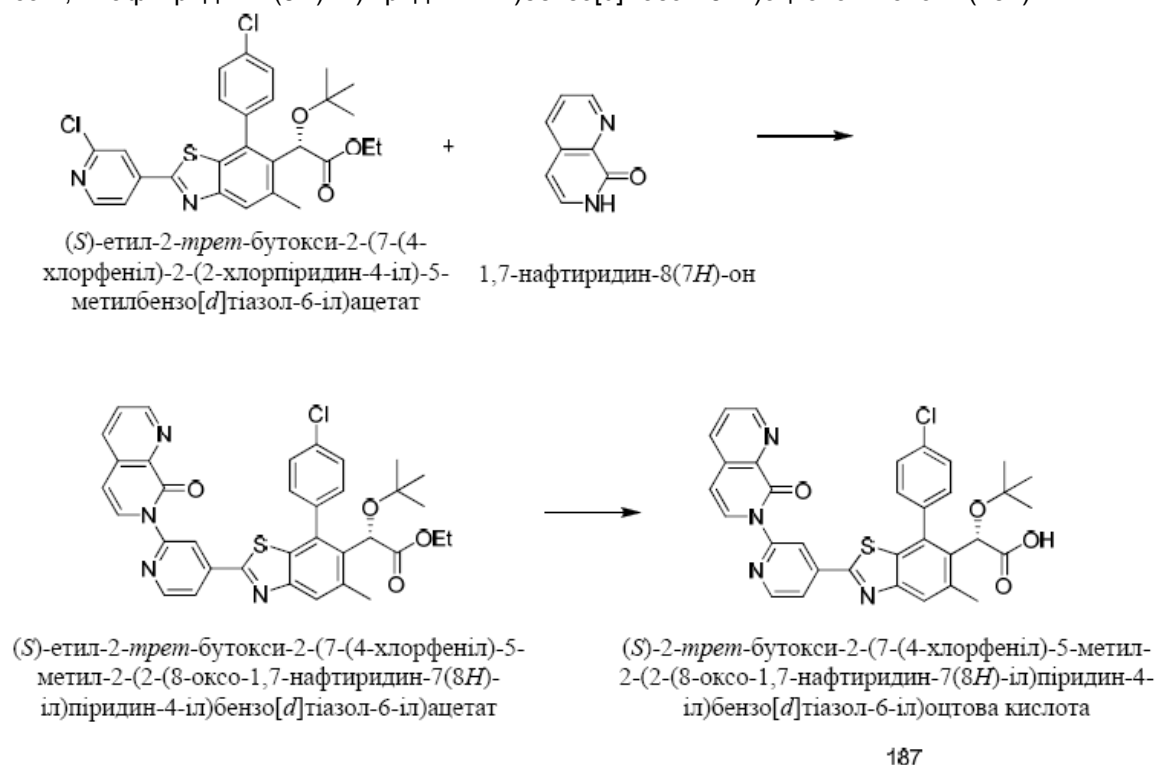


Одержання (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-оксо-2,6-нафтиридин-2(1H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (26,0 мг, 0,049 ммоль) у безводному ТГФ (0,6 мл) додавали 2,6-нафтиридин-1(2H)-он (11,0 мг, 0,074 ммоль), Xantphos (4,0 мг, 0,006 ммоль), Cs₂CO₃ (27,0 мг, 0,084 ммоль) та Pd₂(dba)₃ (2,0 мг, 0,002 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім гріли при 100 °С впродовж ночі. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-

хроматографії (силікагель, 0-90 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 639,2; спостерігали: 639,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-оксо-2,6-нафтиридин-2(1H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-оксо-2,6-нафтиридин-2(1H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (15,5 мг, 0,024 ммоль) у піридині (0,8 мл) додавали LiI (100 мг, надлишок). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 170 °C впродовж 90 хвил. Суміш концентрували у вакуумі, а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 611,2; спостерігали: 611,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,32 (s, 1H), 8,81 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,75 – 8,71 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 3H), 6,94 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).

Приклад 53. Спосіб Z: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(8-оксо-1,7-нафтиридин-7(8H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (187).

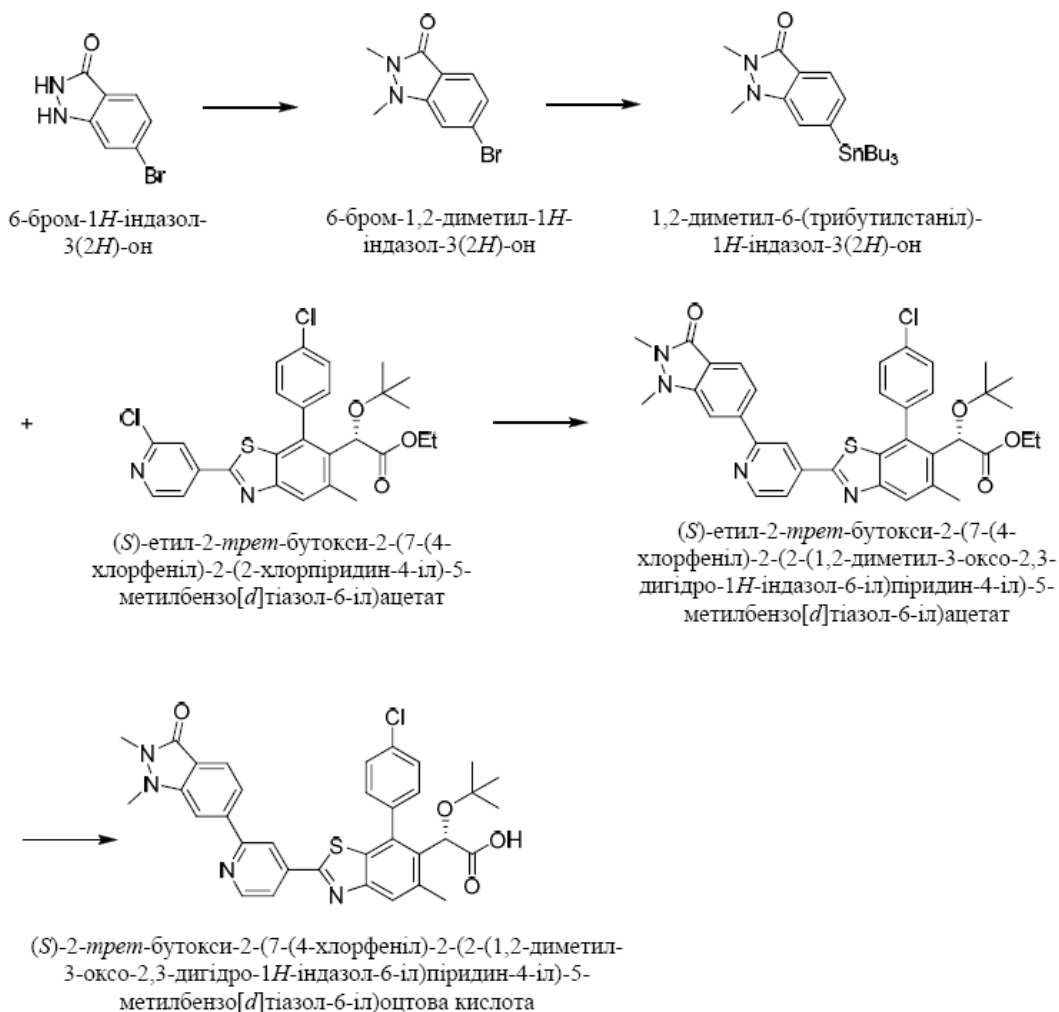


Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(8-оксо-1,7-нафтиридин-7(8H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суспензію (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (27,0 мг, 0,051 ммоль), 1,7-нафтиридин-8(7H)-ону (22,4 мг, 0,153 ммоль) та Cs_2CO_3 (66,5 мг, 0,204 ммоль) у безводному ДМФА (1,0 мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 150 °C впродовж 50 хвил. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc , екстрагували H_2O та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-90 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 639,2; спостерігали: 639,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(8-оксо-1,7-нафтиридин-7(8H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(8-оксо-1,7-нафтиридин-7(8H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (7,9 мг, 0,012 ммоль) у піридині (0,6 мл) додавали LiI (75 мг, надлишок). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 170 °C впродовж 90 хвил. Суміш концентрували у вакуумі, а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 611,2; спостерігали: 611,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,06 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,68 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 3H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 3H), 6,66 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,34 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

Приклад 54. Спосіб AA: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,2-диметил-

3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (188).



188

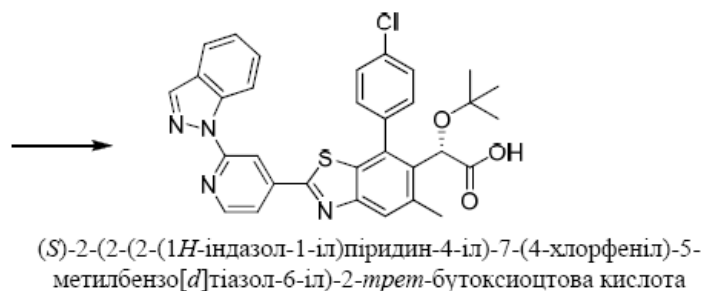
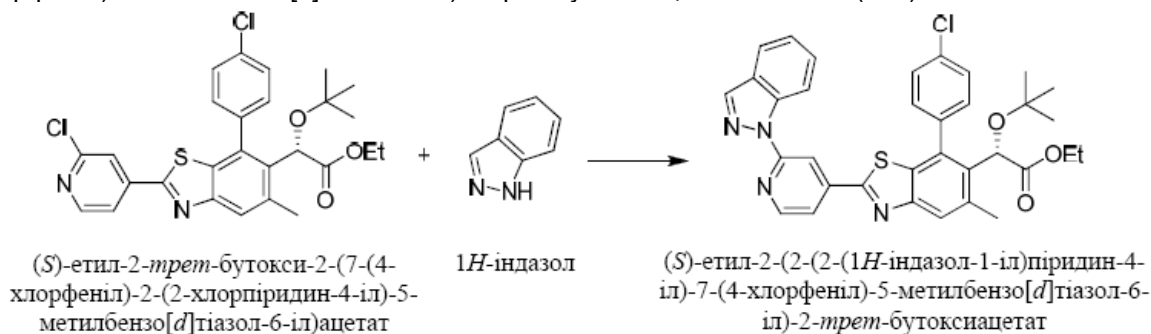
Одержання 6-бром-1,2-диметил-1H-індазол-3(2H)-ону: до розчину 6-бром-1H-індазол-3(2H)-ону (300 мг, 1,41 ммоль) у 1 н. розчині NaOH (4,2 мл) додавали диметилсульфат (0,4 мл, 4,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 год., а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₉H₁₀BrN₂O: 241,0; спостерігали: 241,2.

Одержання 1,2-диметил-6-(трибутилстаніл)-1H-індазол-3(2H)-ону: до розчину 6-бром-1,2-диметил-1H-індазол-3(2H)-ону (51,0 мг, 0,212 ммоль) та біс(трибутиллітію) (0,12 мл, 0,319 ммоль) у толуолі (2,0 мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (17,0 мг, 0,015 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім гріли при 100 °С впродовж ночі. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, обробляли розчином KF та перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Органічний шар промивали H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 0-100 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₂₁H₃₇N₂OSn: 453,2; спостерігали: 453,3.

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,2-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (32,0 мг, 0,061 ммоль) та 1,2-диметил-6-(трибутилстаніл)-1H-індазол-3(2H)-ону (33,0 мг, 0,073 ммоль) у діоксані (0,8 мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (4,0 мг, 0,003 ммоль) та CuI (4,0 мг, 0,018 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім гріли при 100 °С впродовж 2 днів. Концентрували у вакуумі, а потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 0-100 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₆H₃₆ClN₄O₄S: 655,2; спостерігали: 655,3.

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,2-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,2-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (9,4 мг, 0,014 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,5 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 год., а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₄H₃₂ClN₄O₄S: 627,2; спостерігали: 627,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (dd, J=5,2, 1,2 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (q, J=8,4 Гц, 2H), 7,70 – 7,67 (m, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 55. Спосіб АЕ: Одержання (S)-2-(2-(2-(1H-індазол-1-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти (189).

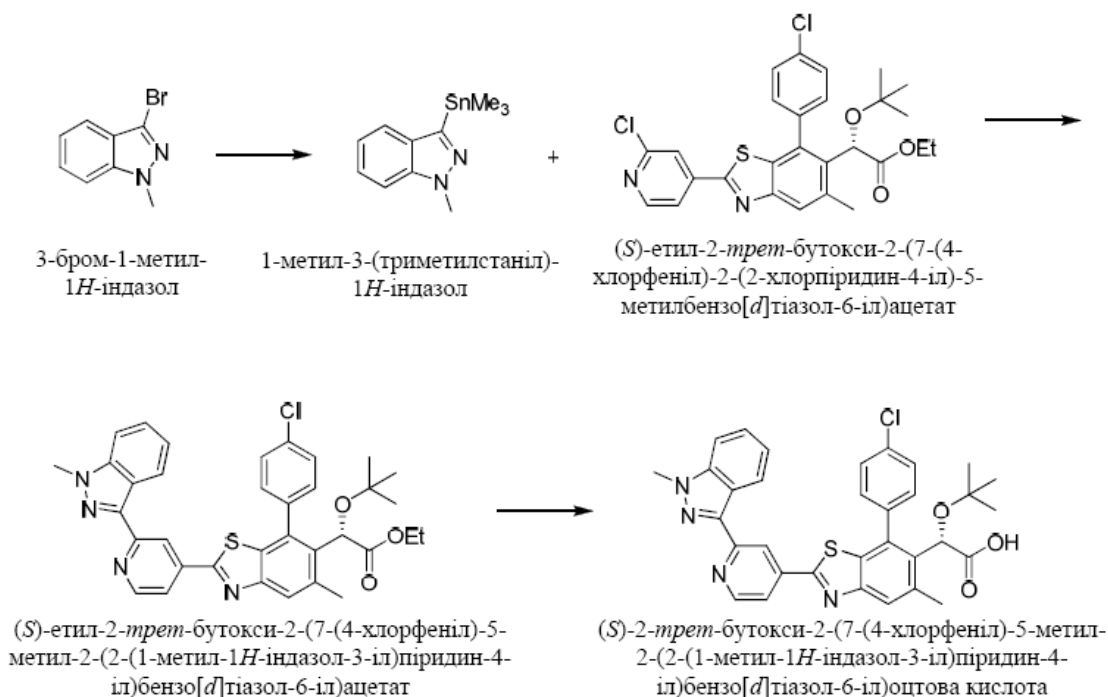


189

Одержання (S)-етил-2-(2-(2-(1H-індазол-1-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (30 мг, 0,057 ммоль) та 1H-індазолу (6,0 мг, 0,052 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали K₂CO₃ (16,0 мг, 0,117 ммоль) та 18-краун-6 (0,1 мг, 5,1 × 10⁻⁴ ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 160 °С впродовж 1 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 0-60 % суміші етилацетат/гексани), а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₄H₃₂ClN₄O₃S: 611,2; спостерігали: 611,3.

Одержання (S)-2-(2-(2-(1H-індазол-1-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(2-(2-(1H-індазол-1-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (6,8 мг, 0,011 ммоль) у ТГФ (0,4 мл) та метанолі (0,4 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,4 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 год., а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₂H₂₈ClN₄O₃S: 583,2; спостерігали: 583,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,63 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 – 7,77 (m, 2H), 7,73 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 4H), 7,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Приклад 56. Спосіб АF: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (190).



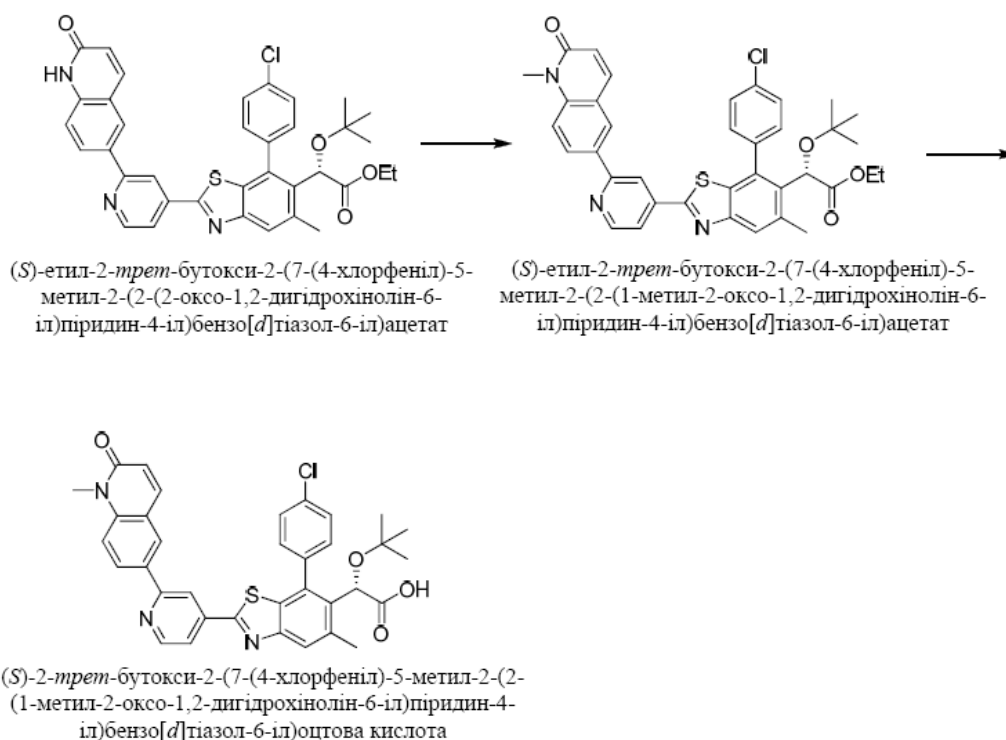
190

Одержання 1-метил-3-(триметилстаніл)-1H-індазолу: до розчину 3-бром-1-метил-1H-індазолу (100 мг, 0,476 ммоль) та гексаметилдіолова (203 мг, 0,619 ммоль) у толуолі (3,5 мл) додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (198 мг, 0,171 ммоль). Реакційну суміш гріли при 110 °C впродовж 1 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, обробляли розчином KF та перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Органічний шар промивали H_2O та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-60 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. PXMC (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Sn}$: 297,0; спостерігали: 297,0.

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (35,0 мг, 0,066 ммоль) та 1-метил-3-(триметилстаніл)-1H-індазолу (24,0 мг, 0,079 ммоль) у діоксані (0,9 мл) додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,0 мг, $3,03 \times 10^{-3}$ ммоль) та CuI (4,0 мг, 0,018 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N_2 , а потім гріли при 100 °C впродовж ночі. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H_2O та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-70 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. PXMC (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 625,2; спостерігали: 625,3.

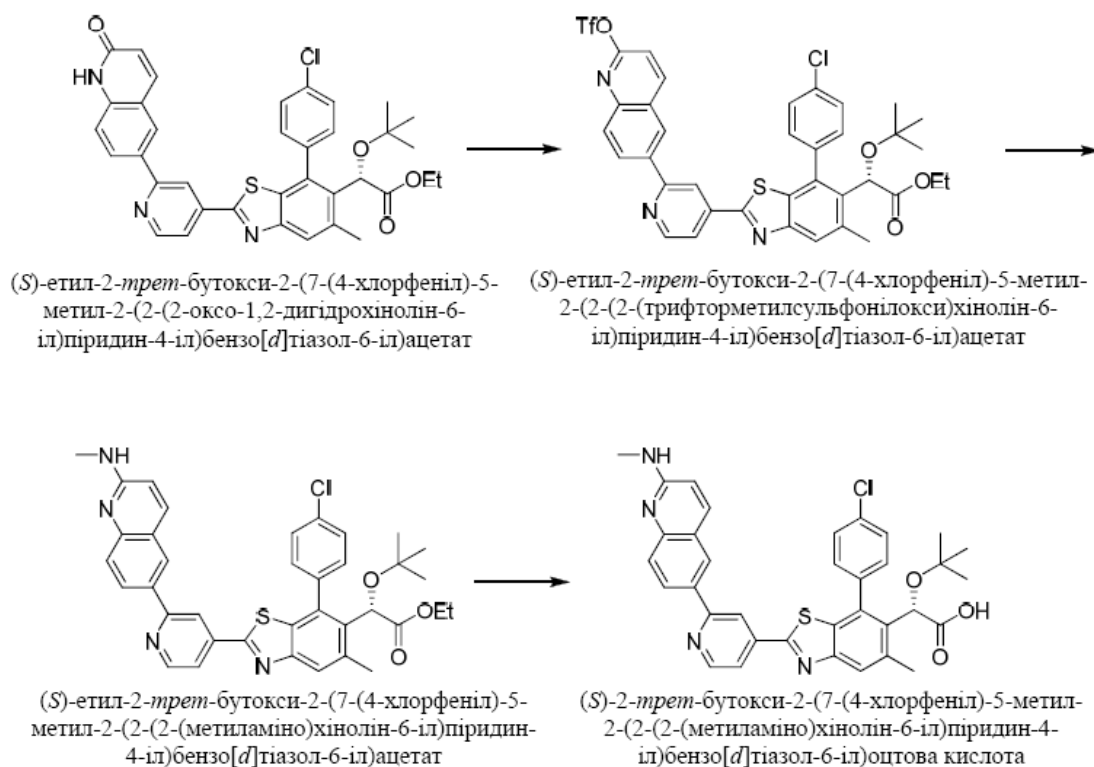
Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (13,5 мг, 0,022 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,5 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 2 год., а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. PXMC (ECI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 597,2; спостерігали: 597,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,60 – 7,46 (m, 6H), 5,36 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Приклад 57. Спосіб AG: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (191).



191

- Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (13,0 мг, 0,020 ммоль) у ДМФА (0,8 мл) додавали Cs_2CO_3 (13,0 мг, 0,041 ммоль) та метилйодид (3,0 мкл, 0,050 ммоль). Реакційну суміш гріли при 80 °C впродовж 3 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H_2O та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-100 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 652,2; спостерігали: 652,3.
- Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (5,2 мг, 0,008 ммоль) у ТГФ (0,4 мл) та метанолі (0,4 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,4 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 2 год., а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 624,2; спостерігали: 624,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,88 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 4H), 6,81 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).
- Приклад 58. Спосіб АН: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-(метиламіно)хінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (192).



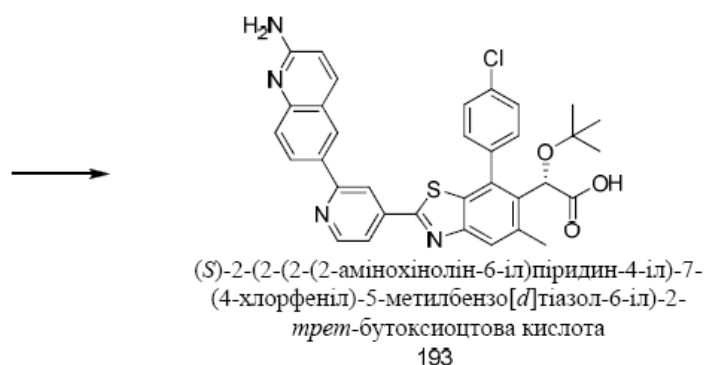
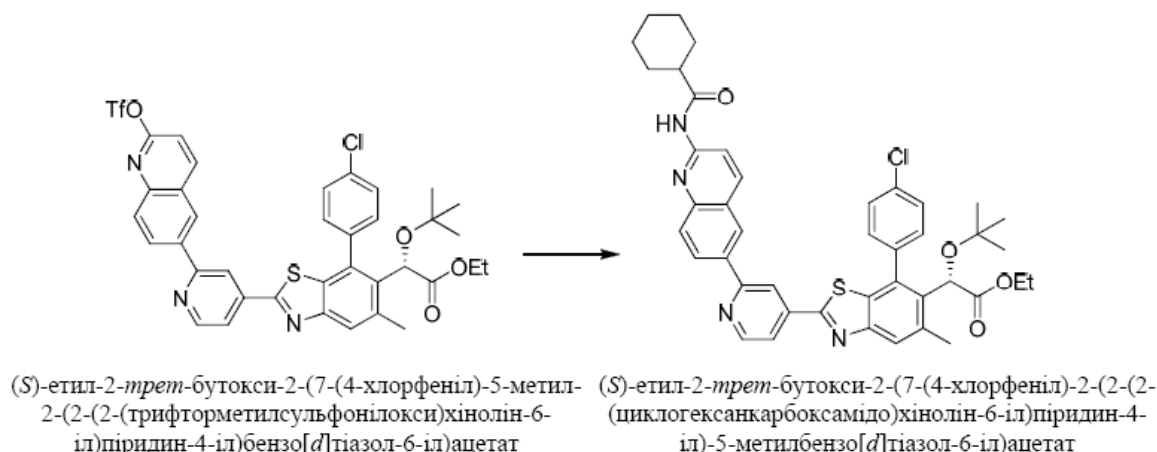
192

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-(трифторметилсульфонілокси)хінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: До охолодженого (-78 °C) розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (110 мг, 0,172 ммоль) у CH₂Cl₂ (2,0 мл) при перемішуванні додавали піридин (70 мкл, 0,863 ммоль), а потім ангідрид трифторметансульфонової кислоти (116 мкл, 0,691 ммоль). Розчин нагрівали до 0 °C впродовж 2 год. Реакцію гасили водою, реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₇H₃₂ClF₃N₃O₆S₂: 770,1; спостерігали: 770,1.

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-(метиламіно)хінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-(трифторметилсульфонілокси)хінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (28,0 мг, 0,036 ммоль) та 1,0 мл 2 М розчину метиламіну у ТГФ гріли при 80 °C впродовж 3 днів. Концентрували у вакуумі, а потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-100 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₇H₃₆ClN₄O₃S: 651,2; спостерігали: 651,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-(метиламіно)хінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-(метиламіно)хінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (4,1 мг, 0,006 ммоль) у піридині (0,4 мл) при перемішуванні додавали LiI (50 мг, надлишок). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 170 °C впродовж 90 хвил. Суміш концентрували у вакуумі, а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₅H₃₂ClN₄O₃S: 623,2; спостерігали: 623,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,82 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,34 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,22 – 7,20 (m, 3H), 7,70 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (s, 3H), 7,07 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 59. Спосіб АН: Одержання (S)-2-(2-(2-(2-амінохінолін-6-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти (193).

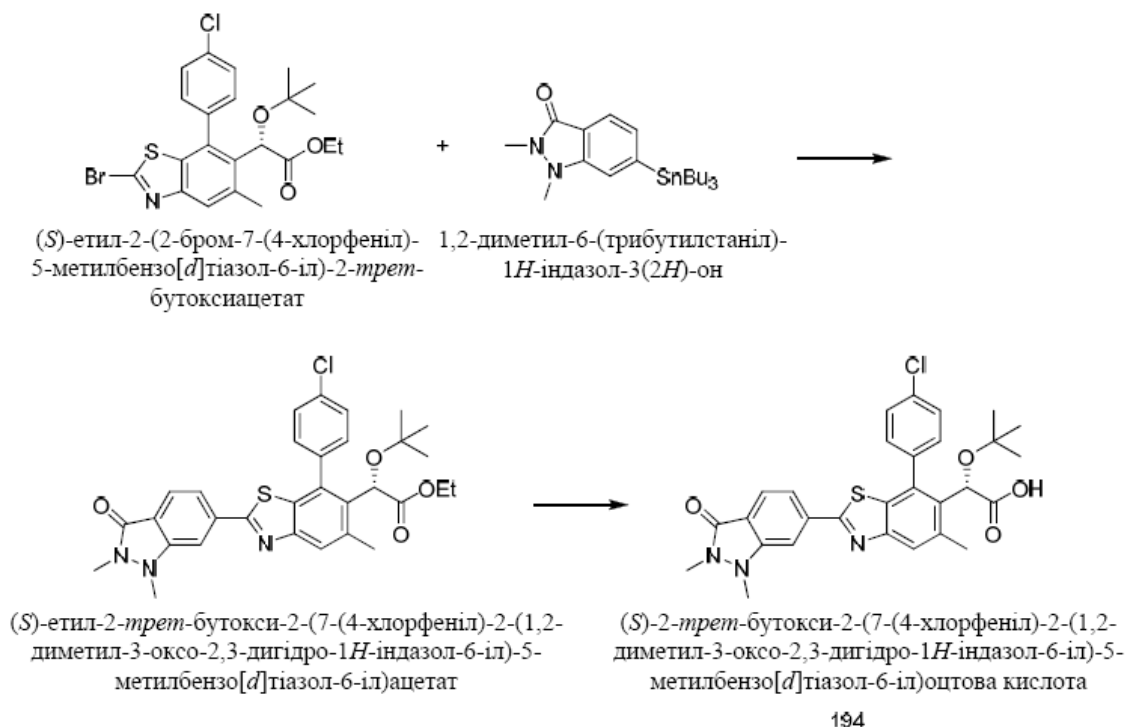


Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-(циклогексанкарбоксамідо)хінолін-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину

5 (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-(трифторметилсульфонілокси)хінолін-6-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (28,4 мг, 0,037 ммоль) у безводному діоксані (0,6 мл) додавали циклогексанкарбоксамід (7,0 мг, 0,055 ммоль), Xantphos (2,0 мг, 0,004 ммоль), Cs₂CO₃ (36,0 мг, 0,111 ммоль) та Pd₂(dba)₃ (2,0 мг, 0,002 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім гріли при 100 °С впродовж 2 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 0-100 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₄₃H₄₄ClN₄O₄S: 747,3; спостерігали: 747,2.

15 Одержання (S)-2-(2-(2-(2-амінохінолін-6-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-(циклогексанкарбоксамідо)хінолін-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (12,0 мг, 0,016 ммоль) у ТГФ (0,4 мл) та метанолі (0,4 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,4 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 год., а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₄H₃₀ClN₄O₃S: 609,2; спостерігали: 609,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,90 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,16 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 6,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

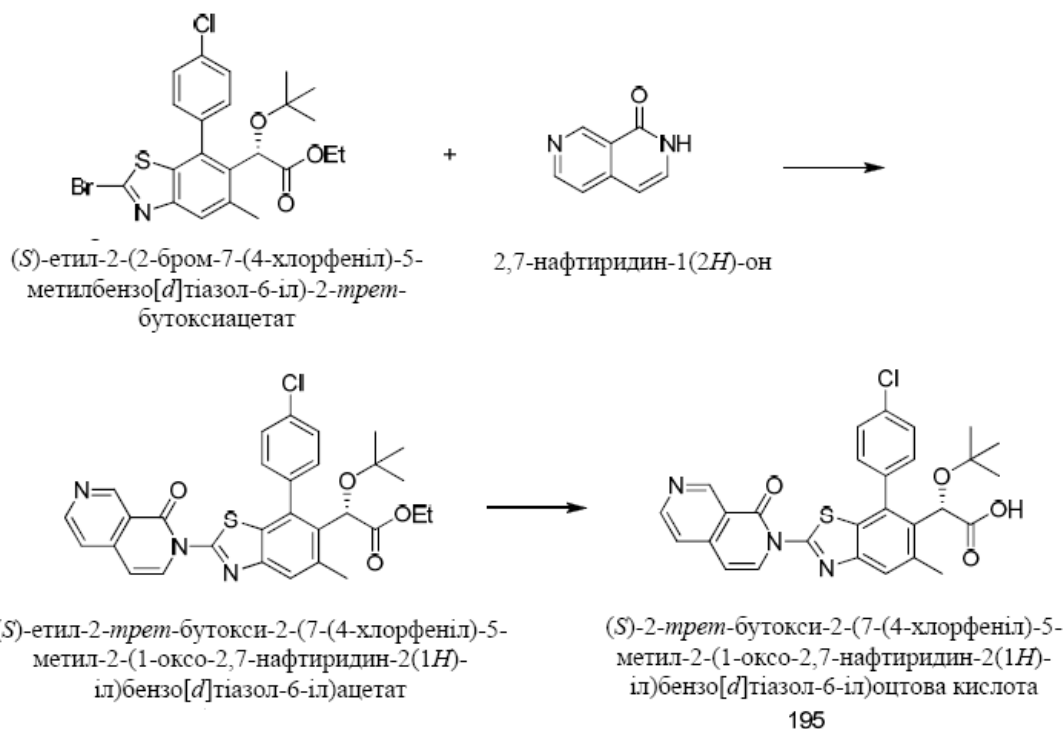
25 Приклад 60. Спосіб A1: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (194).



Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (30,0 мг, 0,060 ммоль) та 1,2-диметил-6-(трибутилстаніл)-1H-індазол-3(2H)-ону (32,5 мг, 0,072 ммоль) у діоксані (0,7 мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (7,0 мг, 0,006 ммоль), CuI (4,0 мг, 0,018 ммоль) та LiCl (8,0 мг, 0,182 ммоль). Реакційну суміш впродовж 5 хвилин дегазували N₂, а потім гріли при 100 °С впродовж 7 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-100 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₁H₃₃ClN₃O₄S: 578,2; спостерігали: 578,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (27,2 мг, 0,047 ммоль) у ТГФ (1,0 мл) та метанолі (1,0 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,5 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 год., а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₂₉H₂₉ClN₃O₄S: 550,2; спостерігали: 550,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=8,0, 0,8 Гц, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

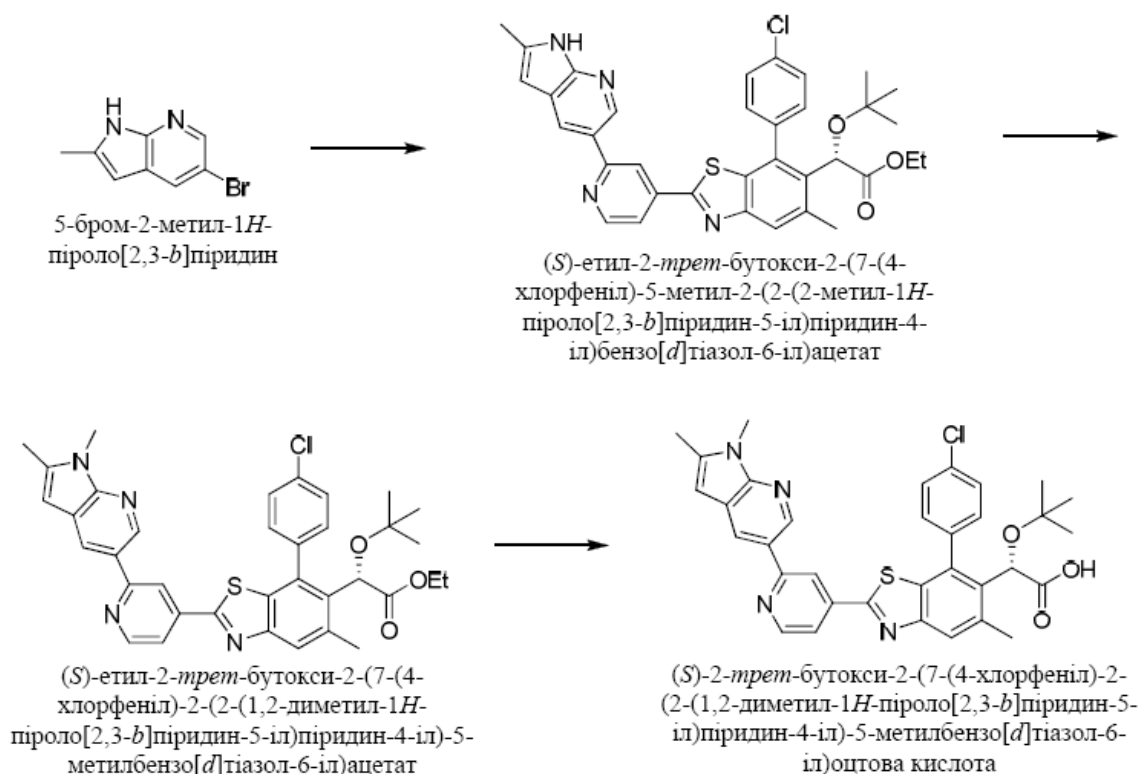
Приклад 61. Спосіб АК: Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-оксо-2,7-нафтиридин-2(1H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (195).



Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-оксо-2,7-нафтиридин-2(1H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (36,7 мг, 0,076 ммоль) та 2,7-нафтиридин-1(2H)-ону (14,0 мг, 0,092 ммоль) у ДМФА (0,9 мл) додавали CuI (9,0 мг, 0,046 ммоль), транс-N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-діамін (15 мкл, 0,092 ммоль) та K₂CO₃ (21,0 мг, 0,152 ммоль). Реакційну суміш гріли при 110 °C впродовж 2 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc, екстрагували H₂O та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 0-100 % суміші етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₃₀H₂₉ClN₃O₄S: 562,2; спостерігали: 562,3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-оксо-2,7-нафтиридин-2(1H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-оксо-2,7-нафтиридин-2(1H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (18,8 мг, 0,034 ммоль) у піридині (0,8 мл) при перемішуванні додавали LiI (100 мг, надлишок). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 170 °C впродовж 90 хвил. Суміш концентрували у вакуумі, а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺) (m/z): [M+H]⁺ розраховано для C₂₈H₂₅ClN₃O₄S: 534,1; спостерігали: 534,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,69 (s, 1H), 9,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 3H), 6,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,36 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

Приклад 62. Спосіб AL: Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,2-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (196).



196

Одержання (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину 5-бром-2-метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридину (60 мг, 0,284 ммоль) у діоксані (3 мл) додавали біс(пінаколато)диборон (87 мг, 0,341 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) з дихлорметаном (23 мг, 0,028 ммоль) та ацетат калію (84 мг, 0,852 ммоль). Суміш дегазували та гріли при 100°C впродовж 2 год. Суміш охолоджували, а потім додавали (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат (100 мг, 0,189 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (22 мг, 0,019 ммоль), K₂CO₃ (131 мг, 0,948 ммоль) та воду (1 мл, дегазовану). Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 1 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₅H₃₃ClN₄O₃S: 625,2 (M+H⁺); спостерігали: 625,3 (M+H⁺).

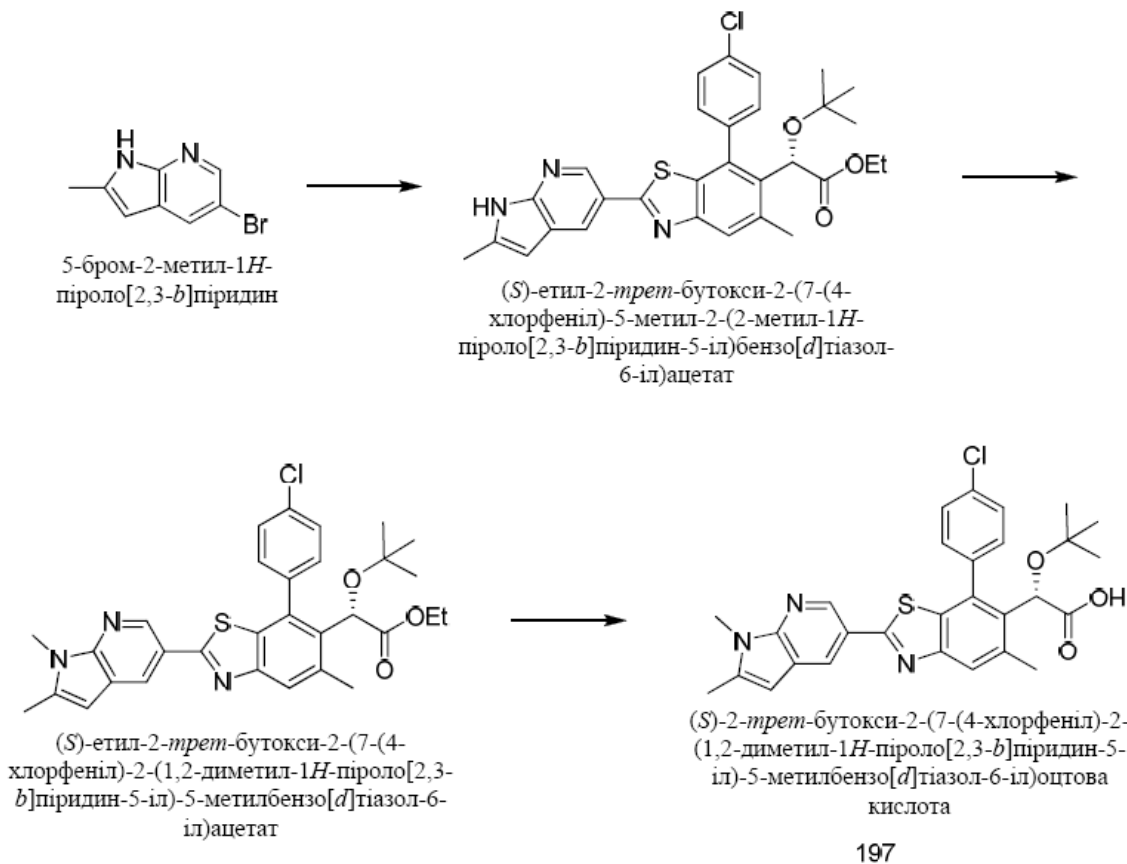
Одержання (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,2-диметил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (100 мг, 0,16 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали карбонат цезію (68 мг, 0,208 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин, додавали йодметан (30 мг, 0,208 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та реакцію гасили водою. Суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄) та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₆H₃₅ClN₄O₃S: 639,2 (M+H⁺); спостерігали: 639,3 (M+H⁺).

Одержання (*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,2-диметил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,2-диметил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (70 мг, 0,110 ммоль) у суміші ТГФ/CH₃OH (1,0 мл/1,0 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (0,55 мл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 2 год. та неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту.

РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₃₁ClN₄O₃S: 611,2 (M+H⁺); спостерігали: 612,2 (M+H⁺), ¹H-

ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,83 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

Приклад 63. Спосіб АМ: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (197).



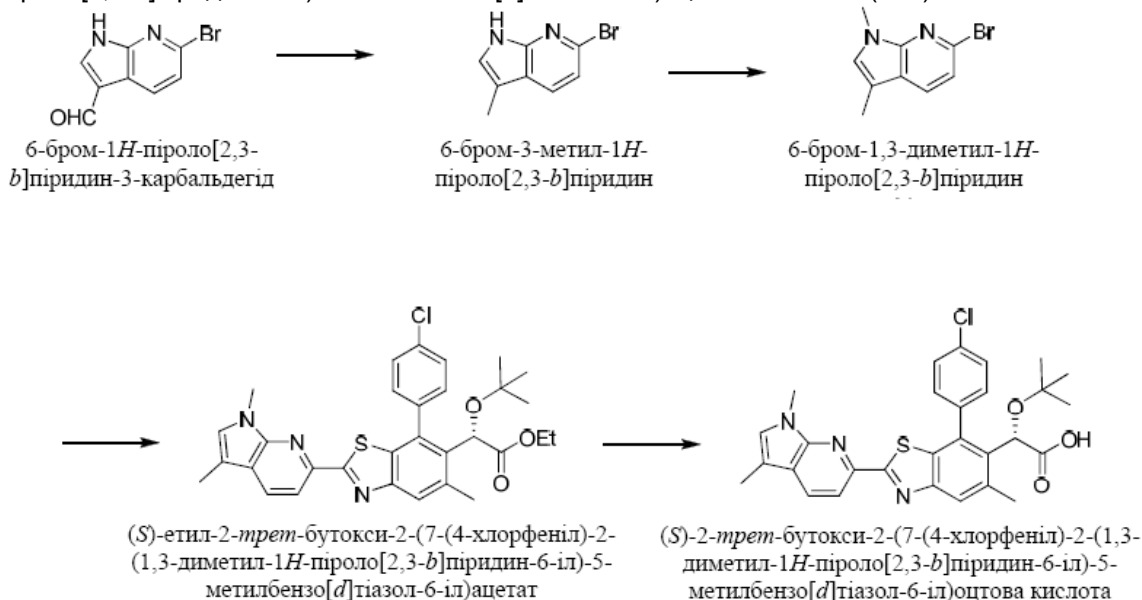
Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину 5-бром-2-метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (85 мг, 0,403 ммоль) у діоксані (4 мл) додавали біс(пінаcolato)диборон (123 мг, 0,483 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (33 мг, 0,040 ммоль) та ацетат калію (120 мг, 1,21 ммоль). Суміш дегазували та гріли при 100°C впродовж 2 год. Суміш охолоджували, а потім додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (100 мг, 0,201 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (24 мг, 0,02 ммоль), K₂CO₃ (139 мг, 1,00 ммоль) та воду (1,3 мл, дегазовану). Реакційну суміш гріли при 100°C впродовж 1 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₀H₃₀ClN₃O₃S: 548,3 (M+H⁺); спостерігали: 548,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (70 мг, 0,128 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали карбонат цезію (54 мг, 0,166 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин, а потім додавали йодметан (24 мг, 0,166 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та реакцію гасили водою. Видаляли леткі речовини та залишок розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄) та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₁H₃₂ClN₃O₃S: 562,3 (M+H⁺); спостерігали: 562,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-

хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (49 мг, 0,09 ммоль) у суміші ТГФ/CH₃OH (1,0 мл/1,0 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (0,44 мл, 0,9 ммоль). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 2 год. та неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₂₈ClN₃O₃S: 534,2 (M+H⁺); спостерігали: 534,2 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,82 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 64. Спосіб AN: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (198).



198

Одержання 6-бром-3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридину: ЛАГ (алюмогідрид літію) (1,0 М розчин у ТГФ, 4,45 мл, 4,45 ммоль) по краплям додавали до 6-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (1000 мг, 4,45 ммоль) у сухому ТГФ (16 мл) при температурі зворотної конденсації. Суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 1 год. та охолоджували до кімнатної температури, реакцію гасили водою (0,34 мл), 15 %мас. водним розчином NaOH (0,34 мл) та водою (1 мл). Отриманий осад відфільтровували, фільтрат концентрували та залишок розподіляли між водним розчином NaOH та ДХМ. Органічні шари об'єднували, сушили та концентрували з одержанням титульної сполуки. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₈H₇BrN₂: 211,2 (M+H⁺); спостерігали: 211,2 (M+H⁺).

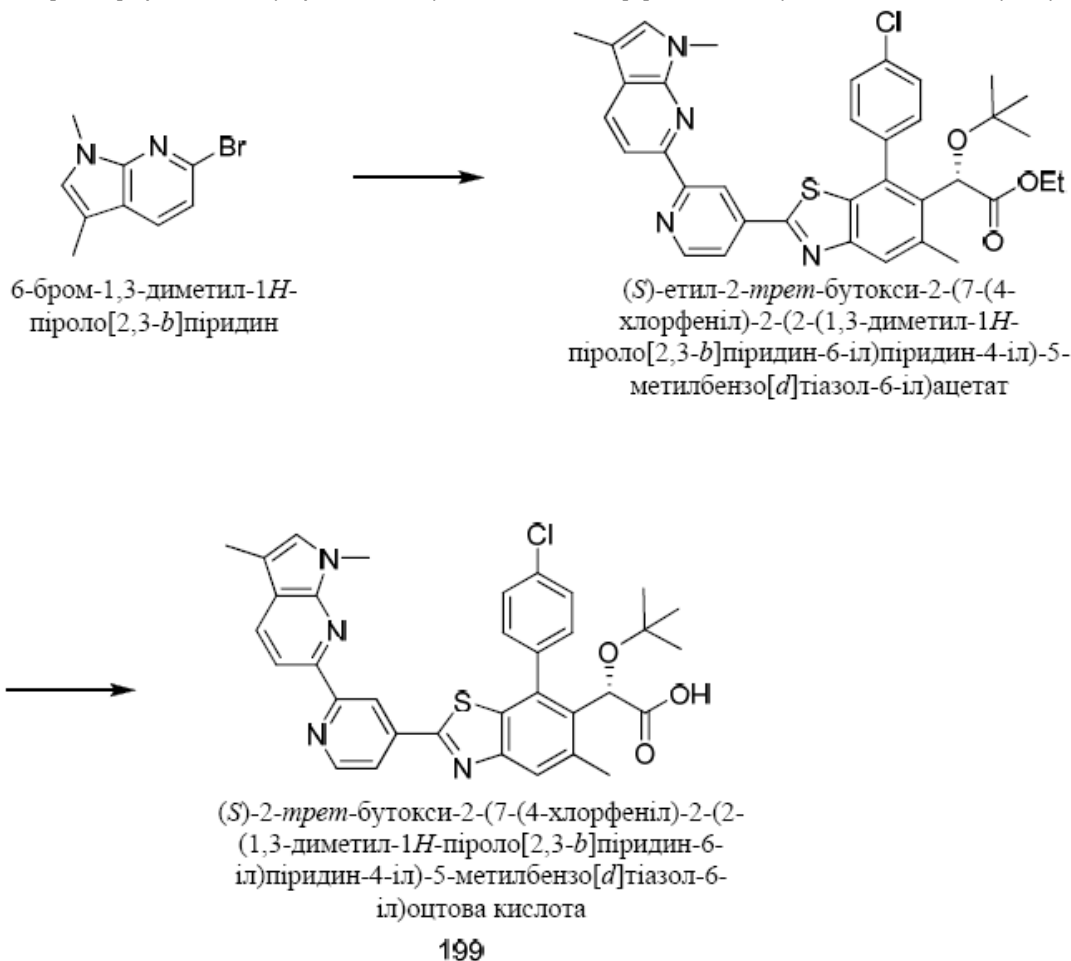
Одержання 6-бром-1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридину: до розчину 6-бром-3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (250 мг, 1,18 ммоль) у ДМФА (6 мл) додавали карбонат цезію (502 мг, 1,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин, а потім додавали йодметан (219 мг, 1,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та реакцію гасили водою. Суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄) та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₉H₉BrN₂: 225,2 (M+H⁺); спостерігали: 225,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину 6-бром-1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридину (30 мг, 0,133 ммоль) у діоксані (1,4 мл) додавали біс(пінаколато)диборон (41 мг, 0,16 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (11 мг, 0,013 ммоль) та ацетат калію (39 мг, 0,4 ммоль). Суміш дегазували та гріли при 100°C впродовж 2 год. Суміш охолоджували, а потім додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат (33 мг, 0,07 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (8 мг, 0,007 ммоль), K₂CO₃ (48 мг, 0,35 ммоль) та воду (0,5 мл, дегазовану). Реакційну суміш гріли при 100°C впродовж 1 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для

$C_{31}H_{32}ClN_3O_3S$: 562,3 ($M+H^+$); спостерігали: 562,3 ($M+H^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (37 мг, 0,066 ммоль) у суміші ТГФ/ CH_3OH (1,0 мл/1,0 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (0,33 мл, 0,66 ммоль). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 2 год. та неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{29}H_{28}ClN_3O_3S$: 534,2 ($M+H^+$); спостерігали: 534,2 ($M+H^+$); 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06-8,00 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 0,87 (s, 9H).

Приклад 65. Спосіб АО: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (199).



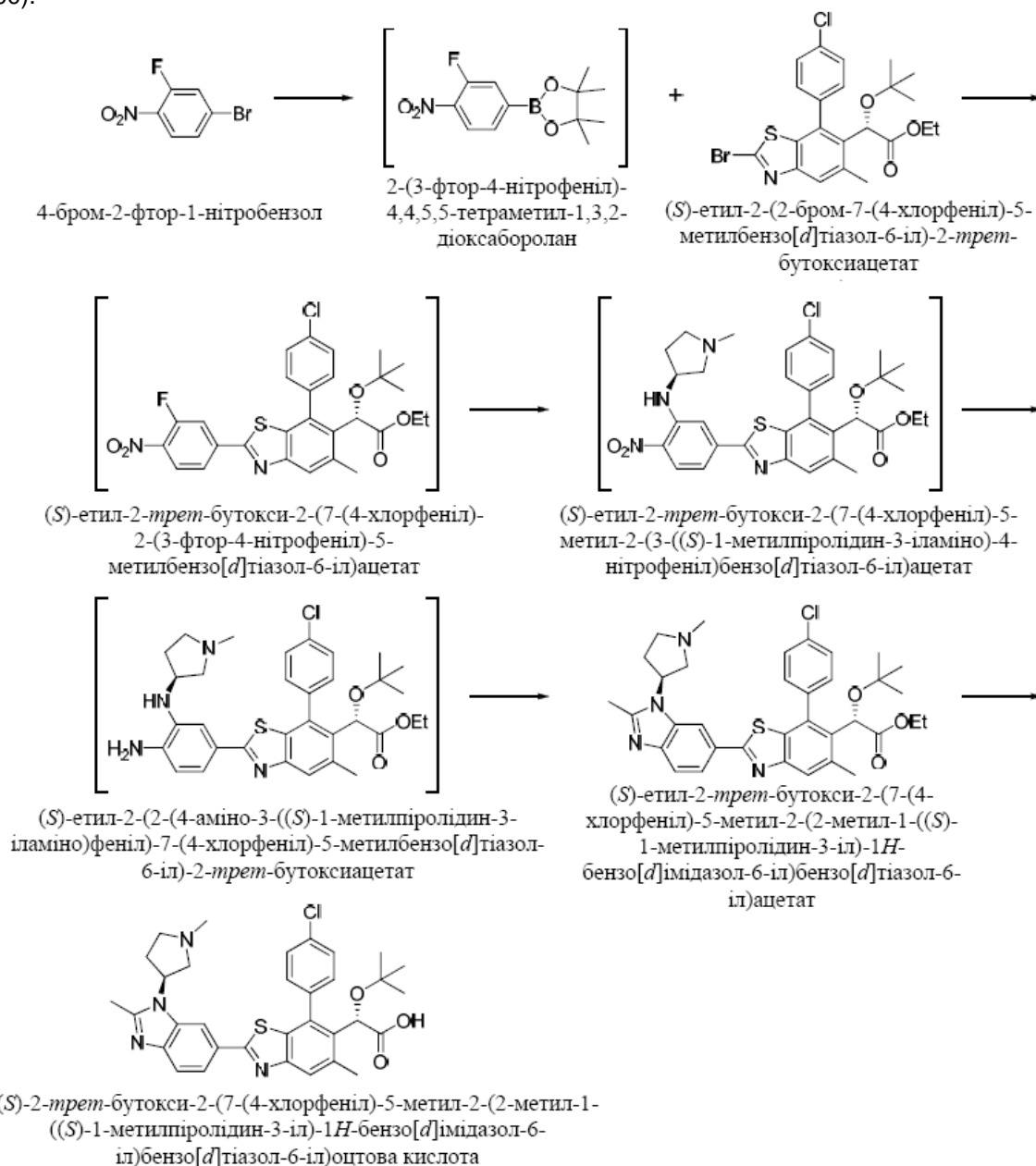
Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину 6-бром-1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридину (15 мг, 0,067 ммоль) у діоксані (1 мл) додавали біс(пінаколато)диборон (20 мг, 0,080 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (5,5 мг, 0,0067 ммоль) та ацетат калію (20 мг, 0,201 ммоль). Суміш дегазували та гріли при 100°C впродовж 2 год. Суміш охолоджували, а потім додавали (R)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (24 мг, 0,045 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (5 мг, 0,0045 ммоль), K_2CO_3 (31 мг, 0,227 ммоль) та воду (0,3 мл, дегазовану). Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 1 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{36}H_{35}ClN_4O_3S$: 639,3 ($M+H^+$); спостерігали: 639,3 ($M+H^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (28 мг, 0,044 ммоль) у суміші ТГФ/ CH_3OH (1,0 мл/1,0 мл)

додавали 2 н. розчин NaOH (0,22 мл, 0,44 ммоль). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 2 год. та неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту.

РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₃₁ClN₄O₃S: 611,2 (М+Н⁺); спостерігали: 611,2 (М+Н⁺); ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,79 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,18-7,64 (m, 8H), 7,32 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

Приклад 66. Спосіб АР: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((S)-1-метилпіролідин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (200).



200

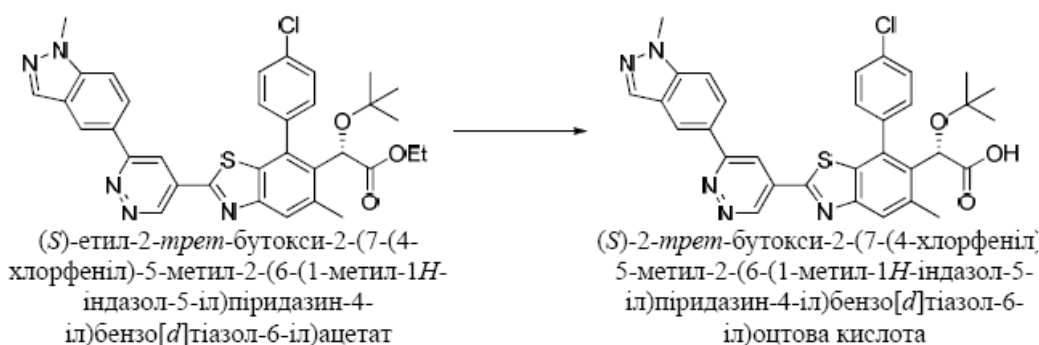
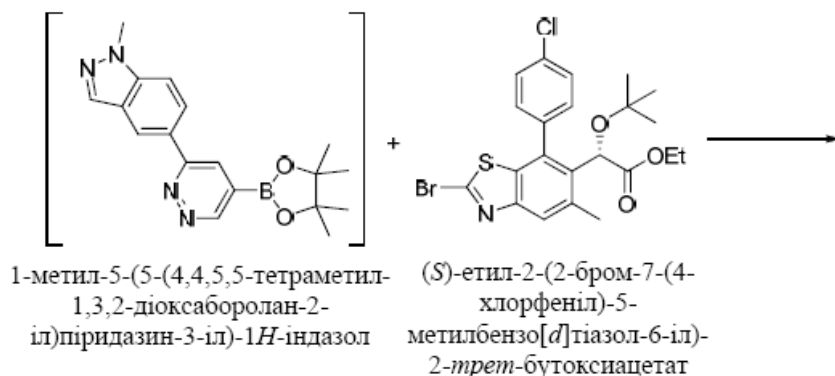
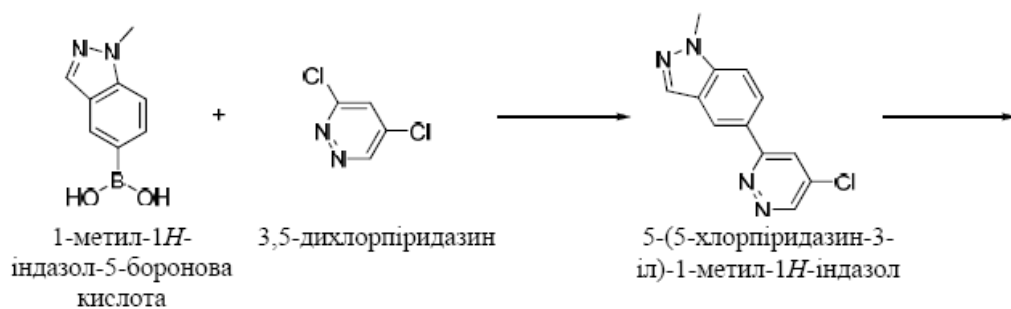
Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-фтор-4-нітрофеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у пробірку для мікрохвильового реактора вносили 4-бром-2-фтор-1-нітробензол (690 мг, 3,14 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (946 мг, 3,73 ммоль), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (242 мг, 0,30 ммоль), а потім KOAc (926 мг, 9,44 ммоль). Пробірку продували аргоном, реакційну суміш розводили діоксаном (11 мл) та герметизували, а потім гріли при 100 °C впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім частину даного охолодженого розчину (6,1 мл, 1,74 ммоль) додавали у пробірку з (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетатом (437 мг, 0,88 ммоль)

та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (102 мг, 0,09 ммоль). Суміш розводили діоксаном (2 мл) та до суміші додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (1,50 мл, 3,00 ммоль). Пробірку герметизували та нагрівали до 100°C впродовж 1 години, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (5-30 % суміші EtOAc /гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClFN}_2\text{O}_5\text{S}$: 557,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 557,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((S)-1-метилпіролідін-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу, що містить (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-фтор-4-нітрофеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (83 мг, 0,15 ммоль), вносили Cs_2CO_3 (267 мг, 0,82 ммоль), а потім реакційну суміш розводили ДМФА (2 мл). Потім реакційну суміш обробляли (3S)-1-метилпіролідін-3-аміном (52 мг, 0,52 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш розводили EtOAc та H_2O , шар розділяли та водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. У колбу, що містить неочищений залишок, вносили 5 %мас. Pt/C (23 мг), а потім реакційну суміш розводили 2:1 сумішшю EtOH/EtOAc (3 мл). З колби видаляли газ, а потім вводили H_2 (3 цикли), перемішували у атмосфері водню впродовж 20 хвилин, продуваючи N_2 , фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок вносили у AcOH (3 мл), при кімнатній температурі додавали $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (0,3 мл) та перемішували впродовж 15 хвилин. Розчин концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/0,1\%$ ТФК) з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 631,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 631,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((S)-1-метилпіролідін-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(1-метилпіперидін-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (4 мг, 0,006 ммоль) у 2:1 суміші MeOH/TGF (1,2 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,3 мл, 0,6 ммоль) та суміш перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/0,1\%$ ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,09 (dd, $J=8,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 3H), 5,85 – 5,61 (шир. m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,35 – 3,98 (шир. m, 2H), 3,99 – 3,81 (шир. m, 1H), 3,65 (шир. s, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,04 – 2,74 (шир. m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 603,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 603,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 67. Спосіб AR: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридазин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (201).



201

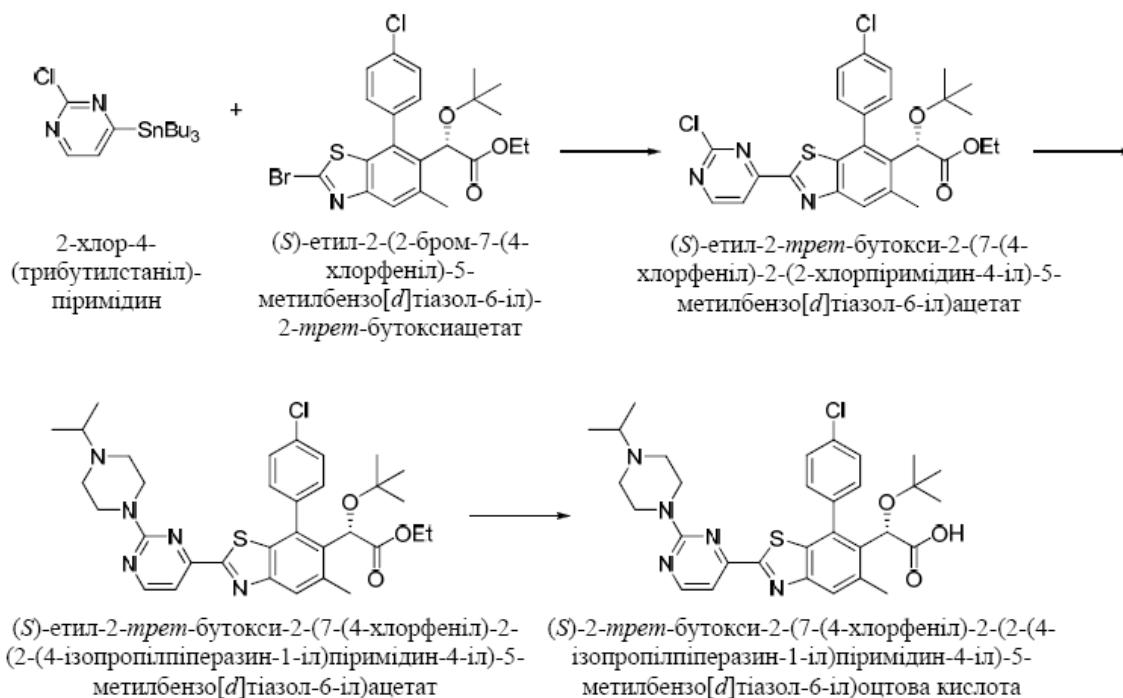
Одержання 5-(5-хлорпіридазин-3-іл)-1-метил-1H-індазолу: 3,5-дихлорпіридазин (200 мг, 1,34 ммоль), 1-метил-1H-індазол-5-боронову кислоту (260 мг, 1,48 ммоль), K_2CO_3 (556,6 мг, 4,03 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (233, 0,20 ммоль) вносили у пробірку для мікрохвильового реактора, пробірку вакуумували та три рази продували аргоном. До даної суміші додавали дегазований 1,4-діоксан (10 мл) та дегазовану воду (2,5 мл). Реакційну суміш гріли при 95°C впродовж 2 год., а потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{14}H_{10}ClN_4$: 245,1 ($M+H^+$); спостерігали: 245,2 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,15 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8, 1,5$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,14 (s, 3H).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридазин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: 5-(5-хлорпіридазин-3-іл)-1-метил-1H-індазол (75,0 мг, 0,307 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (101,2 мг, 0,398 ммоль), комплекс $[1,1'$ -біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (37,5 мг, 0,046 ммоль) та ацетат калію (90,2 мг, 0,920 ммоль) вносили у пробірку для мікрохвильового реактора, пробірку вакуумували та три рази продували аргоном. До даної суміші додавали дегазований ДМФА (3 мл). Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 2 год., а потім охолоджували. До охолодженої реакційної суміші додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-

трет-бутоксиацетат (180,0 мг, 0,368 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (53,1 мг, 0,046 ммоль), K_2CO_3 (127,1 мг, 0,920 ммоль) та дегазовану воду (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110°C впродовж 2 год., охолоджували, фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на

силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{34}H_{33}ClN_5O_3S$: 626,2 ($M+H^+$); спостерігали: 625,5 ($M+H^+$).
Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридазин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридазин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (92,2 мг, 0,147 ммоль) у ТГФ (1,2 мл) та метанолі (1,2 мл) додавали NaOH (1,2 мл 2 н. розчин). Реакційну суміш гріли при 45°C впродовж 5 год., фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. Продукт вносили у ТГФ (0,5 мл) та метанол (0,5 мл), а потім підлужували шляхом додавання NaOH (0,5 мл 2 н. розчину). Суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням натрієвої солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{32}H_{29}ClN_5O_3S$: 598,2 ($M+H^+$); спостерігали: 598,1 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,72 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 – 7,94 (m, 2H), 7,76 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

Приклад 68. Спосіб AS: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (202).



202

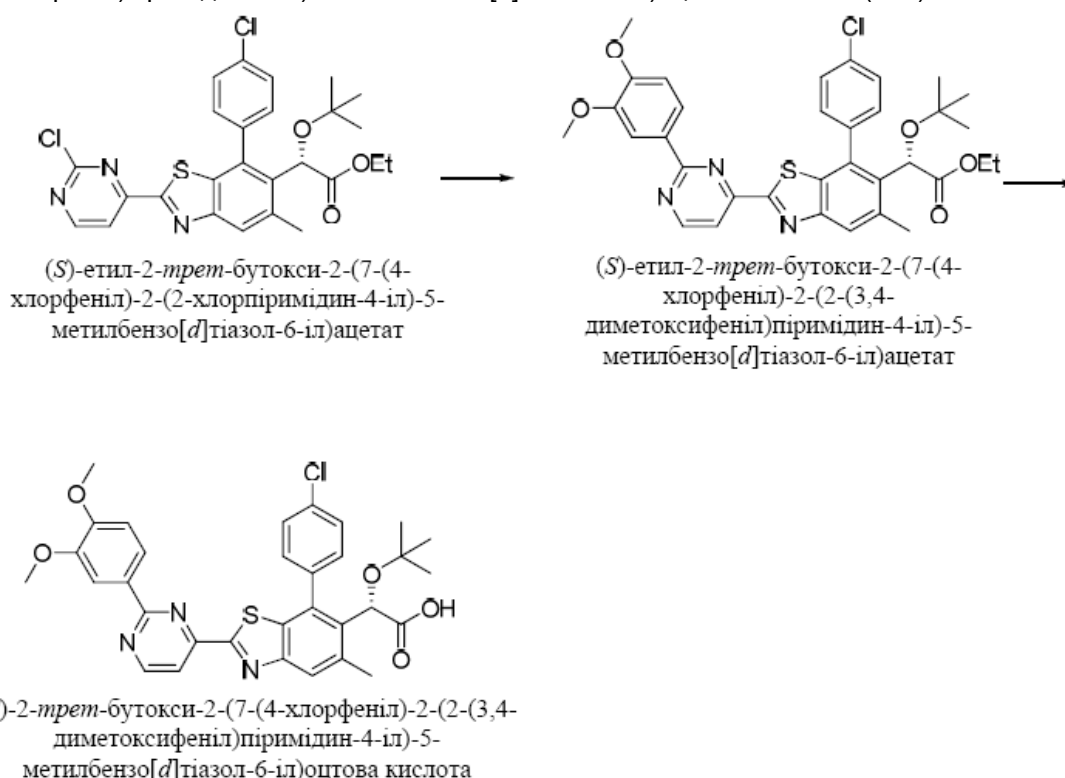
Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (500 мг, 1,01 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (174 мг, 0,15 ммоль), хлорид літію (128 мг, 3,02 ммоль) та йодид міді(I) (57,5 мг, 0,3 ммоль) вносили у пробірку для мікрохвильового реактору, пробірку вакуумували та три рази продували аргонном. До даної суміші додавали 2-хлор-4-(трибутилстаніл)піримідин (447 мг, 1,11 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл). Реакційну суміш гріли при 90°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{26}H_{26}Cl_2N_3O_3S$: 530,1 ($M+H^+$); спостерігали: 529,5 ($M+H^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (250 мг, 0,471 ммоль)

у 1,4-діоксані (5 мл) додавали 1-ізопропілпіперазин (302 мг, 2,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. та концентрували з одержанням продукту, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 622,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 622,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 5 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (2,5 мл) та метанолі (2,5 мл) додавали NaOH (2,63 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 45°C впродовж 1,5 год., а потім при 50°C впродовж 1,5 год.,
- 10 фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 594,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 593,9 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 5,02 (шир. d, J=13,7 Гц, 2H), 3,66 – 3,51 (m, 3H),
- 15 3,29 – 3,14 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 6H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 69. Спосіб АТ: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3,4-диметоксифеніл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (203).



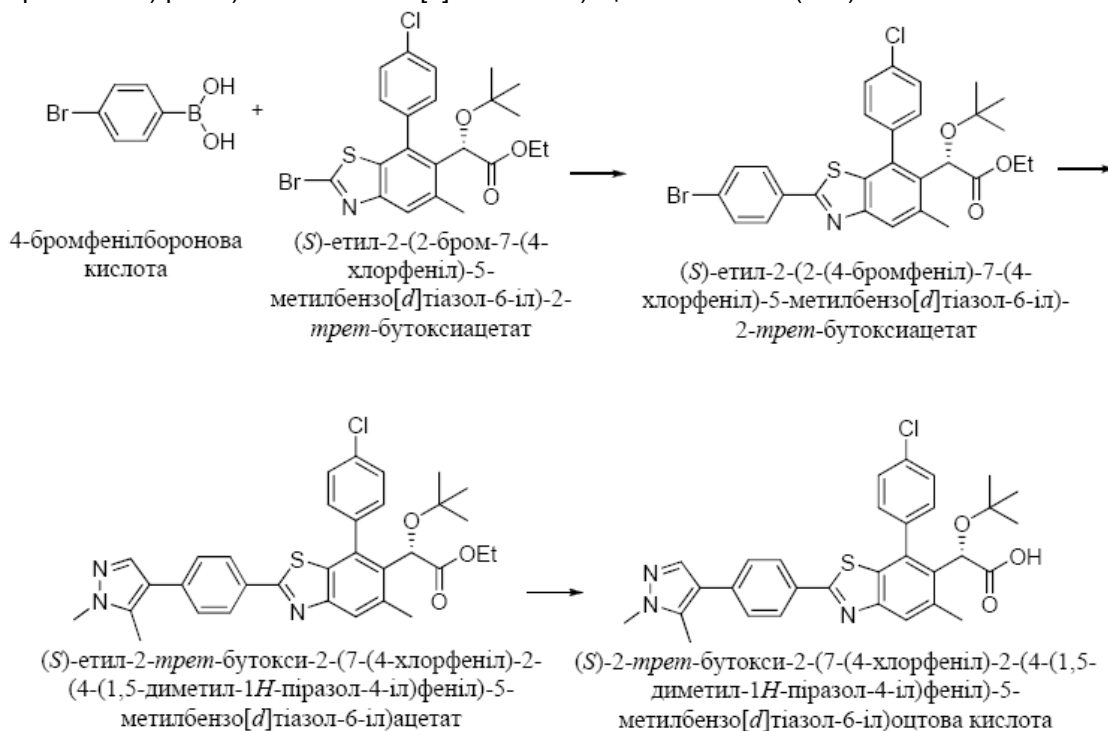
203

- Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3,4-диметоксифеніл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (50,0 мг, 0,094 ммоль), 3,4-диметоксифенілборонову кислоту (20,6 мг, 0,113 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (16,4 мг, 0,014 ммоль) та K_2CO_3 (39,2 мг, 0,283 ммоль) вносили у пробірку для мікрохвильового реактора, пробірку вакуумували та три рази продували аргоном. До даної суміші додавали
- 20 дегазований 1,4-діоксан (1 мл) та дегазовану воду (0,25 мл). Реакційну суміш перемішували при 110°C впродовж 1,5 год., фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 632,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 632,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3,4-диметоксифеніл)-піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3,4-диметоксифеніл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (51,2 мг, 0,081 ммоль) у ТГФ (0,85 мл) та метанолі (0,85 мл) додавали NaOH (0,85 мл 2 н. розчин). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, охолоджували, фільтрували та очищали за

допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: 604,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 604,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,96 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 3H), 7,09 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 70. Спосіб АУ: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (204).



204

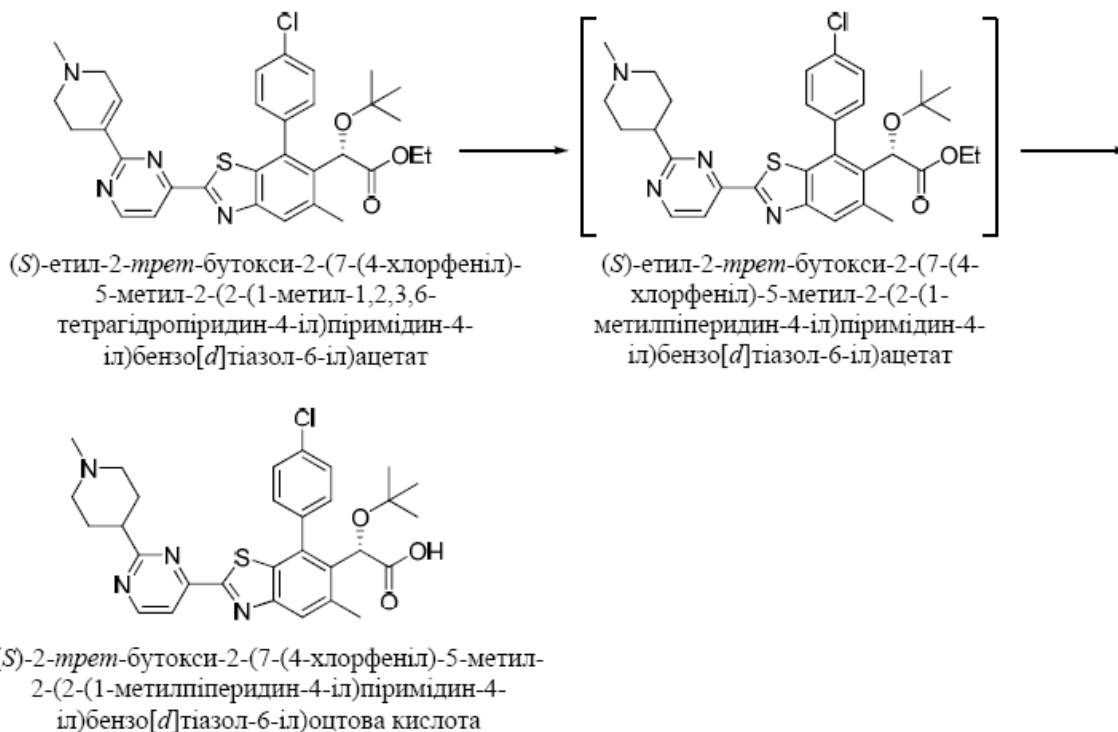
Одержання (S)-етил-2-(2-(4-бромфеніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату: (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (200 мг, 0,403 ммоль), 4-бромфенілборонову кислоту (113 мг, 0,564 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (69,8 мг, 0,060 ммоль) та K_2CO_3 (167 мг, 1,208 ммоль) вносили у пробірку для мікрохвильового реактора, пробірку вакуумували та три рази продували аргонном. До даної суміші додавали дегазований 1,4-діоксан (4 мл) та дегазовану воду (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 75°C впродовж 5 год., фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 572,1 та 573,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 574,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: (S)-етил-2-(2-(4-бромфеніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (50,0 мг, 0,087 ммоль), складний пінаколіновий ефір 1,5-диметил-1H-піразол-4-боронової кислоти (24,7 мг, 0,105 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (15,1 мг, 0,013 ммоль) та K_2CO_3 (36,2 мг, 0,262 ммоль) вносили у пробірку для мікрохвильового реактора, пробірку вакуумували та три рази продували аргонном. До даної суміші додавали дегазований 1,4-діоксан (0,8 мл) та дегазовану воду (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при 100°C впродовж 2,5 год., фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 588,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 588,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,5 мл) та воді (0,5 мл) додавали NaOH (0,5 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт,

об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 560,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 560,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08 – 8,03 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 2H), 7,64 – 7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

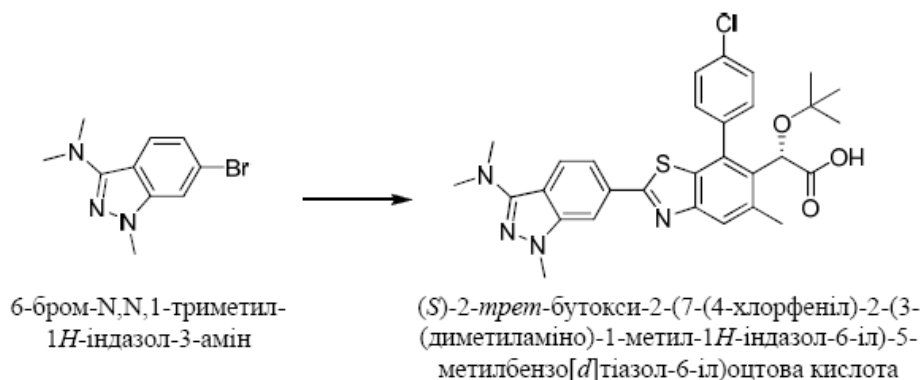
- 5 Приклад 71. Спосіб AV: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метилпіперидин-4-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (205).



205

- Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метилпіперидин-4-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (14,4 мг, 0,024 ммоль) у етанолі (0,5 мл) додавали родій на оксиді алюмінію (2,5 мг, 5 %мас. наповнювача). З реакційної колби три рази видаляли газ та вводили водень, а потім залишали у атмосфері водню. Через 4 год. додавали ще родій на оксиді алюмінію (5,0 мг) та з реакційної колби ще три рази видаляли газ та вводили водень. Через ще 3 год. додавали ще родій на оксиді алюмінію (5,0 мг) та з реакційної колби ще три рази видаляли газ та вводили водень. Реакційну суміш перемішували у атмосфері водню впродовж 2 днів. Після завершення відновлення, визначуваного за допомогою РХ/МС, водень видаляли. До неочищеної реакційної суміші додавали ТГФ (0,5 мл) та NaOH (0,5 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 565,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 565,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,94 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 3,63 (шир. d, J=12,2 Гц, 2H), 3,25 – 3,14 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (шир. d, J=16,0 Гц, 2H), 2,12 (шир. d, J=12,3 Гц, 2H), 0,98 (s, 9H).

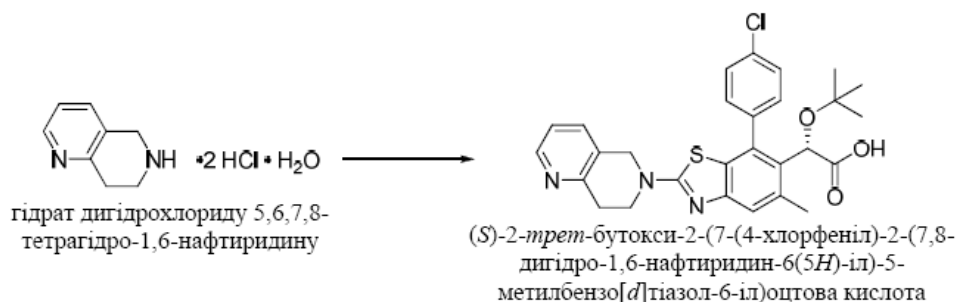
Приклад 72. Спосіб AW: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(диметиламіно)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (206).



206

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(диметиламіно)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у пробірку вносили 6-бром-N, N,1-триметил-1H-індазол-3-амін (102 мг, 0,402 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (112 мг, 0,442 ммоль), PdCl₂(dppf)•ДХМ (33 мг, 40 мкмоль), льодяної АсОН (25 мкл, 0,44 ммоль), КОАс (130 мг, 1,33 ммоль) та діоксан (2,0 мл). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 30 хвил. До реакційної суміші додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидат (150 мг, 0,302 ммоль), 2 М вод. розчин K₂CO₃ (884 мкл) та Pd(PPh₃)₄ (46 мг, 40 мкмоль). Реакційну суміш гріли впродовж додаткового 1 год. при 100 °С. Потім додавали EtOH (абсолютний, 1,7 мл) та 2 М водний розчин NaOH (884 мкл). Реакційну суміш гріли при 100 °С впродовж додаткового 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₁ClN₄O₃S: 563,2, 565,2 (M+H⁺); спостерігали: 563,2, 565,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (dd, J=6,3, 3,2 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 2,61 (d, J=4,8 Гц, 3H), 0,98 (d, J=4,1 Гц, 9H).

Приклад 73. Спосіб АХ: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (207).

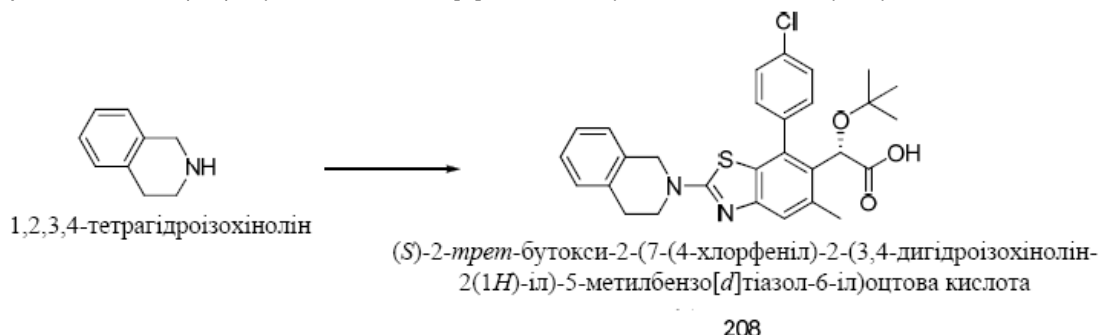


207

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у пробірку вносили гідрат дигідрохлориду 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину (125 мг), ДХМ (1,5 мл) та 50 %мас./об. водний розчин КОН (200 мкл). Пробірку струшували. Потім додавали H₂O (1,3 мл). Органічну фазу об'єднували, сушили з невеликою кількістю Na₂SO₄, декантували та концентрували з одержанням вільної основи. Додавали N, N-диметилацетамід (500 мкл) та (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидат (25 мг, 50 мкмоль). Пробірку герметизували та нагрівали до 100 °С впродовж 30 хвил. Потім додавали ТГФ (1 мл), EtOH (абсолютний, 500 мкл) та 5 М водний розчин NaOH (500 мкл). Реакційну суміш гріли при 100 °С впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₈H₂₈ClN₃O₃S: 522,2, 524,2 (M+H⁺); спостерігали: 522,2, 524,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,62 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=7,9, 5,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,38 (app, s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,96

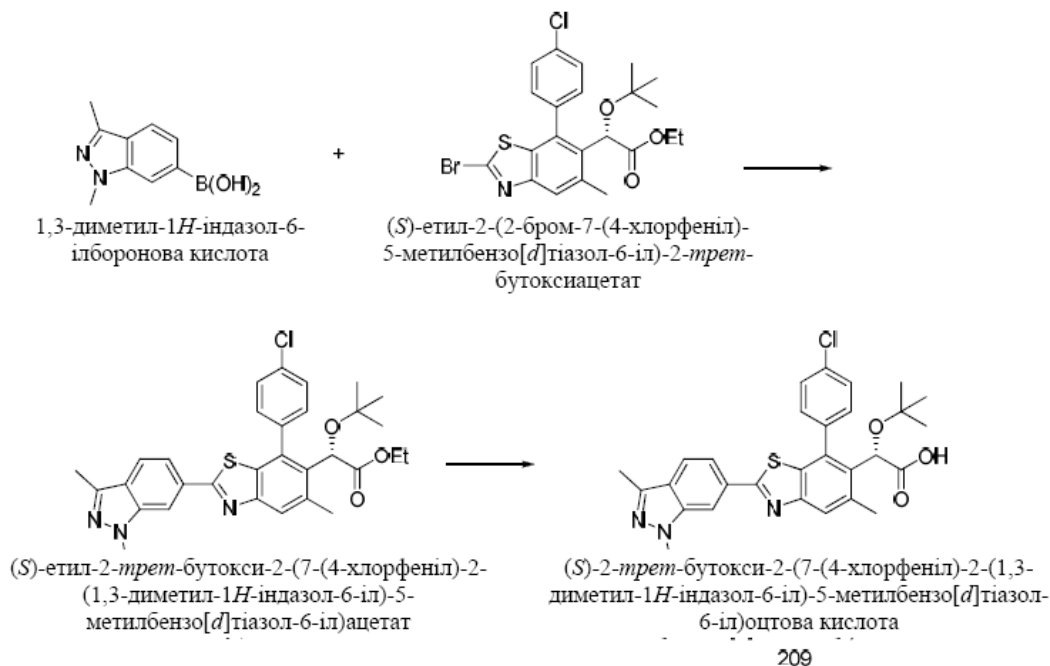
(s, broad, 2H), 4,03 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

Приклад 74. Спосіб АУ: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (208).



- 5 Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у пробірку вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (25 мг, 50 мкмоль), N, N-диметилацетамід та 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (50 мкл). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 30 хвил. Потім додавали ТГФ (1 мл), EtOH (абсолютний, 500 мкл) та 5 М вод. розчин NaOH (500 мкл). Реакційну суміш гріли впродовж додаткових 30 хвил. при 100 °С. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₂₉ClN₂O₃S: 521,2, 523,2 (M+H⁺); спостерігали: 521,2, 523,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,71 – 7,47 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 4H), 5,17 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,84 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,09 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).
- 10
- 15

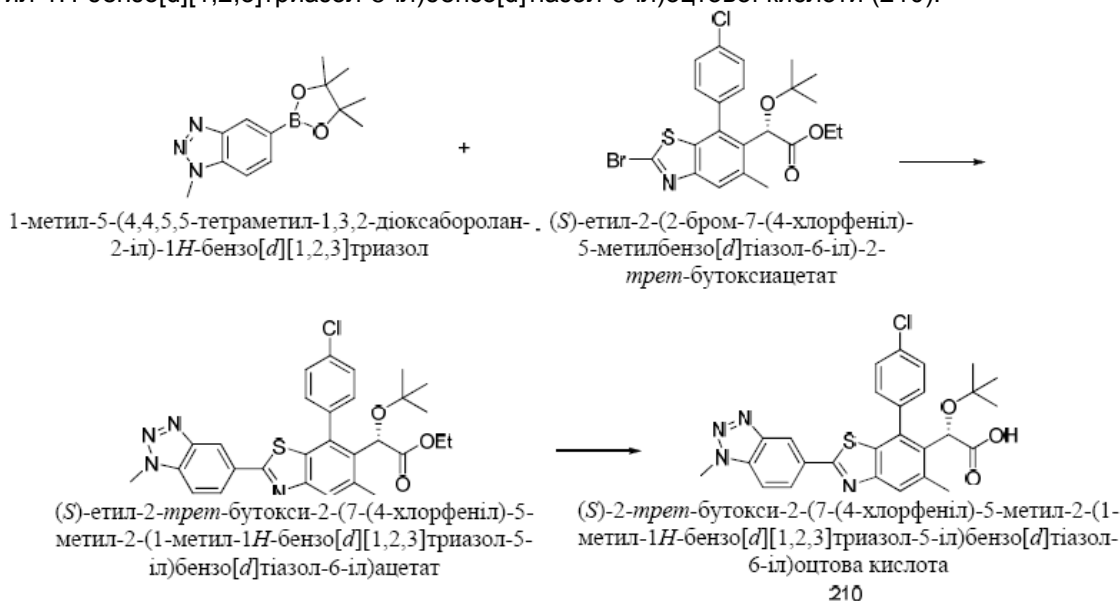
Приклад 75. Спосіб AZ: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (209).



- 20 Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у продукту аргонем пробірку додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (100 мг, 0,202 ммоль), 1,3-диметил-1H-індазол-6-ілборонову кислоту (76 мг, 0,4 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 20 мкмоль) та K₂CO₃ (83 мг, 0,6 ммоль). Потім додавали дегазований діоксан (1,6 мл) та воду (0,4 мл) та реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 1 год. Після охолодження до 23 °С реакційну суміш фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-30 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₃ClN₃O₃S: 562,2 (M+H⁺); спостерігали: 562,3 (M+H⁺).
- 25

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у пробірці (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (100 мг, 0,178 ммоль) розчиняли у ТГФ (4 мл) та EtOH (2 мл). Додавали 1 М розчин NaOH (2 мл) та реакційну суміш гріли при 50 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₂₉ClN₃O₃S: 534,1 (M+H⁺); спостерігали: 534,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (q, J=8,7 Гц, 3H), 7,57 (d, J=6,1 Гц, 3H), 5,25 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

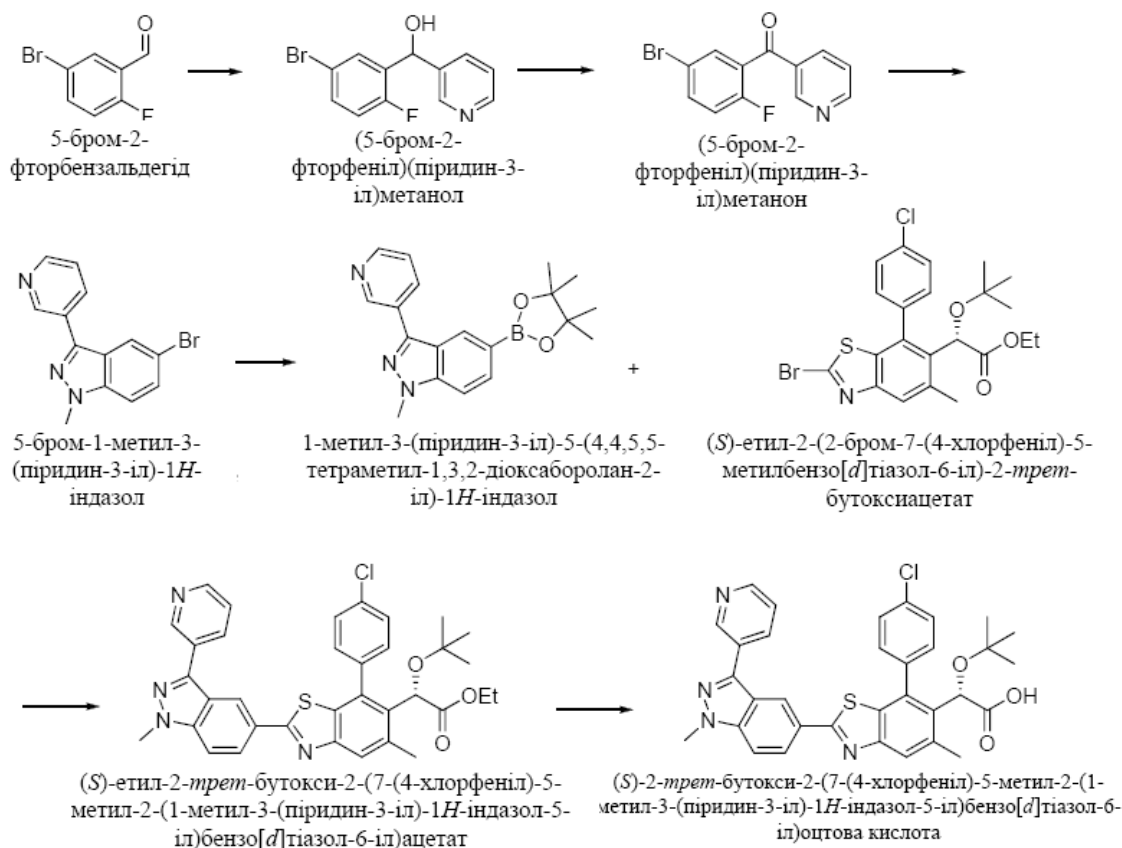
Приклад 76. Спосіб ВА: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (210).



Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у продукту аргонем пробірку додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат (100 мг, 0,202 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d][1,2,3]тріазол (62 мг, 0,24 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 20 мкмоль) та K₂CO₃ (83 мг, 0,6 ммоль). Потім додавали дегазований діоксан (2 мл) та воду (0,5 мл) та реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 1 год. Після охолодження до 23 °С реакційну суміш фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-35 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,31 (dd, J=8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 – 7,44 (m, 5H), 5,17 (s, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,26 – 4,16 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,30 – 1,22 (m, 3H), 0,98 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у пробірці (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (100 мг, 0,182 ммоль) розчиняли у ТГФ (3 мл) та EtOH (1,5 мл). Додавали 1 М розчин NaOH (1,5 мл) та реакційну суміш гріли при 50 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₇H₂₆ClN₄O₃S: 521,0 (M+H⁺); спостерігали: 521,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,26 (dd, J=8,8, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,70 (dd, J=7,4, 2,4 Гц, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,35 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 78. Спосіб ВС: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (212).



212

Одержання (5-бром-2-фторфеніл)(піридин-3-іл)метанолу: у висушену у сушильній шафі колбу додавали безводний ТГФ (20 мл) та 3-бромпіридин (2 мл, 20 ммоль). Потім по краплям впродовж декількох хвилин додавали ізопропілмагнійхлорид у ТГФ (11 мл, 2,0 М розчин). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, а потім додавали 5-бром-2-фторбензальдегід (2,4 мл, 20 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 додаткової години реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-50 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,41 (dd, $J=4,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,38 (ddd, $J=8,7$, 4,6, 2,6 Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=8,6$, 4,2 Гц, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,22 (шир. s, 1H).

Одержання (5-бром-2-фторфеніл)(піридин-3-іл)метанолу: до розчину (5-бром-2-фторфеніл)(піридин-3-іл)метанолу (3,75 г, 13,3 ммоль) у ДХМ (50 мл) при перемішуванні порціями впродовж декількох хвилин додавали періодинан Десса-Мартіна (6,21 г, 14,6 ммоль). Потім реакцію гасили насиченим 1:1 розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (140 мл) та реакційну суміш перемішували до припинення виділення газу. Водний шар екстрагували ДХМ, сушили над MgSO_4 та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-30 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,98 (s, 1H), 8,83 (dd, $J=4,9$, 1,7 Гц, 1H), 8,14 (dd, $J=7,9$, 0,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=6,0$, 2,5 Гц, 1H), 7,68 (ddd, $J=8,7$, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=8,0$, 4,9 Гц, 1H), 7,09 (t, $J=9,0$ Гц, 1H).

Одержання 5-бром-1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-індазола: у товстостінну колбу, стійку до тиску, вносили (5-бром-2-фторфеніл)(піридин-3-іл)метанон (3,417 г, 12,2 ммоль) та діоксан (30 мл). Потім додавали метилгідазин (1,4 мл, 26,6 ммоль) та суміш гріли при 100 °C впродовж 16 годин. Неочищений продукт концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-55 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,65 (dd, $J=4,9$, 1,5 Гц, 1H), 8,28 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=8,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=8,0$, 4,9 Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,15 (s, 3H).

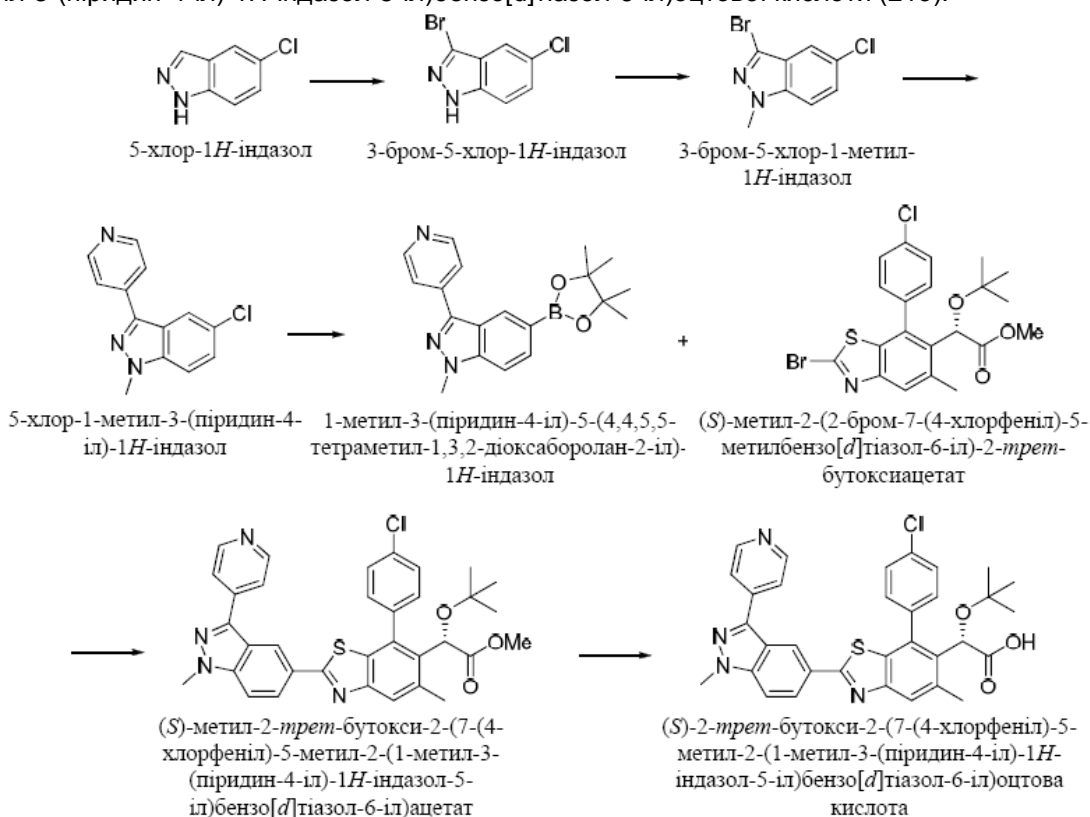
Одержання 1-метил-3-(піридин-3-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазолу: у продукту аргоном колбу додавали 5-бром-1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-індазол (432 мг, 1,5 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (123 мг, 0,15 ммоль), біс(пінаколато)диборон (419 мг, 1,65 ммоль) та KOAc (442 мг, 4,5 ммоль). Додавали безводний діоксан (8 мл) та суміш гріли при 90 °C впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури неочищений продукт

фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-60 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,28 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,64 (dd, J=4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (dt, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

5 Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у продукту аргоном колбу додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат (75 мг, 0,15 ммоль), 1-метил-3-(піридин-3-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-індазол (60,4 мг, 0,18 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (17,4 мг, 15 мкмоль) та K₂CO₃ (62,2 мг, 0,45 ммоль). Потім додавали дегазований діоксан (1,6 мл) та воду (0,4 мл) та реакційну суміш нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Після охолодження до 23 °C реакційну суміш фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-70 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,26 (s, 1H), 8,67 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=8,8, 1,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 6H), 5,17 (s, 1H), 4,34 – 4,08 (m, 5H), 2,61 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (s, 9H).

10 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у пробірці (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (69 мг, 0,11 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл) та EtOH (1 мл). Додавали 1 М розчин NaOH (1 мл) та суміш гріли при 50 °C впродовж 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту у вигляді світло-жовтого порошку. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₀ClN₄O₃S: 597,1 (M+H⁺); спостерігали: 597,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,89 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,72 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09 (dd, J=8,9, 1,4 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=7,9, 5,5 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 2H), 7,63 – 7,52 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

20 Приклад 79. Спосіб BD: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-4-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (213).



30 Одержання 3-бром-5-хлор-1H-індазолу: у колбу вносили 5-хлор-1H-індазол (4,9 г, 32,11 ммоль) та ДМФА (30 мл). Потім суміш охолоджували до 0 °C та впродовж декількох хвилин додавали розчин бром (2,4 мл, 46,86 ммоль) у ДМФА (30 мл). Після завершення додавання

колбу нагрівали до кт та реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин. Додавали ще бром (0,89 мл, 16 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш вносили в 600 мл льодяного 1 % (мас./об.) розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та осад відфільтровували. Продукт повторно розчиняли у EtOAc (500 мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , а потім сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13,60 (шир. s, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,44 (dd, J=9,0, 1,8 Гц, 1H).

Одержання 3-бром-5-хлор-1-метил-1H-індазолу: 3-бром-5-хлор-1H-індазол (7,5 г, 32,4 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (60 мл), а потім охолоджували до 0 °С. При енергійному перемішуванні однією порцією додавали карбонат цезію (13,36 г, 41 ммоль), а потім по краплям додавали йодметан (2,55 мл, 41 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 години. Реакційну суміш розводили дистильованою водою (80 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 60 мл). Органічні екстракти промивали сольовим розчином (2х), сушили над Na_2SO_4 та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-15 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,58 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H).

Одержання 5-хлор-1-метил-3-(піридин-4-іл)-1H-індазолу: у колбу, стійку до тиску, додавали 3-бром-5-хлор-1-метил-1H-індазол (0,737 г, 3 ммоль), піридин-4-боронову кислоту (0,996 г, 8,1 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (0,490 г, 0,6 ммоль) та K_3PO_4 (3,184 г, 15 ммоль). Колбу впродовж 5 хвилин продували аргоном, а потім додавали сухий ДМЕ (15 мл) та колбу герметизували у атмосфері аргону. Потім реакційну суміш гріли при 90 °С впродовж 4 годин. Додавали ще $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (0,245 г, 0,3 ммоль) та піридин-4-боронову кислоту (0,370 г, 3 ммоль) та нагрівання продовжували впродовж ще 14 год. при 90 °С. Після охолодження до кімнатної температури неочищений продукт фільтрували через шар целіту, концентрували, розчиняли у ДХМ та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-75 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (d, J=6,0 Гц, 2H), 8,02 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J=6,1 Гц, 2H), 7,53 – 7,32 (m, 2H), 4,15 (s, 3H).

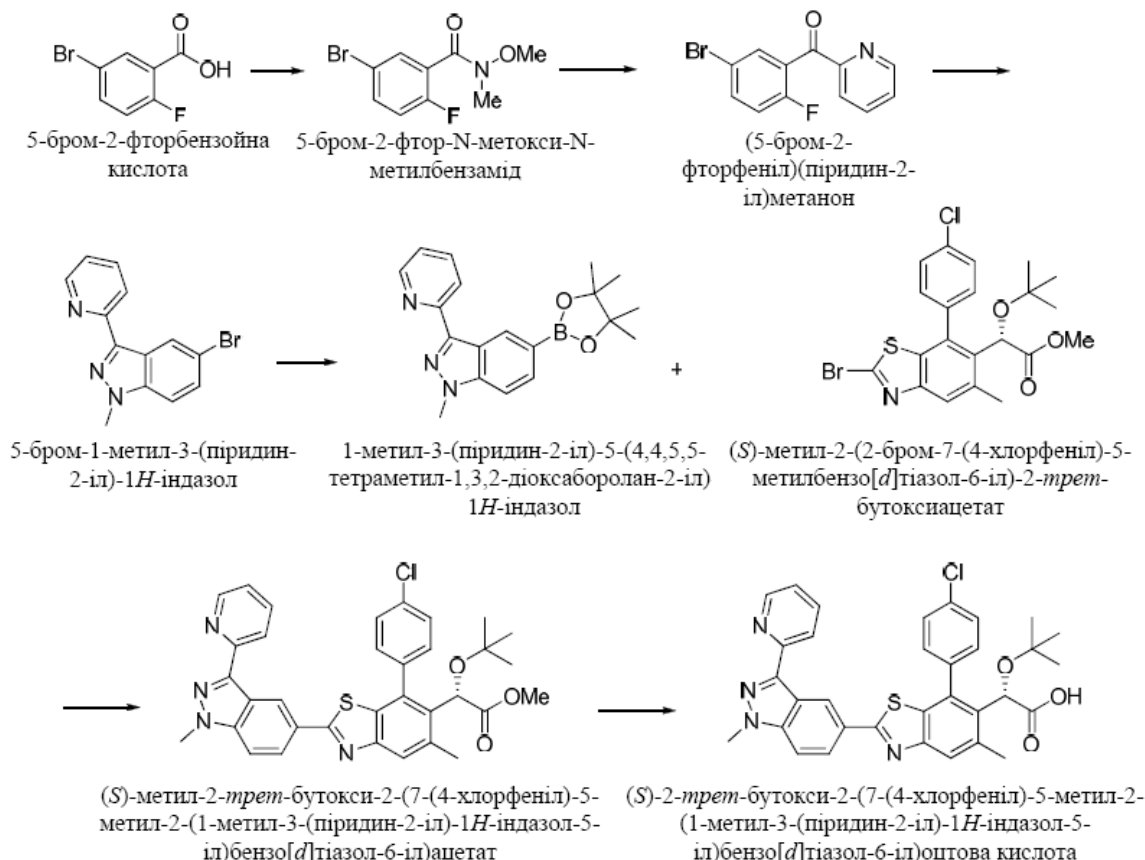
Одержання 1-метил-3-(піридин-4-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазолу: у пробірку для мікрохвильового реактору вносили 5-хлор-1-метил-3-(піридин-4-іл)-1H-індазол (171 мг, 0,7 ммоль), біс(пінаколато)диборон (533 мг, 2,1 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,1 мг, 0,014 ммоль), X-Phos (13 мг, 0,028 ммоль) та KOAc (206 мг, 2,1 ммоль). Пробірку впродовж 5 хвилин продували аргоном, а потім додавали безводний діоксан (5 мл) та реакційну суміш нагрівали до 110 °С впродовж 1 години. Після охолодження до кімнатної температури неочищений продукт фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-70 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (d, J=6,2 Гц, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,3 Гц, 2H), 7,89 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,39 (s, 12H).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-4-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у продукту аргоном колбу додавали (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (100 мг, 0,207 ммоль), 1-метил-3-(піридин-4-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол (53 мг, 0,16 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 мг, 16 ммоль) та K_2CO_3 (66 мг, 0,47 ммоль). Потім додавали дегазований діоксан (2 мл) та воду (0,5 мл) та реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 1 год. Після охолодження до 23 °С реакційну суміш фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-75 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,77 (d, J=5,9 Гц, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,61 – 7,39 (m, 5H), 5,21 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-4-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у пробірці (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(2-метилпіридин-3-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (100 мг, 0,16 ммоль) розчиняли у ТГФ (3 мл) та EtOH (1,5 мл). Додавали 1 М розчин NaOH (1,5 мл) та суміш гріли при 50 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 597,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 597,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (d, J=6,1 Гц, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,47 (d, J=6,3 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 3H), 7,60 (dt, J=11,1, 7,5 Гц, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 80. Спосіб BE: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-

метил-3-(піридин-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (214).



214

Одержання 5-бром-2-фтор-N-метокси-N-метилбензаміду: до суспензії 5-бром-2-фторбензойної кислоти (29 г, 132 ммоль) у безводному ДХМ (500 мл) додавали оксалілхлорид (16,8 мл, 199 ммоль) та 5 крапель ДМФА. Суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник та надлишок оксалілхлориду видаляли за допомогою ротаційного випарювання та залишок розчиняли у безводному ДХМ (500 мл). При інтенсивному перемішуванні однією порцією додавали N, O-диметилгідроксиламінгідрохлорид (16,8 г, 172,3 ммоль), а потім додавали триетиламін (80 мл, 574 ммоль). Густу суспензію перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі, а потім фільтрували. Органічний шар послідовно промивали 1 М розчином HCl, 1 М розчином NaOH та водою, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J=8,7, 4,6, 2,5 Гц, 1H), 7,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,34 (s, 3H).

Одержання (5-бром-2-фторфеніл)(піридин-2-іл)метанону: висушену у сушильній шафі колбу охолоджували у атмосфері аргону, а потім у колбу вносили безводний ТГФ (40 мл) та 2-бромпіридин (1,76 мл, 18 ммоль). Потім по краплям при кімнатній температурі додавали ізопропілмагнійхлорид у тетрагідрофурані (2,0 М розчин у ТГФ, 11 мл). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, охолоджували до 0 °C, після чого додавали ТГФ розчин (5 мл) 5-бром-2-фтор-N-метокси-N-метилбензаміду (3,93 г, 15 ммоль). Потім суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 годин. Реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl, екстрагували EtOAc, промивали 10 % розчином HCl, сушили над Na₂SO₄ та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-10 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,92 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=5,8, 1,4 Гц, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (dd, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 7,04 (t, J=9,0 Гц, 1H).

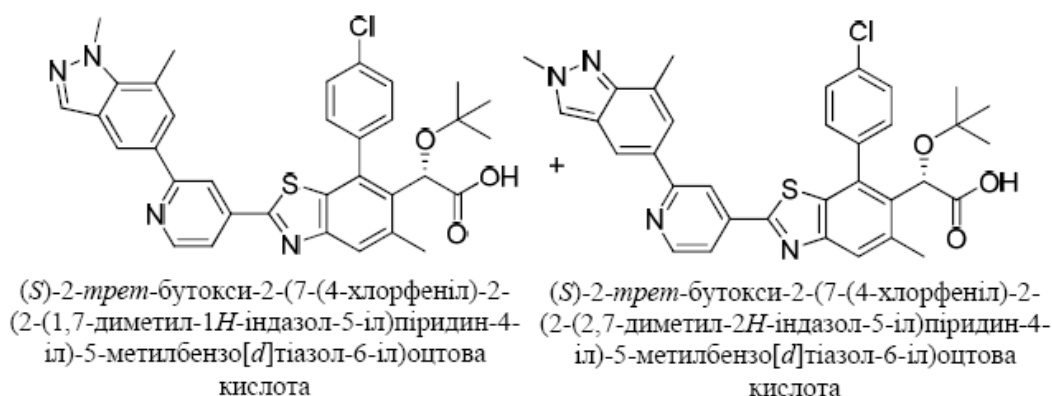
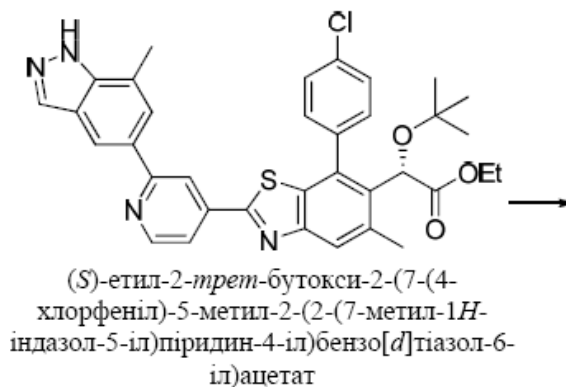
Одержання 5-бром-1-метил-3-(піридин-2-іл)-1H-індазолу: у товстостінну колбу, стійку до тиску, вносили (5-бром-2-фторфеніл)(піридин-2-іл)метанон (0,98 г, 3,5 ммоль) та діоксан (10 мл). Потім додавали метилгідазин (0,4 мл, 7,7 ммоль) та суміш гріли при 100 °C впродовж 15 годин. Неочищений продукт концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-20 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,73 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H).

Одержання 1-метил-3-(піридин-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індазолу: у продукту аргонном колбу додавали 5-бром-1-метил-3-(піридин-2-іл)-1Н-індазол (576 мг, 2 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (163 мг, 0,2 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (559 мг, 2,2 ммоль) та KOAc (589 мг, 6 ммоль). Додавали безводний діоксан (10 мл) та суміш гріли при 90 °C впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури неочищений продукт фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-25 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 8,79 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J=8,5, 0,6$ Гц, 1H), 7,77 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у продукту аргонном колбу додавали (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетат (100 мг, 0,207 ммоль), 1-метил-3-(піридин-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індазол (83,3 мг, 0,25 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24 мг, 21 мкмоль) та K_2CO_3 (86 мг, 0,62 ммоль). Потім додавали дегазований діоксан (2 мл) та воду (0,5 мл) та реакційну суміш нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Після охолодження до кт реакційну суміш фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-40 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,21 – 9,15 (m, 1H), 8,84 – 8,77 (m, 1H), 8,25 (dd, $J=8,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (td, $J=7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 4H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у пробірці (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (122 мг, 0,2 ммоль) розчиняли у ТГФ (3 мл) та EtOH (1,5 мл). Додавали 1 М розчин NaOH (1,5 мл) та суміш гріли при 50 °C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кт та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту у вигляді ярко-жовтого порошку. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 597,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 597,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,66 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=11,1, 4,5$ Гц, 1H), 8,02 (dd, $J=8,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 81. Спосіб BF: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,7-диметил-1Н-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (215) та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2,7-диметил-2Н-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (216).



215

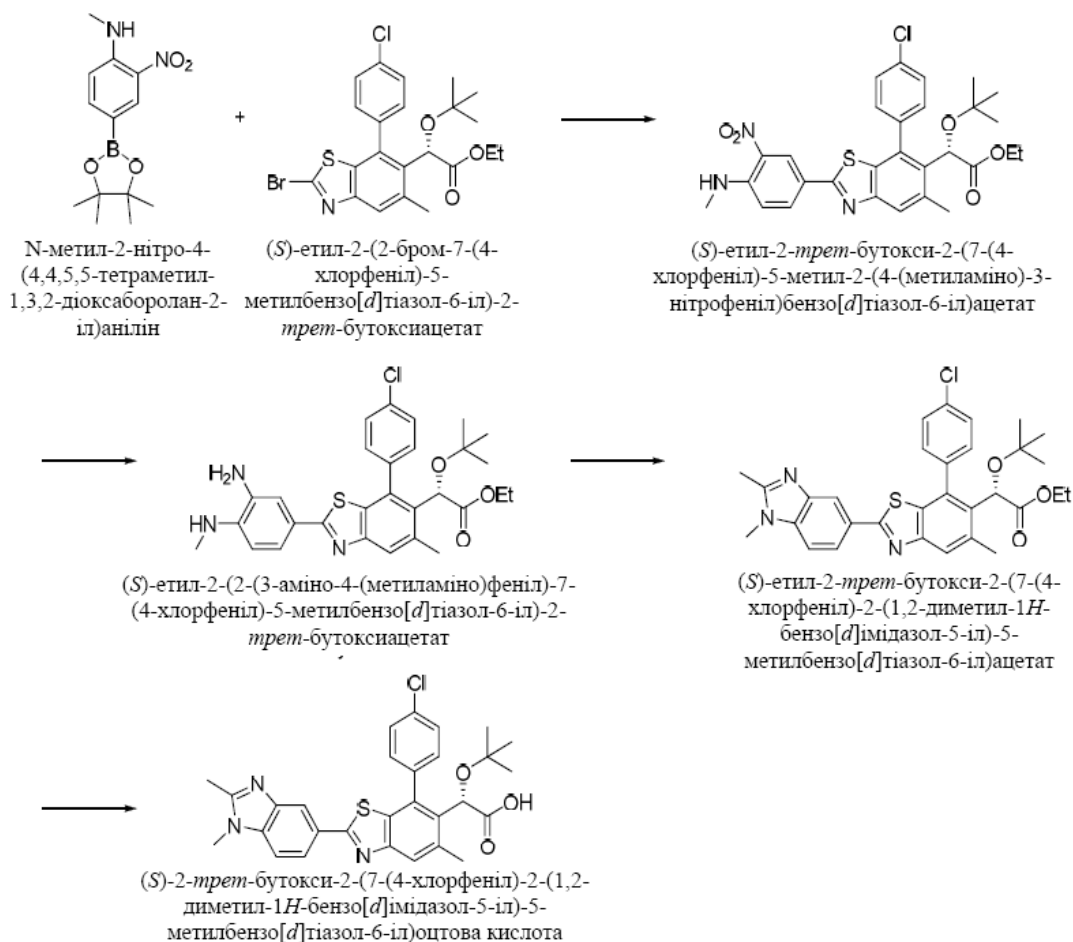
216

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,7-диметил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2,7-диметил-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(7-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату, отриманого за Способом F (100 мг, 0,16 ммоль), у ДМФА (2 мл) додавали гідрид натрію (60 %, 7,7 мг, 0,19 ммоль). Через 30 хвилин додавали йодметан (~100 мкл). Через 2 год. додавали насичений розчин NH_4Cl та EtOAc . Шари розділяли та органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Додавали MeOH (2 мл) та ТГФ (2 мл), а потім розчин гідроксиду натрію (2 М водний розчин, 500 мкл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 4 год. Суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продуктів.

(S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,7-диметил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота: $\text{PXMC} (\text{ESI}^+)$: розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,63 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 5,20 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).

(S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2,7-диметил-2H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота: $\text{PXMC} (\text{ESI}^+)$: розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,64 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (dd, $J=5,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 5,20 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).

Приклад 82. Спосіб BG: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (217).



217

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(метиламіно)-3-нітрофеніл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (497 мг, 1,00 ммоль) у 1,4-діоксані (6 мл) додавали N-метил-2-нітро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін (417 мг, 1,50 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (58 мг, 0,05 ммоль) та розчин карбонату калію (2 М водний розчин, 1,5 мл, 3,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 105 °С впродовж 3 год., а потім охолоджували до кт. Додавали EtOAc та H₂O. Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою CombiFlash (суміші EtOAc/гексани) з одержанням (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(метиламіно)-3-нітрофеніл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,71 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,05 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51-7,58 (m, 4H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,05 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,22 (t, J=7 Гц, 3H), 0,97 (s, 9H).

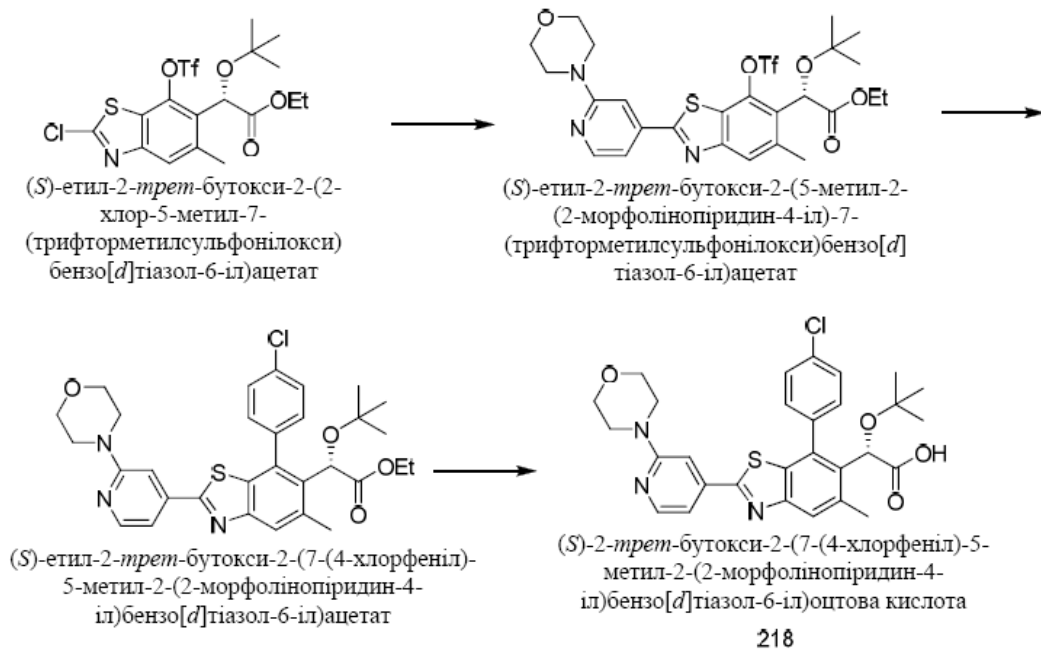
Одержання (S)-етил-2-(2-(3-аміно-4-(метиламіно)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(метиламіно)-3-нітрофеніл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (510 мг) у EtOH (4 мл) та EtOAc (2 мл) додавали 5 % Pt/C (150 мг). Реакційну суміш продували воднем та перемішували у атмосфері водню (із застосуванням балону) впродовж 1,5 год. Суміш фільтрували через целіт та концентрували у вакуумі та (S)-етил-2-(2-(3-аміно-4-(метиламіно)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетат застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₂₉H₃₃ClN₃O₃S: 538,2 (M+H⁺); спостерігали: 538,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-(3-аміно-4-(метиламіно)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (40 мг, 0,07 ммоль) у оцтовій кислоті (2 мл) додавали триетилортоацетат (~200 мкл). Через 30 хвил. додавали MeOH (20 мл) додавали, суміш концентрували у вакуумі та (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₁H₃₃ClN₃O₃S: 562,2

(M+H⁺); спостерігали: 562,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у MeOH (2 мл) та ТГФ (2 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (2 М водний розчин, 500 мкл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 4 год. Суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₂₉ClN₃O₃S: 534,2 (M+H⁺); спостерігали: 534,2 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 83. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-морфолінопіридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (218).



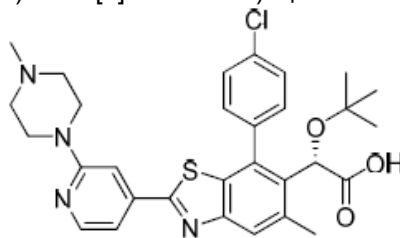
Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(5-метил-2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(2-хлор-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (16 мг, 0,0327 ммоль), 2-морфолінопіридин-4-боронової кислоти (10 мг, 0,049 ммоль), PdCl₂(dppf) (2,7 мг, 0,00327 ммоль) та порошкового карбонату калію (18 мг, 0,131 ммоль) у безводному диметоксиетані (0,5 мл) впродовж 10 хвилин продували азотом, а потім гріли впродовж ночі при 80 °С. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-60 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₆H₃₁F₃N₃O₇S₂: 618,2 (M+H⁺); спостерігали: 618,1 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-морфоліно-піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(5-метил-2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (20 мг, 0,0324 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (10 мг, 0,063 ммоль), прекалізатору SPhos (3,3 мг, 0,0049 ммоль) та порошкового карбонату калію (18 мг, 0,129 ммоль) у безводному диметоксиетані (0,75 мл) впродовж 5 хвилин продували азотом, а потім гріли у мікрохвильовому реакторі при 120 °С впродовж 1,5 год. Додавали ще 4-хлорфенілборонової кислоти та попереднього каталізатору SPhos (3,3 мг, 0,0049 ммоль) та продовжували реакцію. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-40 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₅ClN₃O₄S: 580,2 (M+H⁺); спостерігали: 580,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-морфоліно-піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-морфолінопіридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (4,2 мг, 0,00724 ммоль) та 5 М розчину NaOH (29 мкл) у метанолі (0,2 мл) та ТГФ (1,0 мл) перемішували при 40 °С впродовж

ночі. Додавали оцтову кислоту (1 каплю) та ДМФА (0,3 мл) та суміш концентрували до ~ 0,5 мл, розводили сумішшю ДМФА/Н₂О, фільтрували та очищали за допомогою Gilson ВЕРХ (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням продукту після ліофілізації. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для С₂₉Н₃₁СІN₃О₄S: 552,2 (М+Н⁺); спостерігали: 552,3 (М+Н⁺); ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,12 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=4,2, 2,1 Гц, 2H), 7,47 (dd, J=6,2, 1,5 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 4H), 3,74 – 3,62 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 84. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (219).

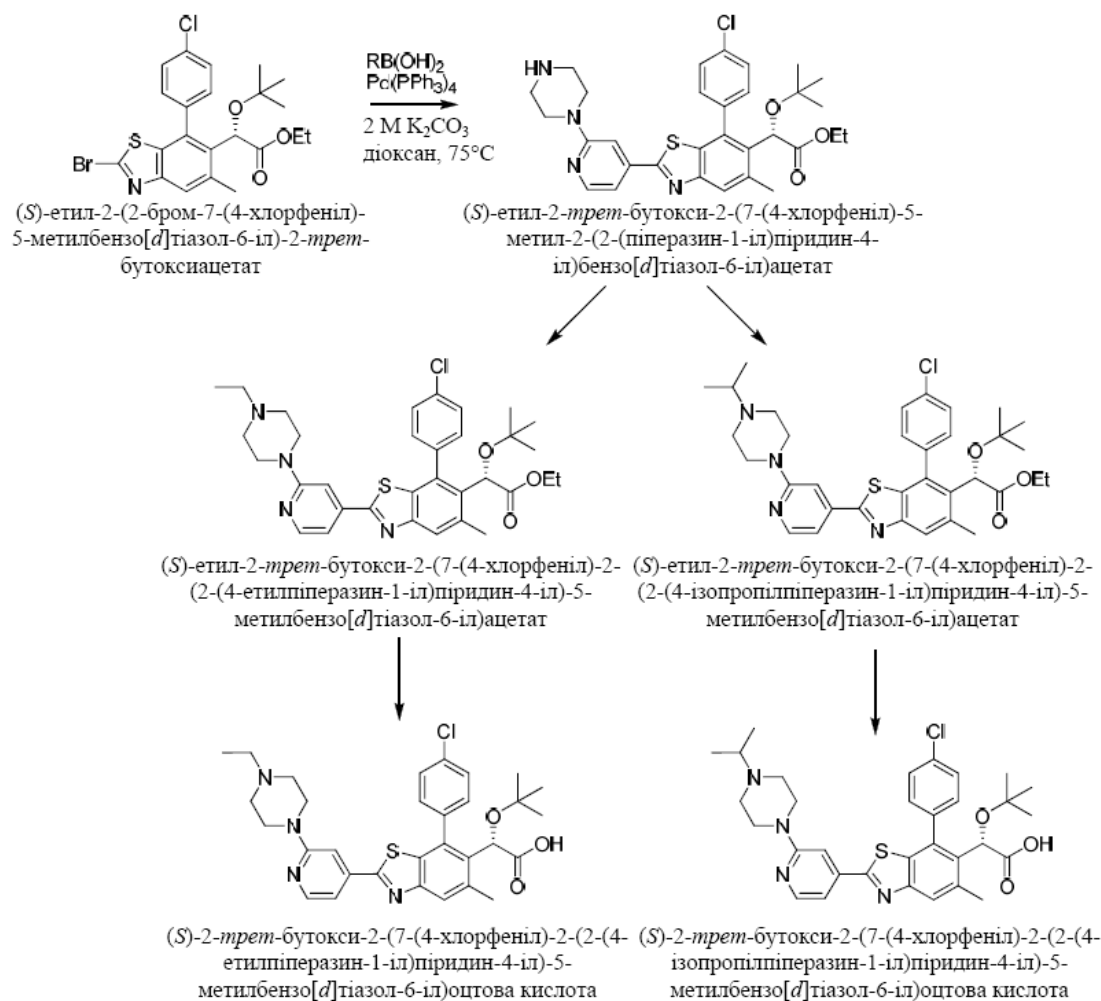


(S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота

219

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували за допомогою способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-морфолінопіридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 2-морфолінопіридин-4-боронової кислоти застосовували 2-(4-метилпіперазино)піридин-4-піридинборонову кислоту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для С₃₀Н₃₄СІN₃О₃S: 565,2 (М+Н⁺); спостерігали: 565,3 (М+Н⁺); ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,30 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 7,34 (d, J=5,1 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,77 – 4,38 (m, 2H), 3,78 – 3,04 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 85. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (220) та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (221).



220

221

Одержання (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(піперазин-1-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: суміш

- 5 (*S*)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (106,5 мг, 0,214 ммоль), складного пінаколінового ефіру 2-(1-піперазиніл)-піридин-4-боронової кислоти (93 мг, 0,322 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,02147 ммоль) та 2 М розчину карбонату калію (0,321 мл, 0,642 ммоль) у безводному діоксані (1,0 мл) впродовж 5 хвилин продували азотом, а потім гріли у мікрохвильовому реакторі впродовж 1 год. при 100°C . Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 579,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 579,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 10 Одержання (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину неочищеного (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(піперазин-1-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (~0,144 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) додавали карбонат цезію (0,094 г, 0,288 ммоль), а потім йодетан (12,6 мкл, 0,158 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год., а потім додавали ще йодетан (5 мкл) та реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. Дані РХ/МС свідчили про неповне завершення реакції, тому додавали ще йодетан (5 мкл) та реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали 5 % розчином хлориду літію (2х) та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-10 % сумішами $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 607,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 607,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

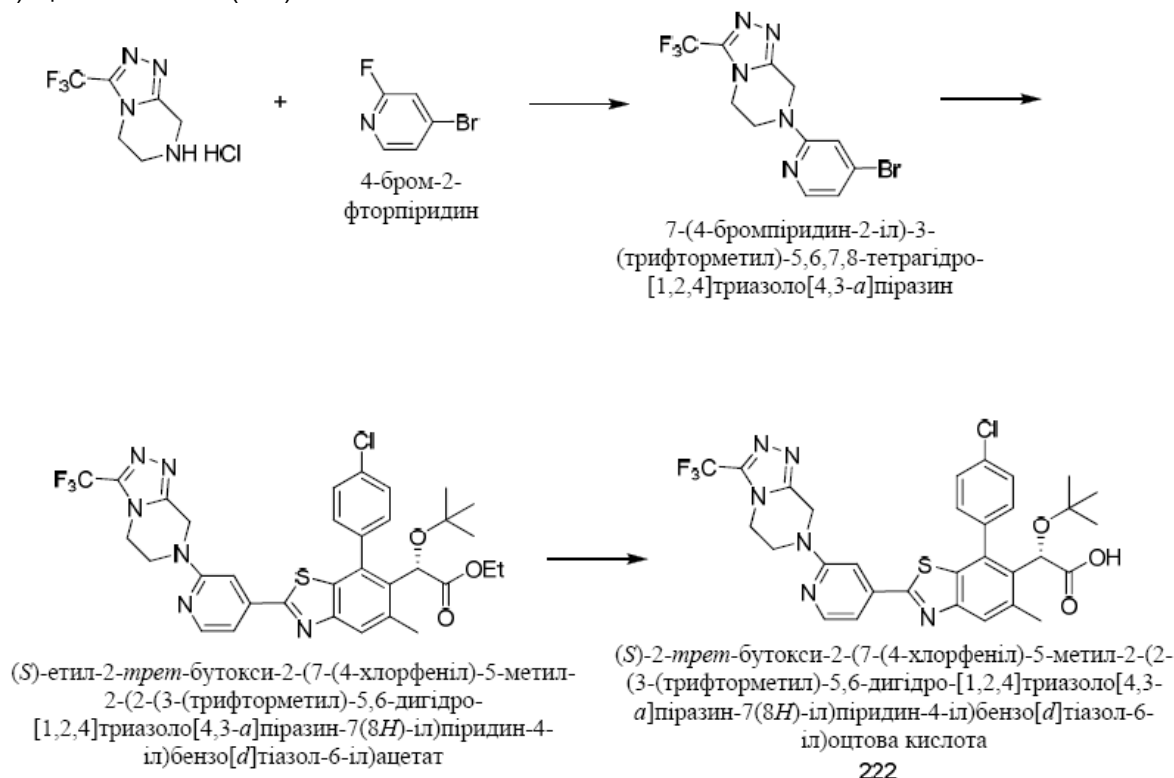
- 20 Одержання (*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метил-бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (26,7 мг, 0,044 ммоль) та 5 М розчин NaOH (176 мкл, 0,879 ммоль) у метанолі (0,2 мл) та ТГФ (1,0 мл) перемішували при 45°C впродовж 2 год., а потім перемішували при кт впродовж ночі. Додавали оцтову

кислоту (1 каплю) та ДМФА (0,3 мл), суміш концентрували до ~ 0,3 мл, розводили метанолом, фільтрували та очищали за допомогою Gilson BPERX (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням продукту після ліофілізації. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₆ClN₄O₃S: 579,2 (М+Н⁺); спостерігали: 579,3 (М+Н⁺); ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,27 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (dd, J=5,4, 1,3 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,81 – 4,18 (m, 2H), 4,81 – 4,18 (m, 2H), 3,7 – 2,99 (m, 4H), 3,27 (dd, J=14,8, 7,5 Гц, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,96 (s, 9H).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпиперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину неочищеного (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(пиперазин-1-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (~0,144 ммоль) у етанолі (2,0 мл) додавали ацетон (0,21 мл) та оцтову кислоту (12 мкл, 0,21 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 15 хвилин, а потім додавали ціаноборгидрид натрію (10 мг, 0,158 ммоль) та реакційну суміш гріли при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію/сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-10 % сумішами MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₄₂ClN₄O₃S: 622,2 (М+Н⁺); спостерігали: 621,3 (М+Н⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпиперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпиперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (36,7 мг, 0,059 ммоль) та 5 М розчин NaOH (236 мкл, 1,18 ммоль) у метанолі (0,2 мл) та ТГФ (1,0 мл) перемішували при 45 °С впродовж 2 год., а потім перемішували при кт впродовж ночі. Додавали оцтову кислоту (1 каплю) та ДМФА (0,3 мл), суміш концентрували до ~ 0,3 мл, розводили сумішшю ДМФА/метанол, фільтрували та очищали за допомогою Gilson BPERX (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням продукту після ліофілізації. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₂H₃₈ClN₄O₃S: 593,2 (М+Н⁺); спостерігали: 593,3 (М+Н⁺); ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,26 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 4H), 7,33 (dd, J=5,4, 1,3 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,77 – 4,40 (m, J=33,2 Гц, 2H), 3,58 (td, J=13,2, 6,6 Гц, 1H), 3,50 – 3,14 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,41 (d, J=6,7 Гц, 6H), 0,95 (s, 9H).

Приклад 86. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл)піридин-4-іл)-бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (222).



Одержання 7-(4-бромпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразину: суміш 4-бром-2-фторпіридину (0,216 мл, 2,1 ммоль), гідрохлориду 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразину (0,399 г, 1,75 ммоль) та карбонату калію (0,482

г, 3,49 ммоль) у безводному ДМФА (7,0 мл) гріли при 100 °С впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом, промивали 5 % розчином хлориду літію (2х) та сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-50 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₁H₁₀BrF₃N₅: 348,0 (М+Н⁺); спостерігали: 348,2 (М+Н⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8Н)-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: суміш 7-(4-бромпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину (22,7 мг, 0,065 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (33 мг, 0,13 ммоль), ацетату калію (32 мг, 0,325 ммоль) та PdCl₂(dppf) (4,8 мг, 0,0065 ммоль) у безводному діоксані (1,0 мл) гріли при 120 °С впродовж 30 хвилин. Охолоджували до кімнатної температури та застосовували на наступній стадії.

До описаної вище реакційної суміші додавали (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат (38,8 мг, 0,078 ммоль), 2 М розчин карбонату калію (0,13 мл, 0,26 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (7,5 мг, 0,0065 ммоль). Реакційну суміш гріли при 95 °С впродовж ночі, розводили етилацетатом та промивали сольовим розчином. Водний шар повторно екстрагували етилацетатом, об'єднаний органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-40 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₃ClF₃N₆O₃S: 685,2 (М+Н⁺); спостерігали: 685,3 (М+Н⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8Н)-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8Н)-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (35 мг, 0,052 ммоль) та 5 М розчин гідроксиду натрію (0,21 мл, 1,04 ммоль) у метанолі (0,3 мл) та ТГФ (1,0 мл) гріли при 45 °С впродовж 2 год. Додавали оцтову кислоту (1 каплю) та ДМФА (0,3 мл), суміш концентрували до ~ 0,3 мл, розводили метанолом, фільтрували та очищали за допомогою Gilson ВЕРХ (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням продукту після ліофілізації. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₂₉ClF₃N₆O₃S: 657,2 (М+Н⁺); спостерігали: 657,3 (М+Н⁺); ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,62 – 7,49 (m, J=10,0, 7,3 Гц, 4H), 7,32 (dd, J=5,5, 1,3 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,36 (t, J=5,2 Гц, 2H), 4,20 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

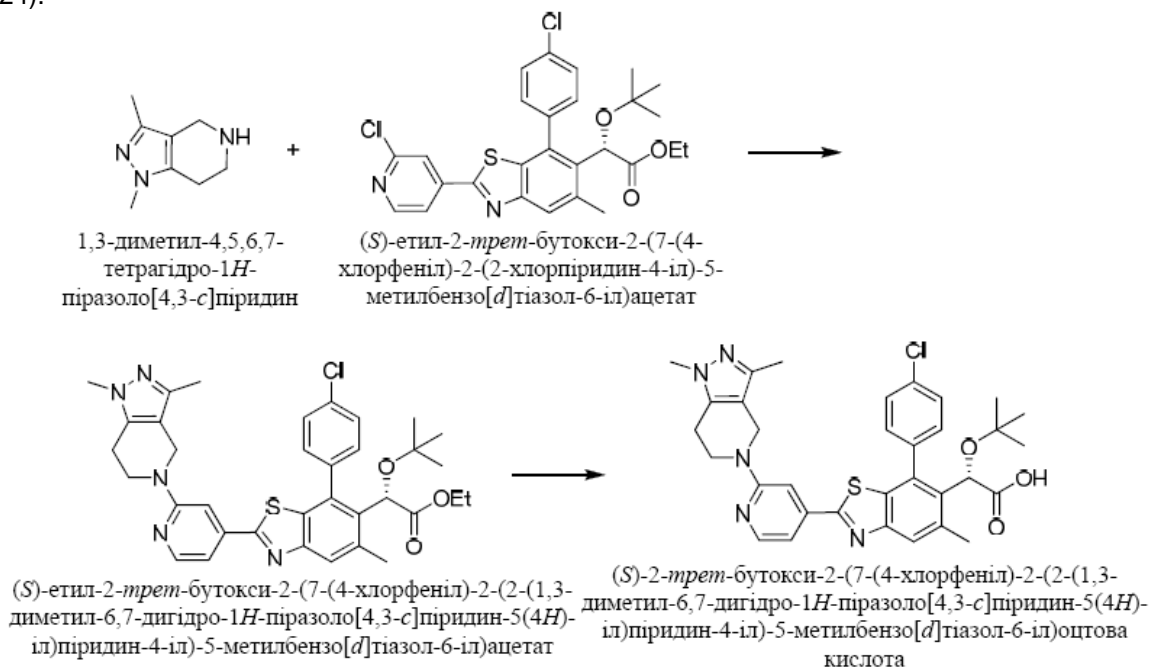
Приклад 87. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8Н)-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (223).



Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8Н)-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8Н)-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8Н)-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість гідрохлориду 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину застосовували гідрохлорид 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₀ClN₆O₃S: 589,2 (М+Н⁺); спостерігали: 589,3 (М+Н⁺); ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 4H), 7,34 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,40 (t, J=5,3 Гц, 2H), 4,22 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

Приклад 88. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-6,7-дигідро-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти

(224).

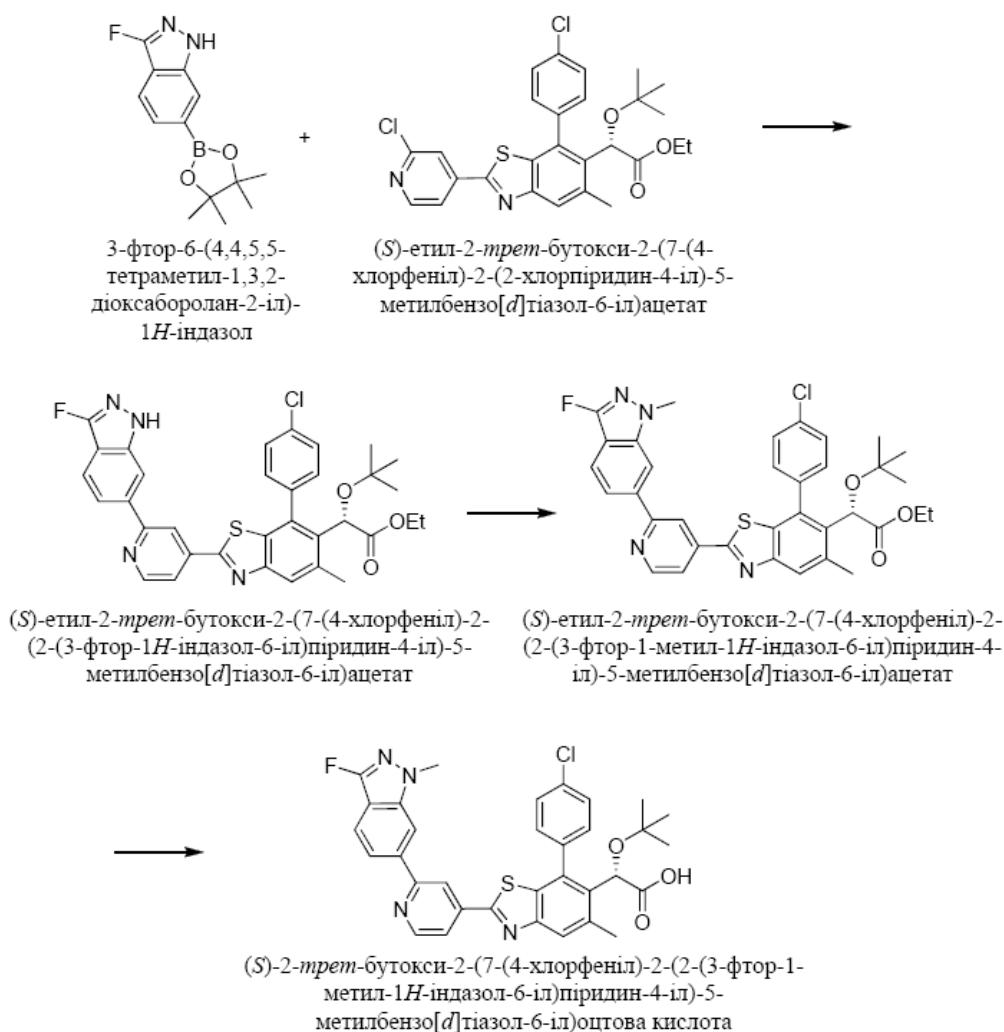


224

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: суміш 1,3-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридину (47,6 мг, 0,315 ммоль) та (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (32 мг, 0,060 ммоль) у безводному НМП (N-метилпіролідоні) (1,0 мл) гріли при 90-110 °С впродовж 40 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шприцевий фільтр та очищали за допомогою Gilson BEXP (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, розводили етилацетатом та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар повторно екстрагували етилацетатом, об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₅H₃₉ClN₅O₃S: 644,2 (M+H⁺); спостерігали: 644,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату, 1,3-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридину (7,7 мг, 0,012 ммоль) та 5 М розчину гідроксиду натрію (47 мкл, 0,24 ммоль) у метанолі (0,1 мл) та ТГФ (0,5 мл) гріли при 45 °С впродовж 2 год. Додавали оцтову кислоту (1 каплю) та ДМФА (0,3 мл), суміш концентрували до ~ 0,3 мл, розводили метанолом, фільтрували та очищали за допомогою Gilson BEXP (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂O+0,1 % ТФК) з одержанням продукту після ліофілізації. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₂H₃₄ClN₅O₃S: 616,2 (M+H⁺); спостерігали: 616,3 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,11 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 3H), 7,47 (dd, J=6,3, 1,3 Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,07 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 89. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-фтор-1-метил-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (225).



225

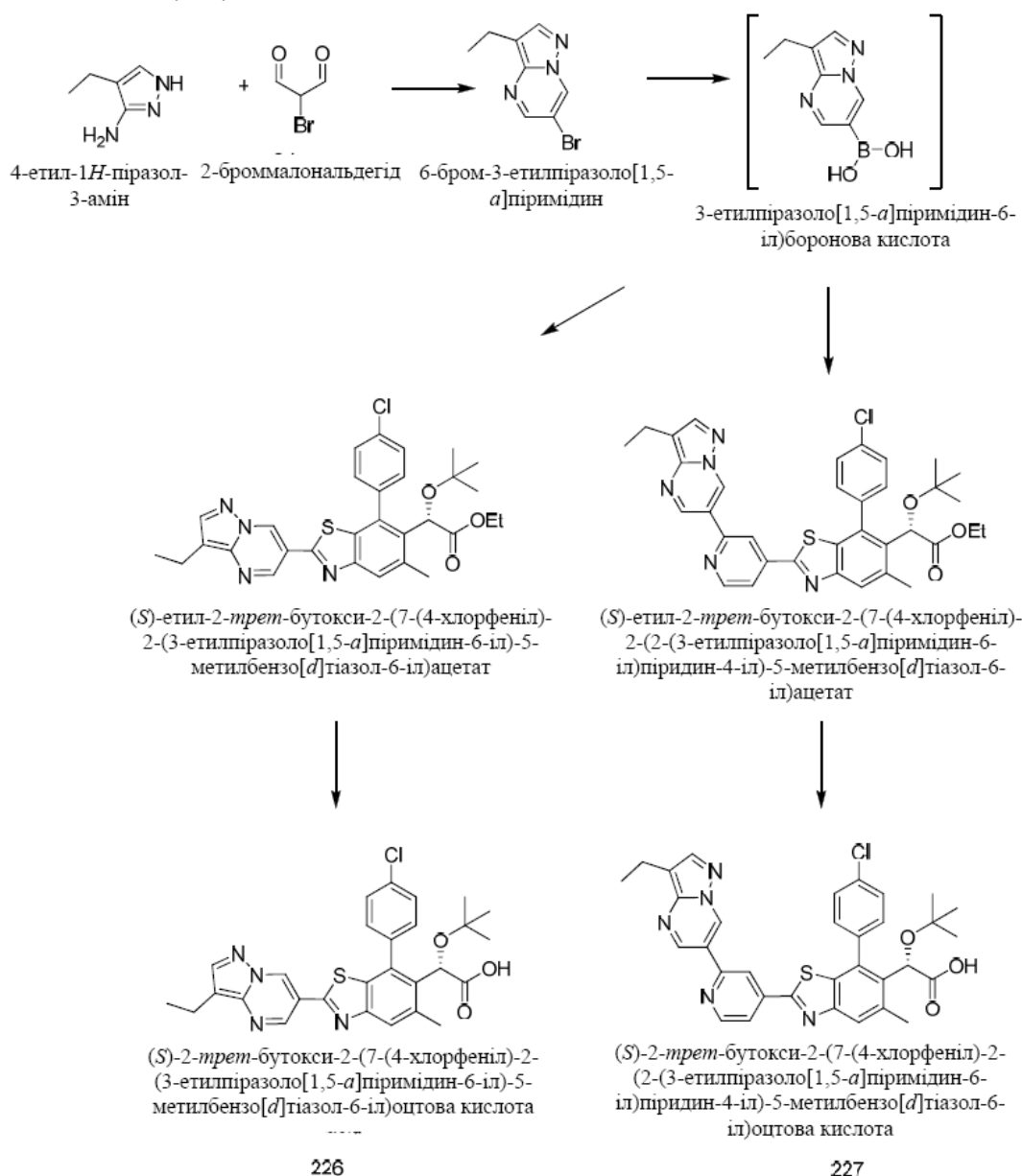
Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-фтор-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш 3-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-індазолу (отриманого у відповідності з міжнародною заявкою на патент 2010/59658, 48 мг, 0,184 ммоль), (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (75 мг, 0,142 ммоль) та 2 М розчину карбонату калію (0,28 мл, 0,568 ммоль) у діоксані (1,0 мл) впродовж 10 хвилин продували азотом, додавали Pd(PPh₃)₄ (16 мг, 0,014 ммоль), реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 100 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали сольовим розчином.

Водний шар повторно екстрагували етилацетатом, об'єднаний органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-40 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₃₁ClFN₄O₃S: 629,2 (M+H⁺); спостерігали: 629,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-фтор-1-метил-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до суміші (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-фтор-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (39,7 мг, 0,0631 ммоль) та карбонату цезію (62 мг, 0,189 ммоль) у безводному ДМФА (1,0 мл) при 0 °C додавали йодметан (5,9 мкл, 0,0947 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. Додавали ще йодметан (3,0 мкл), реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та зберігали у холодильнику впродовж ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали 5 % розчином хлориду літію (3х) та сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-40 % сумішами EtOAc/гексан) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₅H₃₃ClFN₄O₃S: 643,2 (M+H⁺); спостерігали: 643,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-фтор-1-метил-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-фтор-1-метил-1H-індазол-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (37 мг, 0,058 ммоль) та 5 М розчин NaOH (0,23 мл, 1,15 ммоль) у MeOH (0,5 мл) та ТГФ (2 мл) перемішували при 45 °С впродовж 2 годин. Додавали ДМФА (0,3 мл) та оцтову кислоту (73 мкл), реакційну суміш концентрували до ~0,3 мл, фільтрували із застосуванням шприцевого фільтра та розводили метанолом. У результаті очищення за допомогою Gilson ВЕРХ (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізації отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₂₉ClF₄N₄O₃S: 615,2 (M+H⁺); спостерігали: 615,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,80 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (dd, J=5,3, 1,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (dd, J=28,4, 8,6 Гц, 2H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,60 (шир. s, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 90. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (226) та (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (227).



Одержання 6-бром-3-етилпіразоло[1,5-а]піримідину: до розчину 4-етил-1H-піразол-3-аміну (0,50 г, 4,50 ммоль) та 2-броммалональдегіду (1,47 г, 9,72 ммоль) у етанолі (8,0 мл) додавали оцтову кислоту (1,21 мл, 21,2 ммоль). Реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 4 год., а потім зберігали у холодильнику впродовж ночі. Суміш нагрівали

до кт, отриманий осад видаляли шляхом фільтрування та фільтрат концентрували. Отриманий залишок розподіляли між етилацетатом та 1 М розчином гідроксиду натрію, органічний шар промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-50 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_3$: 226,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 226,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш 6-бром-3-етилпіразоло[1,5-а]піримідину (415 мг, 1,84 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (932 мг, 3,67 ммоль), ацетату калію (902 мг, 9,2 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (150 мг, 0,184 ммоль) у безводному діоксані (10,0 мл) впродовж 10 хвилин продували азотом, а потім гріли у мікрохвильовому реакторі при 100 °C впродовж 1 год. Дані РХМС свідчили про повне перетворення у 3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілборонову кислоту, яку застосовували без очищення.

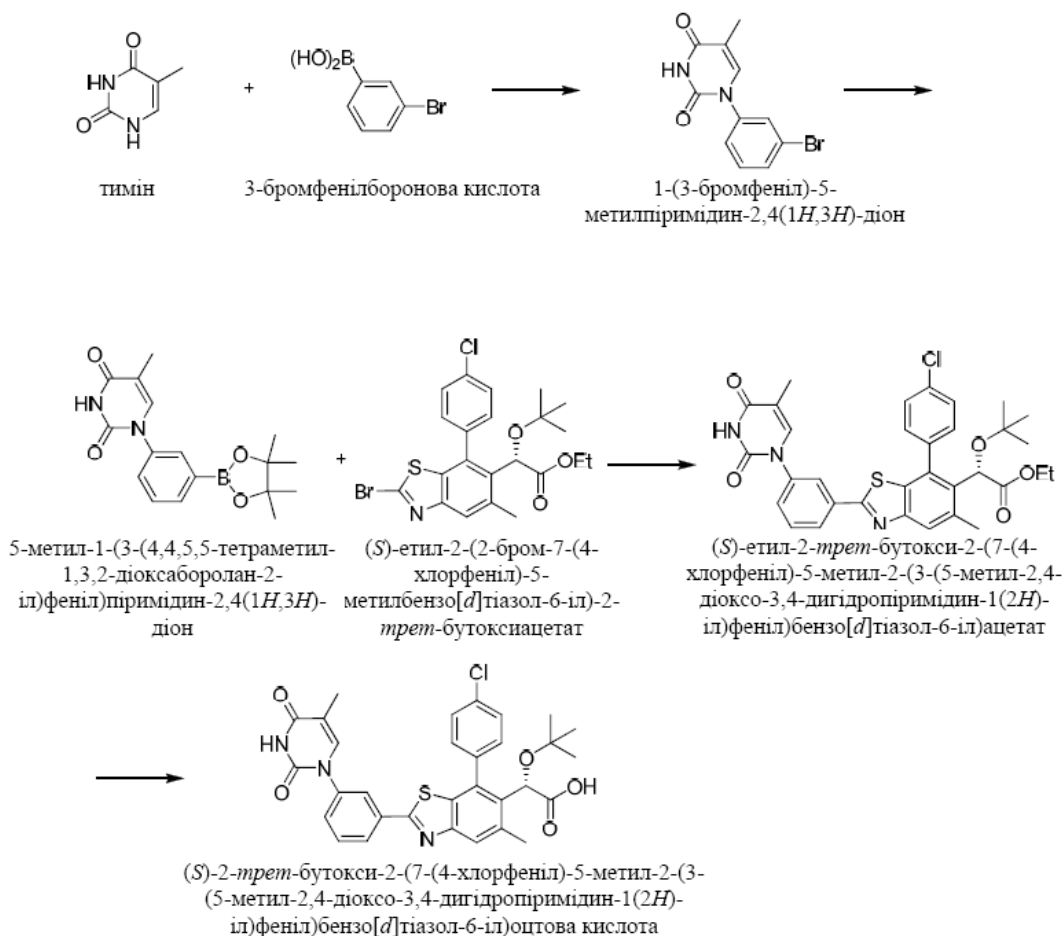
До описаної вище суміші неочищеної 3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілборонової кислоти у діоксані (~0,18 М, 0,68 мл, 0,123 ммоль) додавали (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (50 мг, 0,0944 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 мг, 0,0094 ммоль) та 2 М розчин карбонату калію (0,19 мл, 0,378 ммоль) гріли у мікрохвильовому реакторі при 110 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш витримували впродовж ночі при кт, розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-40 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 640,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 640,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: суміш (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (31 мг, 0,048 ммоль) та йодиду літію (200 мг) у піридині (0,5 мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 170 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали 5 % розчином оцтової кислоти та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-10 % сумішами $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). У результаті ліофілізації отримували цільовий продукт. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 612,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 612,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,33 (d, J=2,1 Гц, 1H), 9,02 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,60 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,56 – 8,49 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (tt, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,77 – 7,61 (m, 4H), 7,61 – 7,49 (m, 3H), 7,43 (ddd, J=7,7, 4,4, 1,5 Гц, 2H), 5,24 (s, 1H), 2,78 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 9H).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до суміші неочищеного 3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілборонової кислоти у діоксані (~0,18 М, 0,68 мл, 0,123 ммоль) додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат (50 мг, 0,101 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 мг, 0,010 ммоль) та 2 М розчин карбонату калію (0,20 мл, 0,404 ммоль), суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 110 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш витримували впродовж ночі при кт, розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-30 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 563,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 563,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: суміш (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-етилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (24,9 мг, 0,044 ммоль) та йодиду літію (200 мг) у піридині (0,5 мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 170 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали 5 % розчином оцтової кислоти та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-30 % сумішами $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). У результаті ліофілізації отримували цільовий продукт. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 535,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 535,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,22 (dd, J=2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,95 (dd, J=2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 3H), 5,31 (s, 1H), 2,86 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,34 (dd, J=7,8, 7,3 Гц, 3H), 0,99 (s, 9H).

Приклад 91. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (228).



228

Одержання 1-(3-бромфеніл)-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону: у 500 мл круглодонну колбу вносили тимін (0,314 г, 2,49 ммоль), 3-бромфенілборонову кислоту (1,00 г, 4,98 ммоль), тетраметилетилдіамін (0,75 мл, 4,98 ммоль), моногідрат ацетату міді(II) (0,497 г, 2,49 ммоль), метанол (200 мл) та H₂O (50 мл). Синю реакційну суміш перемішували впродовж 48 год., концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-8 % сумішами MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕІ⁺): розраховано для C₁₁H₉BrN₂O₂: 281,0 (M+H⁺); спостерігали: 281,1 (M+H⁺).

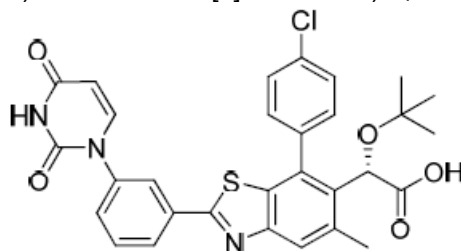
Одержання 5-метил-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-піримідин-2,4(1H, 3H)-діону: суміш 1-(3-бромфеніл)-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (163 мг, 0,58 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (294 мг, 1,16 ммоль), ацетату калію (284 мг, 2,90 ммоль) та PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (47 мг, 0,058 ммоль) у безводному діоксані (6,0 мл) впродовж 20 хвилин продували азотом, а потім гріли при 100 °С впродовж 0,5 год. Реакційну суміш концентрували, розчиняли у дихлорметані, адсорбували на силікагелі та очищали за допомогою CombiFlash (0-8 % сумішами MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕІ⁺): розраховано для C₁₇H₂₂BN₂O₄: 329,2 (M+H⁺); спостерігали: 329,1 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш 5-метил-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (50 мг, 0,154 ммоль), (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (51 мг, 0,103 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (12 мг, 0,01034 ммоль) та 2 М розчину карбонату калію (0,15 мл, 0,309 ммоль) гріли при 105-120 °С впродовж 5 год. Реакційну суміш перемішували впродовж вихідних при кт, розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою Gilson BEPX (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, розводили етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію/сольовим розчином. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₃ClN₃O₅S: 618,2 (M+H⁺); спостерігали: 618,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-

дигідропіримідин-1(2H)-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (12,9 мг, 0,0212 ммоль) та 5 М розчин NaOH (85 мкл, 0,424 ммоль) у MeOH (0,1 мл) та ТГФ (1,2 мл) перемішували при 50 °С впродовж 1,5 годин. Додавали ДМФА (0,3 мл) та оцтову кислоту (75 мкл), реакційну суміш концентрували до ~0,3 мл, фільтрували із застосуванням шприцевого фільтра та розводили метанолом. У результаті очищення за допомогою Gilson BEPX (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізації отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₂₉ClN₃O₅S: 590,1 (M+H⁺); спостерігали: 590,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,07 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=1,8, 1,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 – 7,47 (m, 5H), 7,43 – 7,22 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,92 (d, J=5,2 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

Приклад 92. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (229).

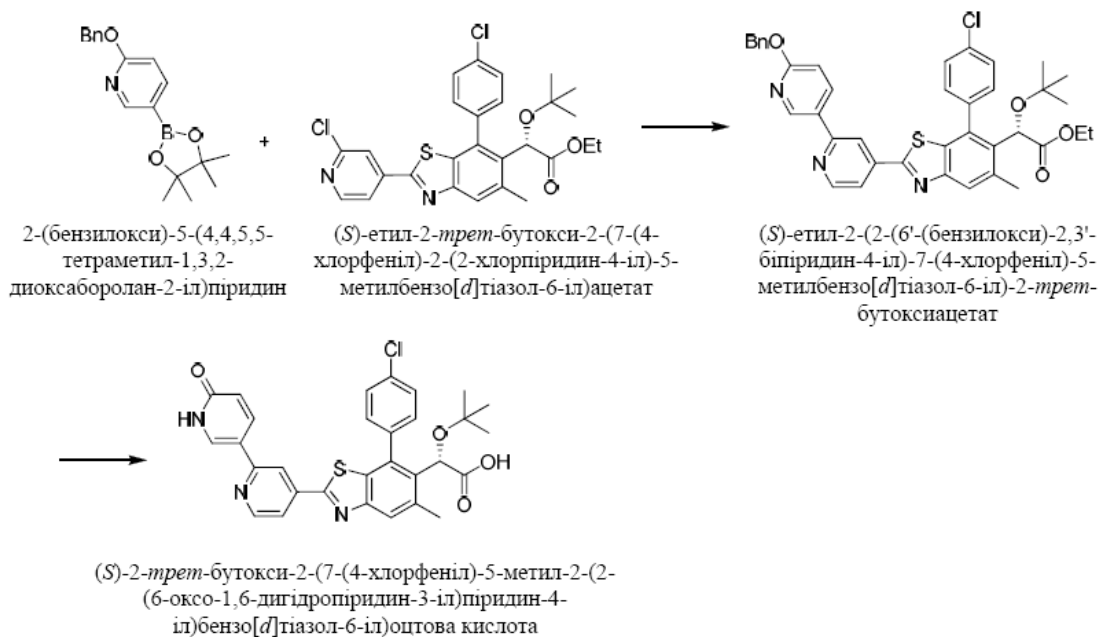


(S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота

229

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість тиміну застосовували урацил. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₂₇ClN₃O₅S: 576,1 (M+H⁺); спостерігали: 576,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,10 – 8,02 (m, 1H), 7,95 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 – 7,54 (m, 6H), 7,50 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 5,81 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

Приклад 93. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (230).



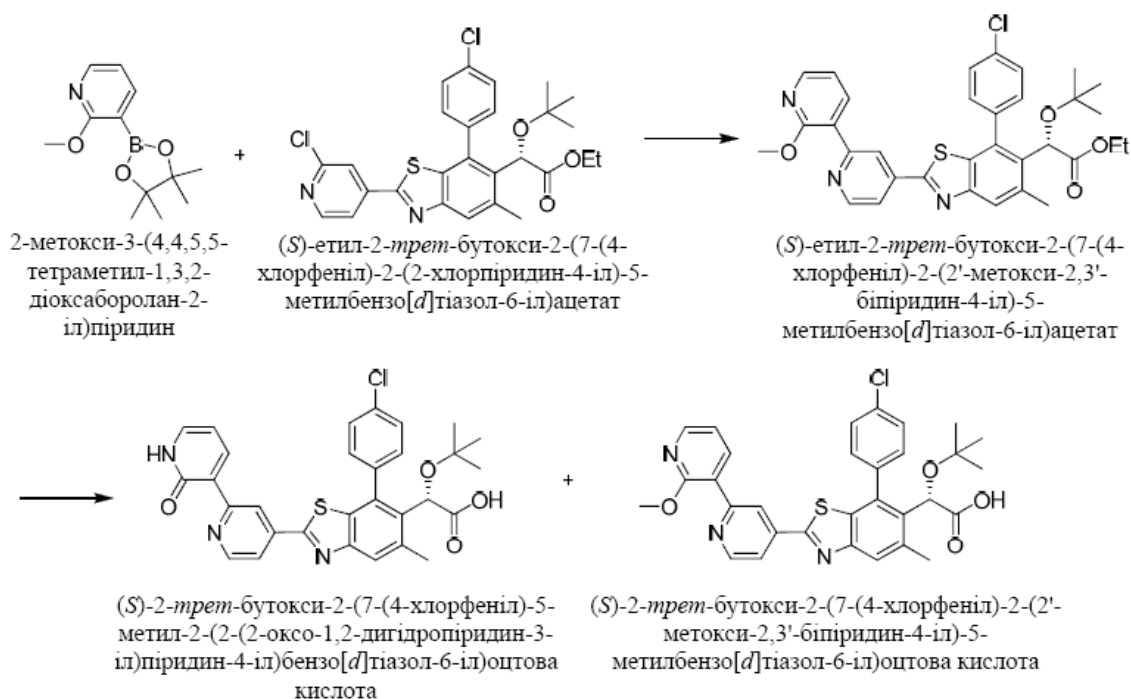
230

Одержання (S)-етил-2-(2-(6'-(бензилокси)-2,3'-біпіридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату: суміш 2-(бензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (15 мг, 0,048 ммоль), (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (17 мг, 0,032 ммоль) та 2 М розчину карбонату калію (48 мкл, 0,096 ммоль) у діоксані (0,5 мл) впродовж 10 хвилин продували азотом, додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,7 мг, 0,0032 ммоль) та реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж 4 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали сольовим розчином. Водний шар повторно екстрагували етилацетатом, об'єднаний органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-20 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 678,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 678,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: суміш (S)-етил-2-(2-(6'-(бензилокси)-2,3'-біпіридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (21,2 мг, 0,031 ммоль) та 5 % родію на оксиді алюмінію (61 мг) у абсолютному етанолі (5,0 мл) впродовж 5 хвилин витримували у вакуумі, колбу повторно заповнювали воднем та суміш впродовж 3 год. перемішували у атмосфері водню з одержанням ~70 % ступеню перетворення, визначеного за даними РХ/МС. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, концентрували та застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Розчин описаного вище залишку та 5 М розчин NaOH (0,12 мл, 0,62 ммоль) у метанолі (0,2 мл) та ТГФ (1,5 мл) перемішували при 50 °C впродовж 2 год. Додавали оцтову кислоту (21 еквівалент) та ДМФА (0,3 мл), реакційну суміш концентрували до ~0,3 мл, фільтрували із застосуванням шприцевого фільтру, розводили метанолом та очищали за допомогою Gilson ВЕРХ (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували, розводили етилацетатом та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію/сольовим розчином. Водний шар повторно екстрагували етилацетатом (3х), об'єднаний органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Продукт суспендували у суміші ацетонітрил/ H_2O , підкисляли за допомогою ТФК та ліофілізували з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 560,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 560,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР Na соли (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,30 (dd, J=9,6, 2,6 Гц, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 2H), 7,87 – 7,74 (m, 3H), 7,57 (s, 2H), 7,56 (d, J=9,9 Гц, 1H), 6,64 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

Приклад 94. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (232) з одночасним виділенням (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2'-метокси-2,3'-біпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (233).



232

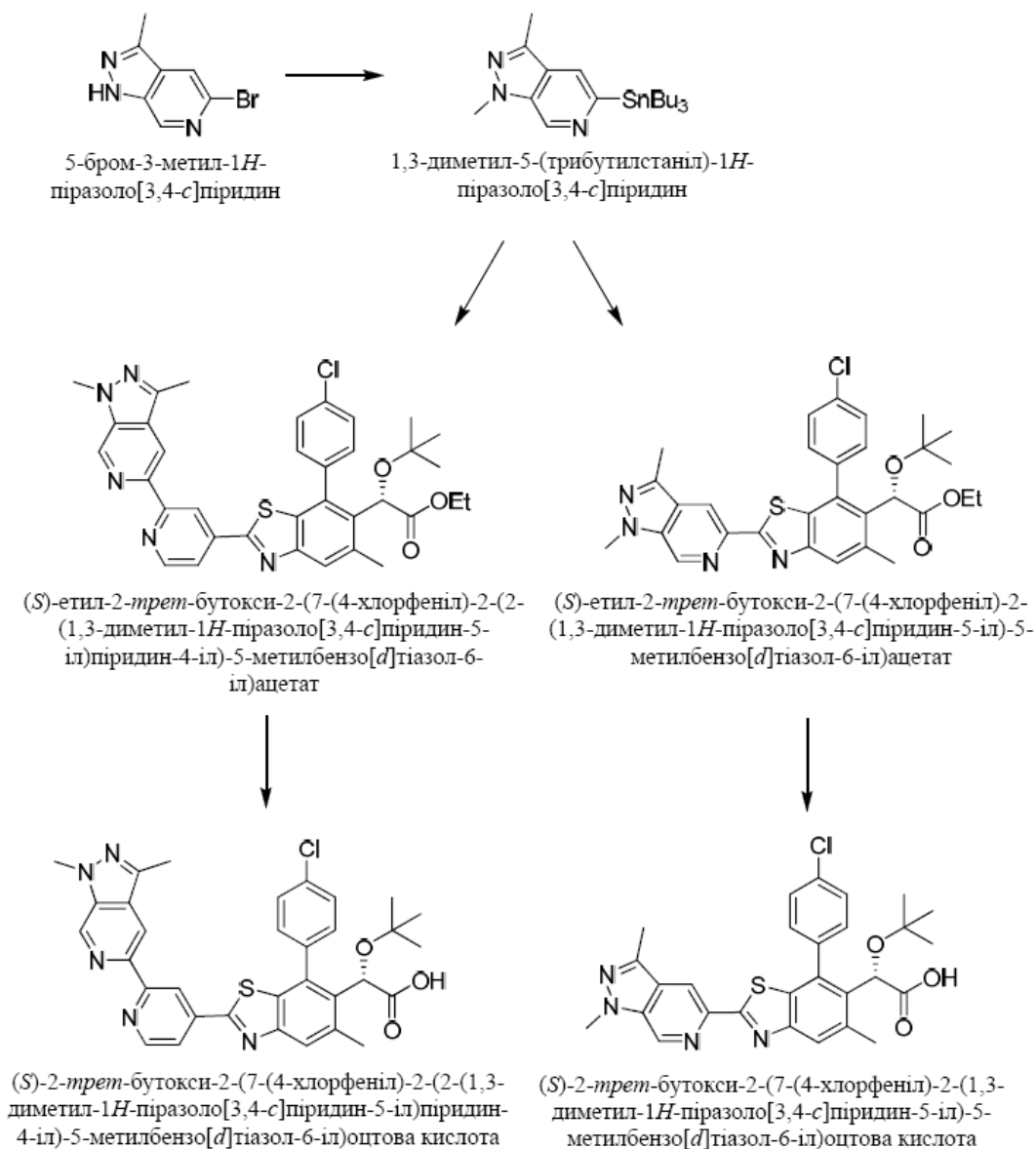
233

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2'-метокси-2,3'-біпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (13 мг, 0,0878 ммоль), (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (31 мг, 0,585 ммоль) та 2 М розчину карбонату калію (88 мкл, 0,178 ммоль) у діоксані (0,5 мл) впродовж 10 хвилин продували азотом. Додавали Pd(PPh₃)₄ (6,9 мг, 0,0059 ммоль) та реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 100 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали сольовим розчином. Водний шар повторно екстрагували етилацетатом, об'єднаний органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-40 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. PXMC (ECI⁺): розраховано для C₃₃H₃₃ClN₃O₄S: 602,1 (M+H⁺); спостерігали: 602,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: суміш (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2'-метокси-2,3'-біпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (24,2 мг, 0,040 ммоль) та йодиду літію (150 мг) у піридині (2,0 мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 170 °C впродовж 3,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, витримували впродовж 14 днів та розводили етилацетатом. Органічний шар промивали 5 % розчином АсОН (3х) та сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою Gilson BEX (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням цільового продукту. PXMC (ECI⁺): розраховано для C₃₀H₂₇ClN₃O₄S: 560,1 (M+H⁺); спостерігали: 560,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,78 (dd, J=11,1, 6,9 Гц, 2H), 8,28 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 3H), 6,73 (dd, J=6,8 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Також виділяли (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2'-метокси-2,3'-біпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту: PXMC (ECI⁺): розраховано для C₃₁H₂₉ClN₃O₄S: 574,2 (M+H⁺); спостерігали: 574,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,81 (d, J=6,2 Гц, 1H), 8,72 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,32 (d, J=6,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Гц, 3H), 6,71 (dd, J=6,5, 6,5 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 95. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (234) та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (235).



234

235

Одержання 1,3-диметил-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридину: до розчину 5-бром-3-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридину (0,5 г, 2,36 ммоль) у ДМФА (12 мл) при 0 °С додавали карбонат цезію (2,305 г, 7,074 ммоль), а потім йодметан (0,22 мл, 3,537 ммоль). Дані РХ/МС після перемішування впродовж 1 год. свідчили про завершення реакції. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали 5 % розчином хлориду літію (3х) та сольовим розчином та сушили (MgSO₄). У результаті фільтрування та концентрування отримували продукт, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Описаний вище залишок розчиняли у толуолі (10 мл), додавали гексабутилдіолово (1,239 мл, 2,473 ммоль), а потім тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,22 г, 0,19 ммоль). Жовту реакційну суміш перемішували при 140 °С у герметизованій реакційній колбі впродовж 2 годин. Температуру збільшували до 170 °С та суміш перемішували впродовж 45 хвил. з одержанням чорної суміші. Реакційну суміш охолоджували до кт, розводили діетиловим ефіром, додавали водний розчин KF та енергійно перемішували впродовж 1 год. Двофазну суміш фільтрували через шар целіту, розводили етилацетатом, промивали водним розчином KF та сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували з одержанням жовтої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли у ДХМ, адсорбували на силікагелі та очищали за допомогою Combiflash (0-50 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₀H₃₆N₃Sn: 438,2 (M+H⁺); спостерігали: 438,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піразоло[3,4-

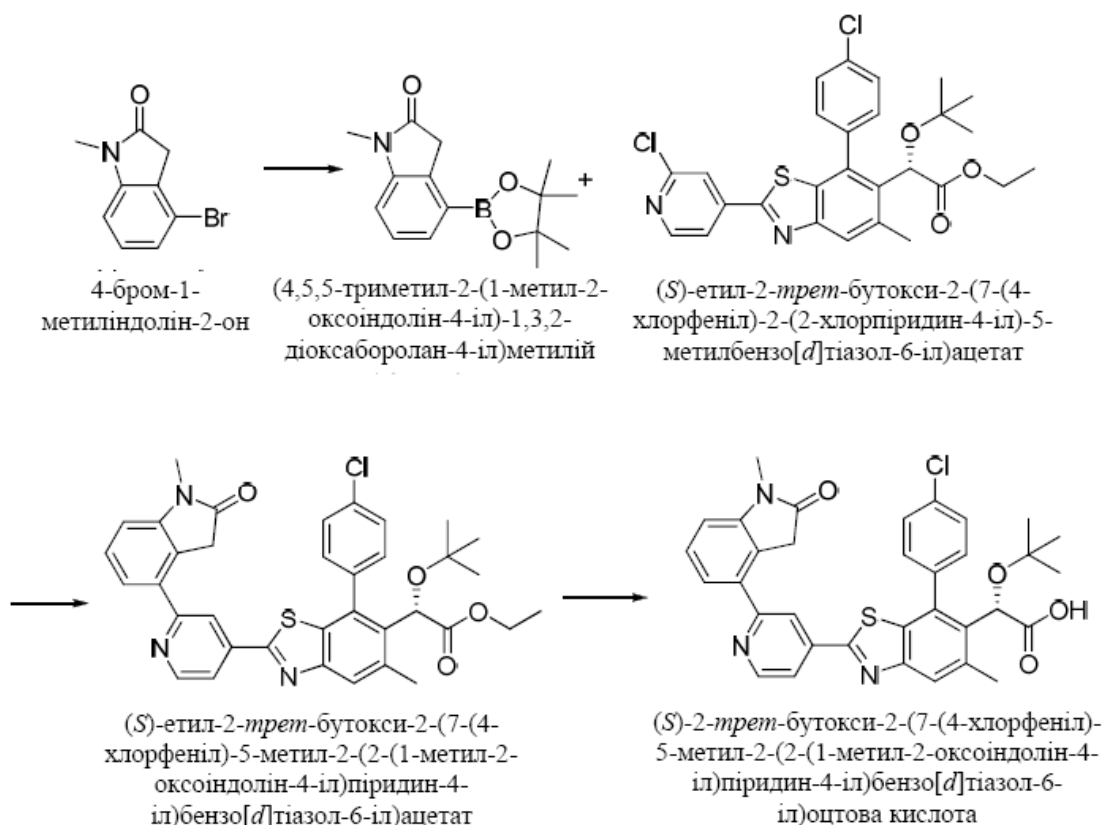
с]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш 1,3-диметил-5-(трибутилстаніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину (31 мг, 0,071 ммоль), (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (30,1 мг, 0,057 ммоль), йодиду міді (I) (13,5 мг, 0,071 ммоль) та хлориду літію (15,1 мг, 0,355 ммоль) у діоксані (0,5 мл) впродовж 10 хвилин продували азотом. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (8,9 мг, 0,0008 ммоль) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (5,2 мг, 0,007 ммоль) та реакційну суміш гріли при 120 °C впродовж 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кт, розводили дихлорметаном, адсорбували на силікагелі та очищали за допомогою CombiFlash (0-70 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту, що містить домішку трибутилстанану. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₅H₃₅ClN₅O₃S: 640,2 (M+H⁺); спостерігали: 640,4 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (5,6 мг, 0,009 ммоль) та 5 М розчин NaOH (0,035 мл, 0,175 ммоль) у MeOH (0,1 мл) та ТГФ (0,5 мл) перемішували при 50 °C впродовж 3 годин, а потім зберігали у холодильнику впродовж ночі. Додавали ДМФА (0,3 мл) та оцтову кислоту (0,011 мл), реакційну суміш концентрували до ~0,3 мл, фільтрували із застосуванням шприцевого фільтру та розводили метанолом. У результаті очищення за допомогою Gilson BEPX (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізації отримували цільовий продукт. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₃H₃₁ClN₅O₃S: 612,2 (M+H⁺); спостерігали: 612,3 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,95 (s, 2H), 7,8-7,6 (m, 8H), 5,26 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш 1,3-диметил-5-(трибутилстаніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину (31 мг, 0,071 ммоль), (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (42 мг, 0,085 ммоль), йодиду міді (I) (14 мг, 0,071 ммоль) та хлориду літію (15 мг, 0,355 ммоль) у діоксані (0,5 мл) впродовж 10 хвилин продували азотом. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (9 мг, 0,0008 ммоль) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (5 мг, 0,007 ммоль) та реакційну суміш гріли при 120 °C впродовж 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кт, розводили дихлорметаном, адсорбували на силікагелі та очищали за допомогою CombiFlash (0-70 % сумішами EtOAc/гексан) з одержанням продукту, що містить домішку трибутилстанану. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₅H₃₅ClN₅O₃S: 640,2 (M+H⁺); спостерігали: 640,4 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (17,9 мг, 0,032 ммоль) та 5 М розчин NaOH (0,127 мл, 0,636 ммоль) у MeOH (0,2 мл) та ТГФ (1,2 мл) перемішували при 50 °C впродовж 3 годин, а потім зберігали у холодильнику впродовж ночі. Додавали ДМФА (0,3 мл) та оцтову кислоту (0,011 мл), реакційну суміш концентрували до ~0,3 мл, фільтрували із застосуванням шприцевого фільтру та розводили метанолом. У результаті очищення за допомогою Gilson BEPX (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізації отримували цільовий продукт. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₂₈H₂₈ClN₄O₃S: 535,2 (M+H⁺); спостерігали: 535,3 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 96. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-4-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (236).



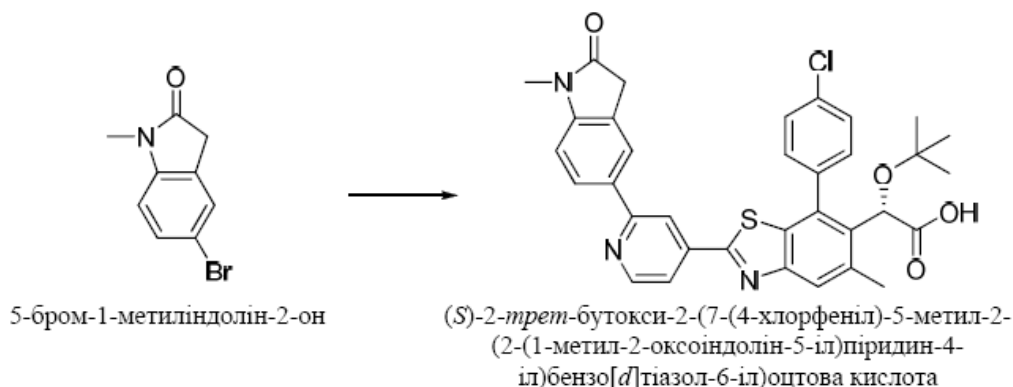
236

Одержання (4,5,5-триметил-2-(1-метил-2-оксоіндолін-4-іл)-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)метилію: до розчину 4-бром-1-метиліндолін-2-ону (154 мг, 0,68 ммоль) у безводному діоксані (4 мл, дегазованому) додавали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (74 мг, 0,15 екв.), біс(пінаcolato)диборон (173 мг, 1 екв.) та KOAc (200 мг, 3 екв.). Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 40 хвилин, охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BNO}_3$: 274,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 274,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-1H-піроло[3,4-c]піридин-2(3H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (20 мг, 0,038 ммоль) у діоксані (1,2 мл, дегазованому) додавали (4,5,5-триметил-2-(1-метил-2-оксоіндолін-4-іл)-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)метилій (16 мг, 1,5 екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 мг, 0,05 екв.), K_2CO_3 (16 мг, 2 екв.) та воду (0,1 мл). Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 2 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 640,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 640,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-4-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-4-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (11 мг, 0,017 ммоль) у піридині (2 мл) додавали етилйодид (100 мг, надлишок). Реакційну суміш гріли при 170°C у мікрохвильовому реакторі впродовж 90 хвилин, неочищений продукт концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту у вигляді ТФК солі. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 612,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 612,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,77 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 3H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

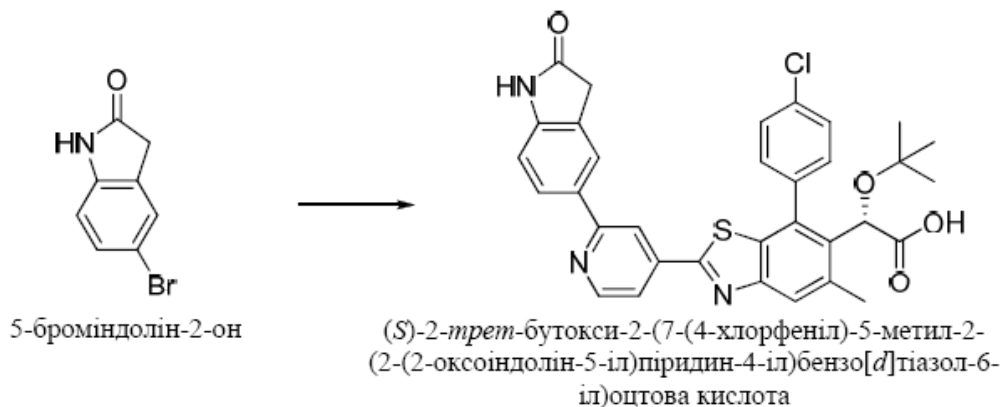
Приклад 97. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (237).



237

Одержання (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-4-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 4-бром-1-метиліндолін-2-ону застосовували 5-бром-1-метиліндолін-2-он. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 612,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 612,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,61 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).

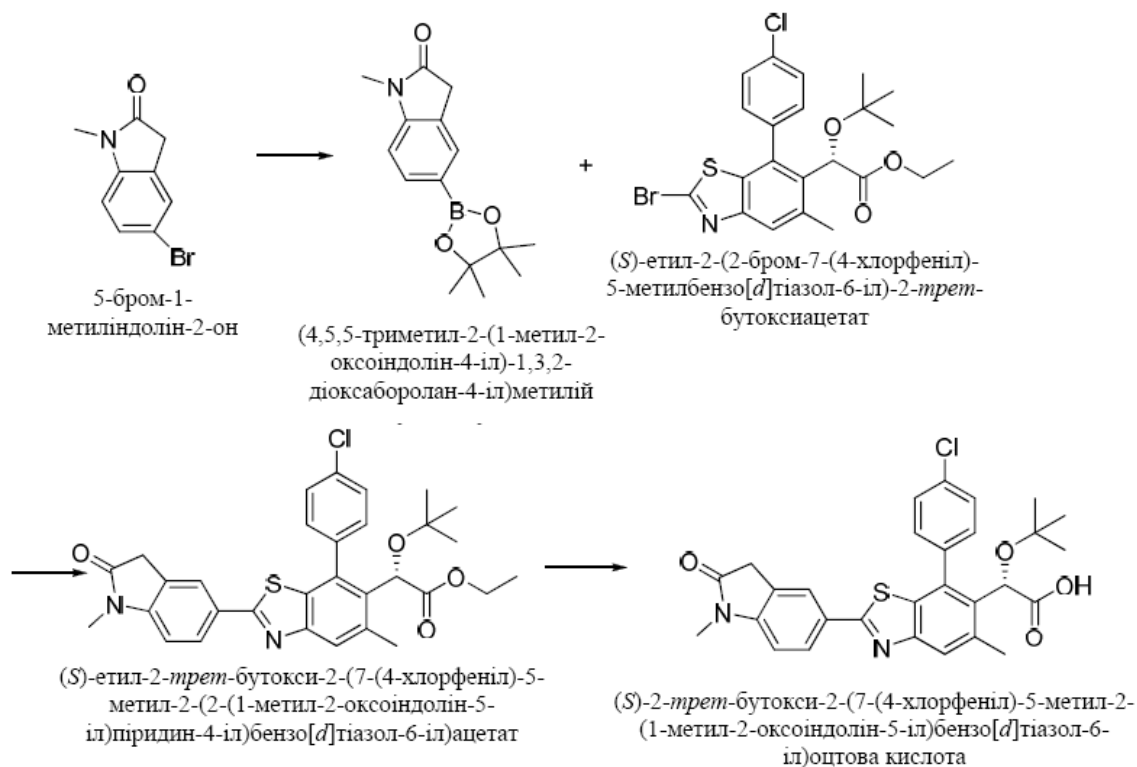
Приклад 98. Одержання (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-оксоіндолін-5-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (238).



238

Одержання (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-оксоіндолін-5-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(2-оксоіндолін-5-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-4-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 4-бром-1-метиліндолін-2-ону застосовували 5-броміндолін-2-он. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 598,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 598,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,71 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,00-7,91 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 99. Одержання (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (239).



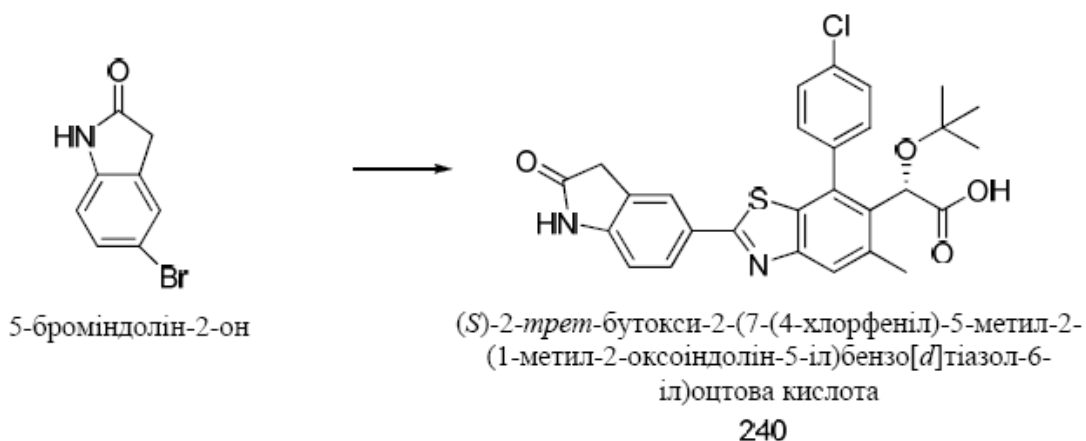
239

Одержання 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-ону: до розчину 5-бром-1-метиліндолін-2-ону (79 мг, 0,35 ммоль) у безводному діоксані (4 мл, дегазованому) додавали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (38 мг, 0,15 екв.), біс(пінаcolato)дйборон (89 мг, 1 екв.) та KOAc (69 мг, 3 екв.). Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 40 хвилин, охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BNO}_3$: 274,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 274,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-4-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксинацетату (50 мг, 0,1 ммоль) у діоксані (1,2 мл, дегазованому) додавали 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он (30 мг, 1,1 екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17 мг, 0,05 екв.), K_2CO_3 (42 мг, 2 екв.) та воду (0,1 мл). Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 2 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 563,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 563,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

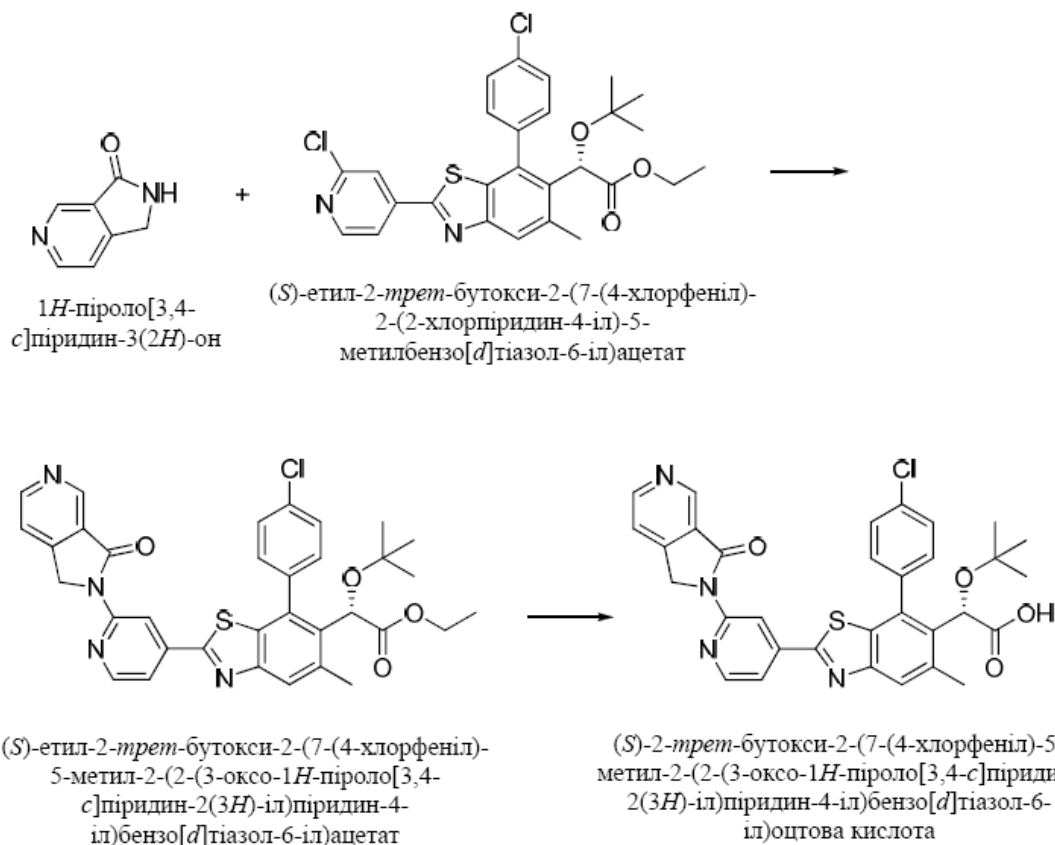
Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксоіндолін-4-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (11 мг, 0,017 ммоль) у піридині (2 мл) додавали етиловий спирт (100 мг, надлишок). Реакційну суміш гріли при 170°C у мікрохвильовому реакторі впродовж 90 хвилин, неочищений продукт концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту у вигляді ТФК солі. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 535,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 535,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,96-7,84 (m, 2 H), 7,67 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,52 (s, 2 H), 3,13 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 0,87 (s, 9H).

Приклад 100. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-оксоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (240).



Одержання (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-оксоіндолін-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-оксоіндолін-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 5-бром-1-метиліндолін-2-ону застосовували 5-броміндолін-2-он. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 521,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 521,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,91-7,88 (m, 2 H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,61 (s, 2 H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

Приклад 101. Одержання (*S*)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-1H-піроло[3,4-*c*]піридин-2(3H)-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (241).



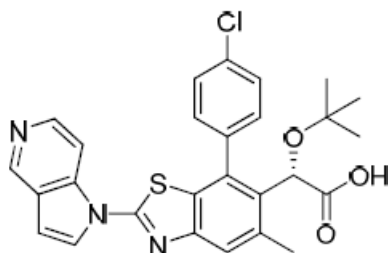
241

Одержання (*S*)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-1H-піроло[3,4-*c*]піридин-2(3H)-іл)піридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (*S*)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (28 мг, 0,053 ммоль) у безводному ТГФ (1,2 мл, дегазованому) додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 мг, 0,05 екв.), XantPhos (5 мг, 0,15 екв.), 1H-піроло[3,4-*c*]піридин-3(2H)-он (14 мг, 2 екв.) та Cs_2CO_3 (35 мг, 2 екв.).

Реакційну суміш гріли при 100°C впродовж 2 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₃₂ClN₄O₄S: 627,2 (M+H⁺); спостерігали: 627,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-1H-піроло[3,4-c]піридин-2(3H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-1H-піроло[3,4-c]піридин-2(3H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (28 мг, 0,044 ммоль) у піридині (2 мл) додавали етилийодид (200 мг, надлишок). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 170°C впродовж 90 хвилин та неочищений продукт концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₂H₂₈ClN₄O₄S: 599,1 (M+H⁺); спостерігали: 599,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,80 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).

Приклад 102. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (242).

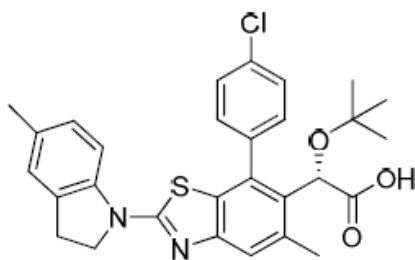


(S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота

242

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-1H-піроло[3,4-c]піридин-2(3H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату застосовували (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-ацетат, замість 1H-піроло[3,4-c]піридин-3(2H)-ону застосовували 1H-піроло[3,2-c]піридин та замість Pd₂(dba)₃ застосовували Pd(P-tBu)₃. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₇H₂₅ClN₃O₃S: 506,0 (M+H⁺); спостерігали: 506,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,31 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

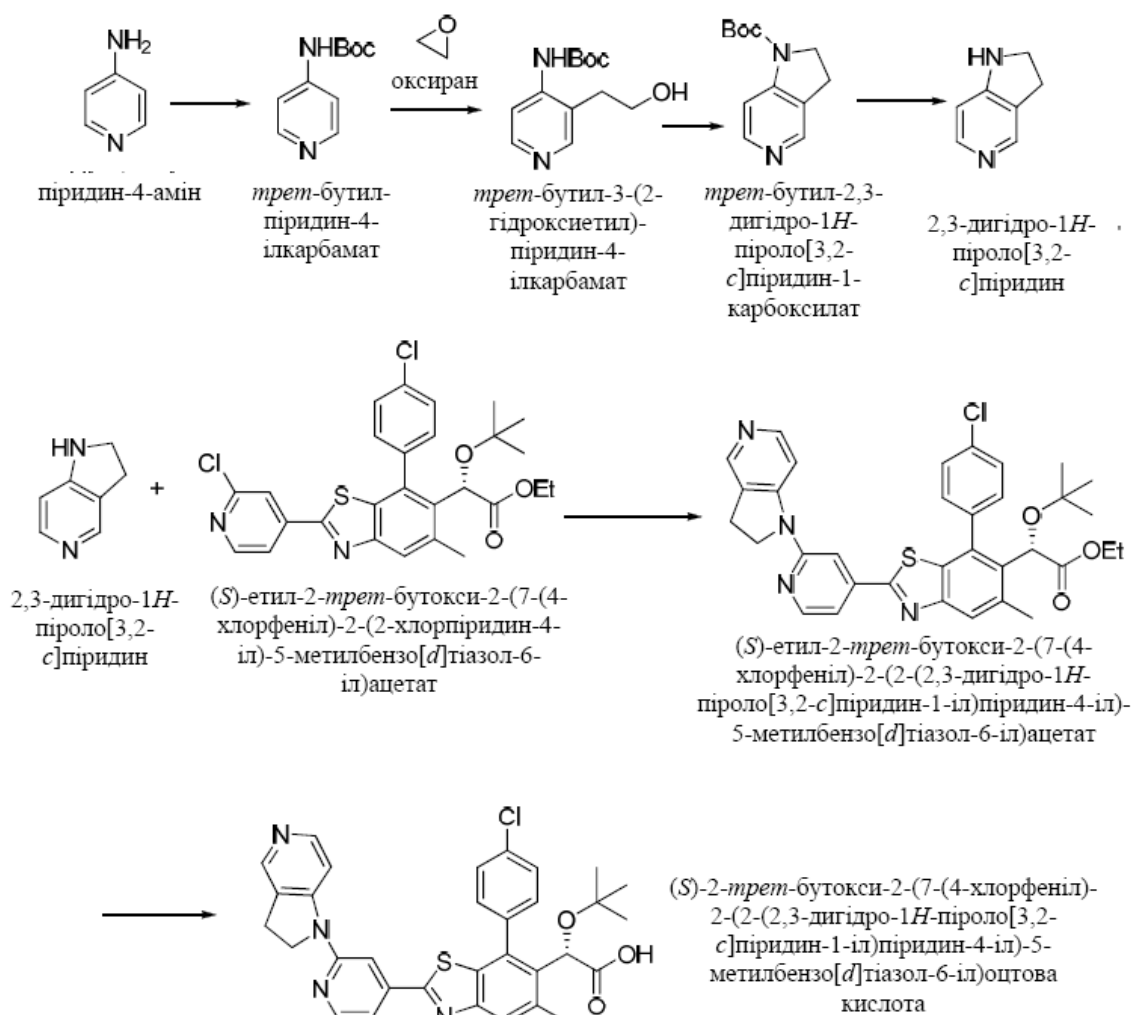
Приклад 103. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метиліндолін-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (243).



(S)-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метиліндолін-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота

243

- Одержання (S)-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метиліндолін-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метиліндолін-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-оксо-1H-піроло[3,4-с]піридин-2(3H)-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість (S)-етил-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату застосовували (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксн-ацетат, замість 1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону застосовували 5-метиліндолін та замість $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ застосовували $\text{Pd}(\text{P-tBu}_3)_2$. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 521,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 521,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,75 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,07 (dd, 2H), 3,19 (dd, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).
- Приклад 105. Одержання (S)-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (245).



245

Одержання трет-бутил-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-1-карбоксилату: Дотримувалися описаного способу (Spivey, Alan C. et al. J. Org. Chem. 1999, 64(26), 9430-9443) із застосуванням піридин-4-аміну. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$: 221,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 221,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

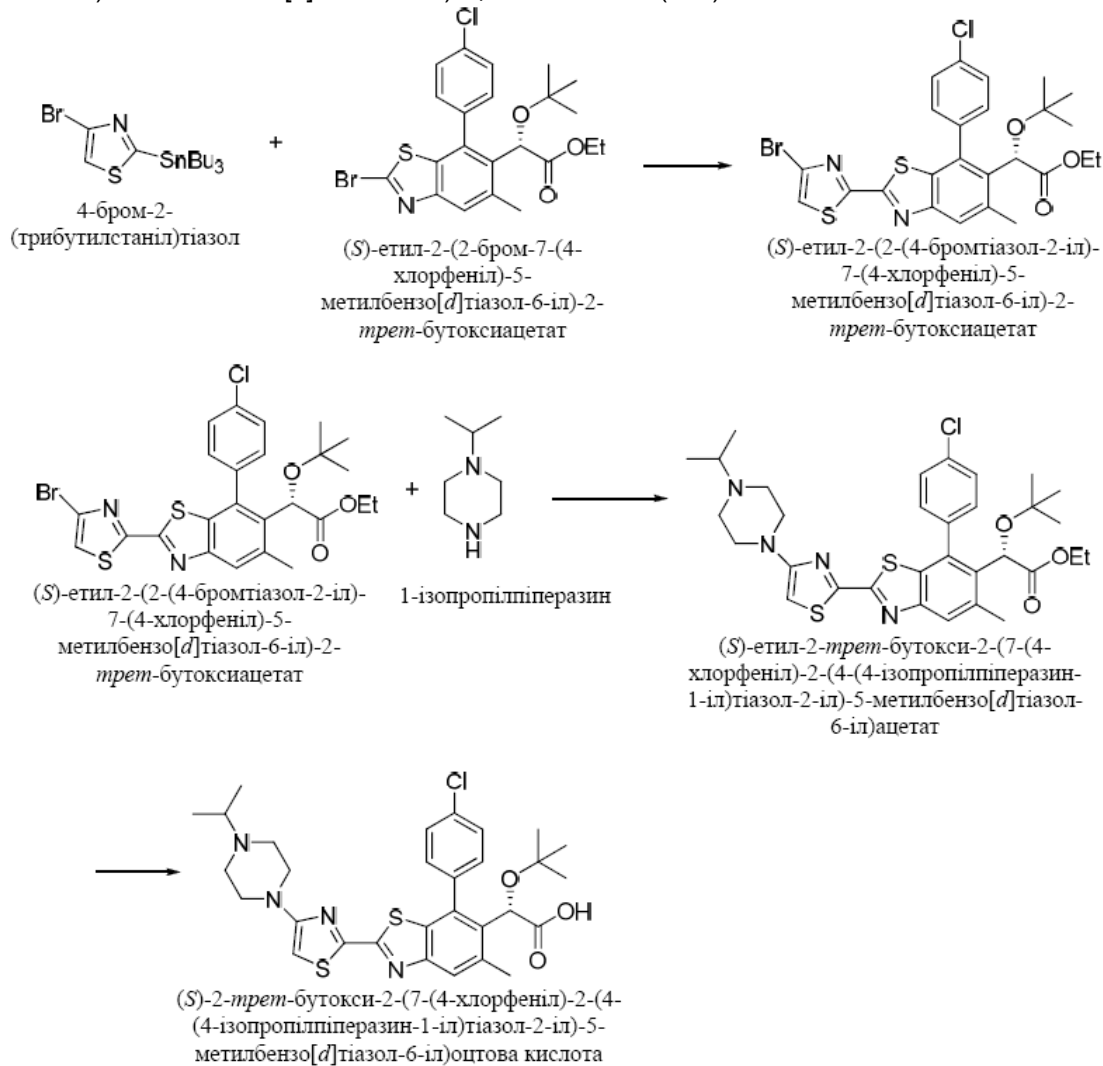
Одержання 2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридину: трет-бутил-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-1-карбоксилат (280 мг) розчиняли у 5 мл ДХМ. Додавали ТФК (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували та неочищений продукт застосовували на наступній стадії без очищення. Неочищений продукт: ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,43 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 4,22 (dd, 2H), 3,36 (m, 2H).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у 5 мл пробірку для мікрохвильового реактору вносили ТФК сіль 2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридину (надлишок), (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (26 мг, 0,05 ммоль), біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) (4 мг, 15 %) та цетилтриметиламонійбромід (3 мг) у 1 мл толуолу, потім додавали 1 краплю 50 % водного розчину КОН. Реакційну суміш нагрівали до 105 °C впродовж 1 години. Дані РХ/МС свідчили про утворення неочищеного цільового продукту. Неочищений продукт екстрагували етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 613,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 613,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-1-іл)піридин-4-іл)-5-

метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (18 мг, 0,017 ммоль) у ТГФ (0,3 мл) та метанолі (0,3 мл) додавали NaOH (0,1 мл 2 н. розчина). Реакційну суміш гріли при 45°C впродовж 2 год., охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₂H₃₀ClN₄O₃S: 585,1 (M+H⁺); спостерігали: 585,2 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 3), 7,59-7,49 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 106. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (246).



246

Одержання (S)-етил-2-(2-(4-бромтіазол-2-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетату: у 5 мл пробірку для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетат (240 мг, 0,5 ммоль), 4-бром-2-(трибутилстаніл)тіазол (0,25 мл, 1,5 екв.), Pd(PPh₃)₄ (84 мг, 15 %) та CuI (14 мг, 15 %), потім додавали 4 мл діоксану. Реакційну суміш продували N₂, потім гріли при 100 °C впродовж 3 годин. Дані РХ/МС свідчили про утворення неочищеного цільового продукту. Неочищений продукт розділяли із застосуванням етилацетату та сольового розчину. Органічний шар концентрували та очищали на колонці CombiFlash (0-50 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₂₅H₂₅BrClN₂O₃S₂: 565,9 (M+H⁺); спостерігали: 567,0 (M+H⁺).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у 5 мл пробірку для мікрохвильового реактору вносили (S)-метил-2-(2-(4-бромтіазол-2-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетат (50 мг, 0,08 ммоль), ізопропілпіперазин (34 мг, 3 екв.), біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) (3 мг, 15 %), цетилтриметиламоній-бромід (4 мг, 0,5 екв.) у 1 мл

толуолу, потім додавали 1 краплю 50 % водного розчину КОН (надлишок). Реакційну суміш нагрівали до 105 °С впродовж 1 години. Реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (0,1 % ТФК у АЦН та воді) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$: 613,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 613,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 5 Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (4 мг) у ТГФ (0,3 мл) та метанолі (0,3 мл) додавали NaOH (0,1 мл 2 н. розчина). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 2 год., охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$: 599,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 599,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 8,68-7,66 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,30-3,10 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (d, 6H), 0,99 (s, 9H).

Приклад 107. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (247).



247

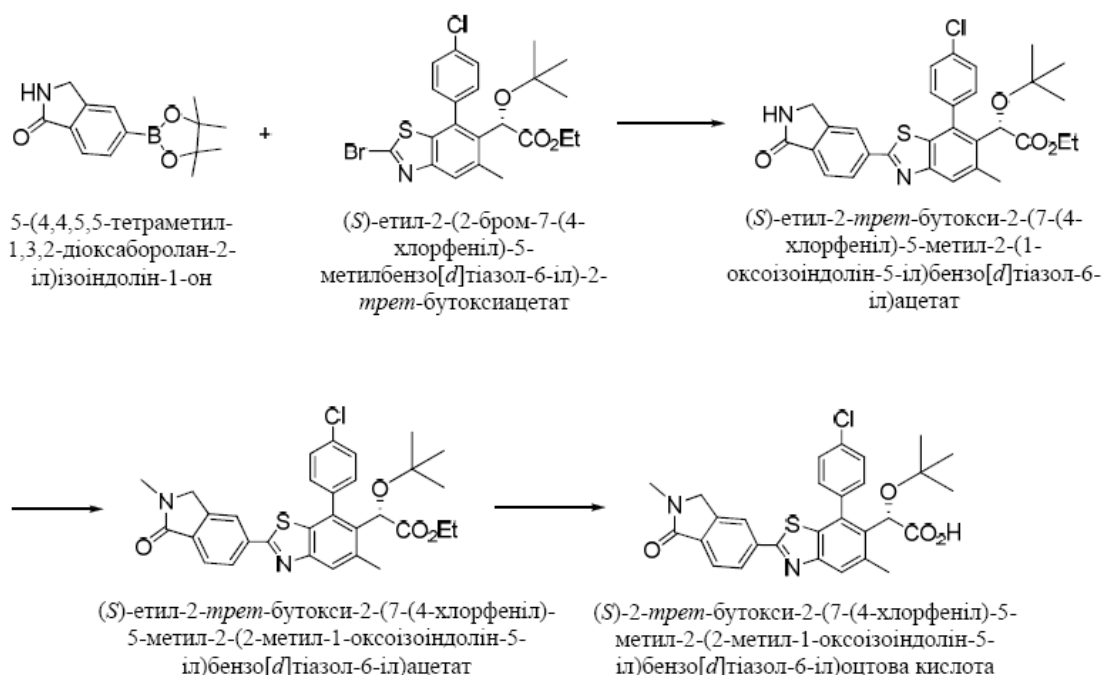
15

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 1-ізопропілпіперазину застосовували 1-метилпіперазин. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$: 571,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 570,9 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 8,68-7,66 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,56-3,30 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

20

Приклад 108. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (248).

25



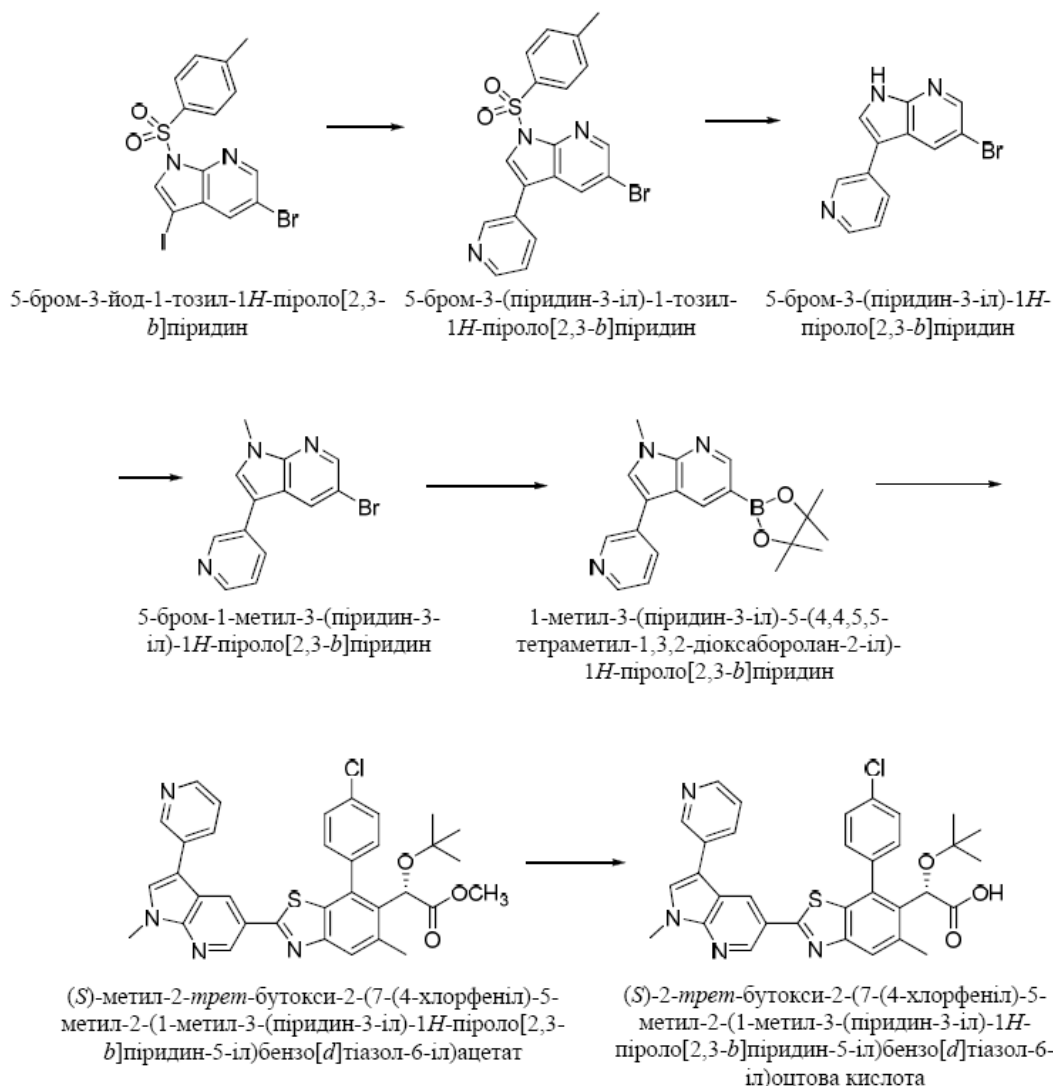
248

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-оксоізоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-оксоізоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у способі J за виключенням того, що застосовували 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)ізоіндолін-1-он. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 549,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 549,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-оксоізоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (94 мг, 0,171 ммоль) у ДМФА (2,0 мл) при 0°C додавали NaH (~10 мг, 60 % масляна дисперсія). Через 15 хвил. додавали йодметан (0,016 мл, 0,256 ммоль) та через 30 хвилин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Додавали насичений водний розчин NH_4Cl , розводили EtOAc та послідовно промивали 5 % водним розчином LiCl та сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням EtOAc з одержанням титильної сполуки. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 563,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 563,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (36 мг, 0,064 ммоль) розчиняли у суміші ТГФ/MeOH (1,25 мл/1,25 мл), додавали 2 н. розчин NaOH (0,160 мл), гріли при 50°C впродовж 2 год. та неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням титильної сполуки. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 535,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 535,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 5,03 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 0,83 (s, 9H).

Приклад 109. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (249).



249

Одержання 5-бром-3-(піридин-3-іл)-1-тозил-1*H*-піроло[2,3-*b*]піридину: у реакційну пробірку з кришкою, що загвинчується, вносили 5-бром-3-йод-1-тозил-1*H*-піроло[2,3-*b*]піридин (1,2 г, 2,52 ммоль, отриманий у відповідності з міжнародною заявкою на патент 2011/149950), піридин-3-ілборону кислоту (371 мг, 3,02 ммоль) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (177 мг, 0,25 ммоль). Додавали дегазований ацетонітрил (16 мл) та 1 н. розчин Na₂CO₃ (16 мл), реакційну пробірку продували аргонном, герметизували та гріли при 60°C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через шар целіту та концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між EtOAc та водою та екстрагували. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням твердої речовини. У результаті розтирання твердої речовини з гексанами та дихлорметаном отримували цільову сполуку. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₉H₁₄BrN₃O₂S: 428,0 (M+H⁺); спостерігали: 428,2 (M+H⁺).

Одержання 5-бром-3-(піридин-3-іл)-1*H*-піроло[2,3-*b*]піридину: до розчину 5-бром-3-(піридин-3-іл)-1-тозил-1*H*-піроло[2,3-*b*]піридину (662 мг, 1,55 ммоль) у ацетоні (30 мл) та метанолі (20 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (1,8 мл). Реакційну суміш гріли у масляній бані при 65°C впродовж 1 год., а потім випарювали майже досуха. Неочищений продукт розподіляли між EtOAc та 1 н. розчином NaOH та екстрагували. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням продукту, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₂H₈BrN₃: 274,0 (M+H⁺); спостерігали: 274,1 (M+H⁺).

Одержання 5-бром-1-метил-3-(піридин-3-іл)-1*H*-піроло[2,3-*b*]піридину: до розчину неочищеного продукту попередньої реакції (приблизно 0,43 ммоль) у ДМФА (15 мл) при 0°C декількома порціями додавали NaNH (93 мг 60 % масляної дисперсії, 2,32 ммоль). Через 15 хвил.

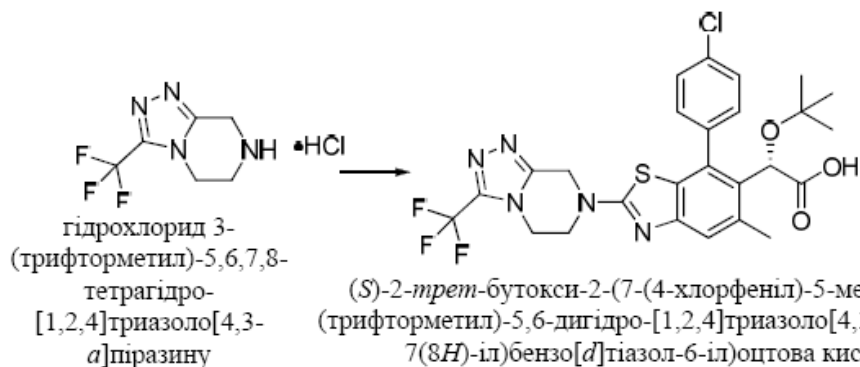
додавали йодметан (0,145 мл, 0,33 ммоль), реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 год. Основну кількість ДМФА видаляли при зниженому тиску та залишок розподіляли між EtOAc та водою. Органічний шар відділяли, промивали 5 % розчином LiCl та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням темно-помаранчевого залишку. Неочищений продукт пропускали через коротку колонку з силікагелем, елюючи 100 % сумішшю EtOAc, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₃H₁₀BrN₃: 288,0 (M+H⁺); спостерігали: 288,1 (M+H⁺).

Одержання 1-метил-3-(піридин-3-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридина: У велику колбу для мікрохвильового реактору вносили 5-бром-1-метил-3-(піридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (90 мг, 0,31 ммоль), біс(пінаколато)диборон (87 мг, 0,34 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (26 мг, 0,031 ммоль) та ацетат калію (92 мг, 0,94 ммоль). Додавали дегазований 1,4-діоксан (3,0 мл), колбу продували аргон, герметизували та гріли у масляній бані при 90°C впродовж 2,5 год. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через тонкий шар силікагелю на целіті із застосуванням EtOAc та концентрували з одержанням продукту, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₉H₂₂BN₃O₂: 336,2 (M+H⁺); спостерігали: 336,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору, що містить неочищений продукт попередньої реакції (приблизно 0,31 ммоль), додавали (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат (136 мг, 0,28 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (936 мг, 0,03 ммоль). Додавали дегазований 1,4-діоксан (3,0 мл) та 2 н. розчин K₂CO₃ (0,47 мл), колбу продували аргон, герметизували та гріли у масляній бані при 100°C впродовж 2,5 год. Реакційну суміш охолоджували, розподіляли між EtOAc та водою та екстрагували. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням неочищеного продукту. У результаті очищення залишку за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з градієнтом від EtOAc до 30 % MeOH у EtOAc отримували цільову сполуку. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₃₁ClN₄O₃S: 611,2 (M+H⁺); спостерігали: 611,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин продукту попередньої реакції розчиняли у суміші ТГФ/MeOH (4,0 мл/4,0 мл) та додавали 2 н. розчин NaOH (0,70 мл). Реакційну суміш гріли при 45°C впродовж ночі, а потім випарювали досуха. Додавали воду (~0,50 мл), а потім HOAc (~10 крапель). По краплям додавали ацетонітрил з одержанням жовто-коричневого осаду, який збирали за допомогою фільтрування. Об'єднану тверду речовину промивали водою та ацетонітрилом та сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₂₉ClN₄O₃S: 597,2 (M+H⁺); спостерігали: 597,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,86 (bs, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,44 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,60 (s, 3H), 7,52-7,47 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 110. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]піразин-7(8H)-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (250).



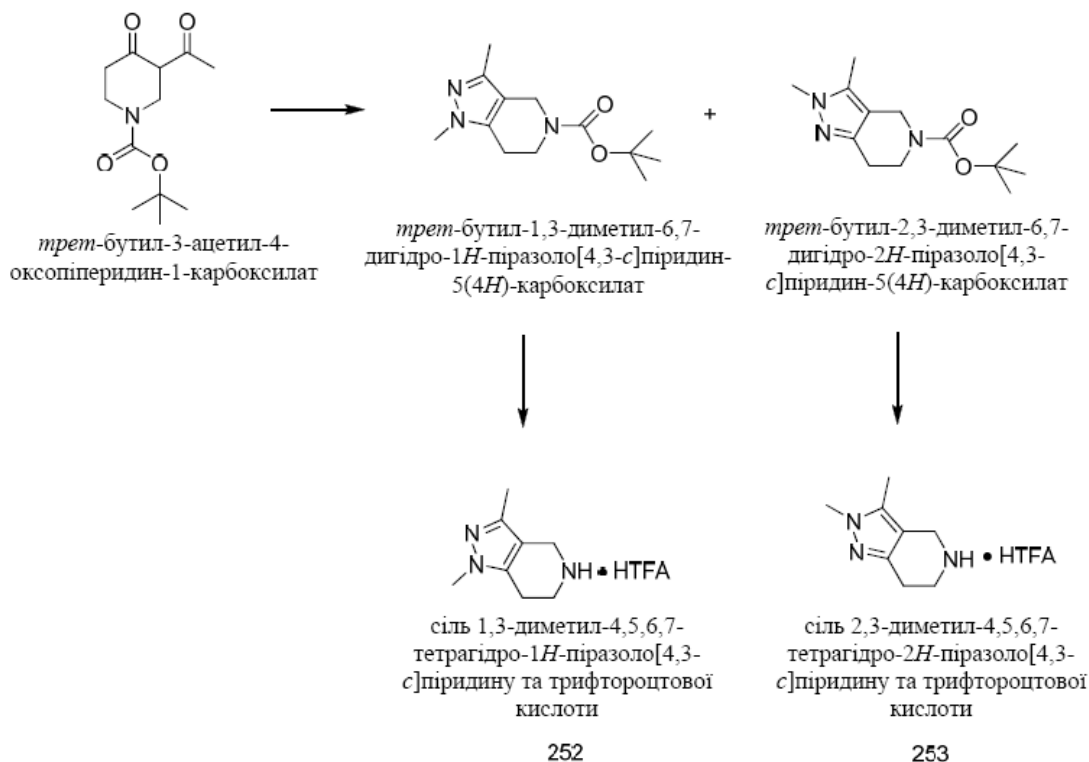
250

Отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість гідрату дигідрохлориду 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-

нафтиридину застосовували гідрохлорид 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 580,1, 582,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 580,2, 582,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,72 – 7,45 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,38 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,11 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,95 (s, 2H).

5

Приклад 111. Одержання солі 1,3-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридину та трифтороцтової кислоти (252) та солі 2,3-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридину та трифтороцтової кислоти (253).



Одержання трет-бутил-1,3-диметил-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилату та трет-бутил-2,3-диметил-6,7-дигідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилату: у колбу вносили льодяну AcOH (2,0 мл). По краплям впродовж 3 хвилин додавали N -метилгідразин (500 мкл) при вихідній температурі 23°C . Реакційна суміш нагрівалась. Після охолодження реакційної суміші до 23°C додавали розчин трет-бутил-3-ацетил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (500 мг, 2,07 ммоль) у льодяній AcOH (500 мкл). Реакційну суміш нагрівали до 80°C впродовж 1 год. Реакційну суміш обережно додавали до насиченого водного розчину NaHCO_3 (100 мл) (при барботуванні). Суміш екстрагували EtOAc (1x). Екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок обробляли ДХМ та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт від ДХМ до 4:1 суміші ДХМ/MeOH, визначення при 210 нМ) з одержанням двох титульних сполук.

Трет-бутил-1,3-диметил-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилат: РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 252,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 252,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,38 – 4,22 (m, broad, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,68 (s, broad, 2H), 2,63 (dd, broad, $J=13,1$, 7,6 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

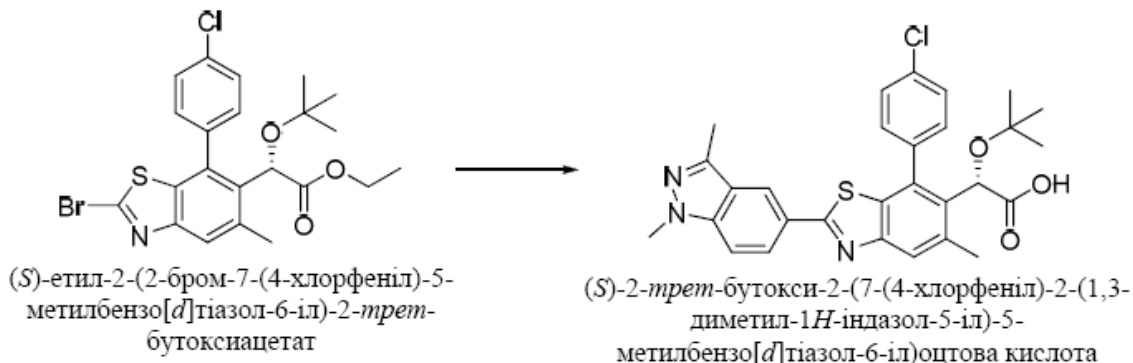
Трет-бутил-2,3-диметил-6,7-дигідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилат: РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 252,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 252,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,42 – 4,25 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (s, broad, 2H), 2,68 (dd, broad, $J=18,1$, 12,6 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Одержання солі 1,3-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридину та трифтороцтової кислоти: розчин трет-бутил-1,3-диметил-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилату (продукт описаний вище реакції) у ДХМ (2,0 мл) обробляли ТФК (500 мкл), а потім перемішували впродовж 3 год. при 23°C . Потім реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного цільового продукту. Продукт відразу застосовували на наступній стадії. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3$: 152,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 152,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання солі 2,3-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридину та

трифтороцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання солі 1,3-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридину та трифтороцтової кислоти за виключенням того, що замість трет-бутил-1,3-диметил-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилату застосовували трет-бутил-2,3-диметил-6,7-дигідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилат. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3$: 152,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 152,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

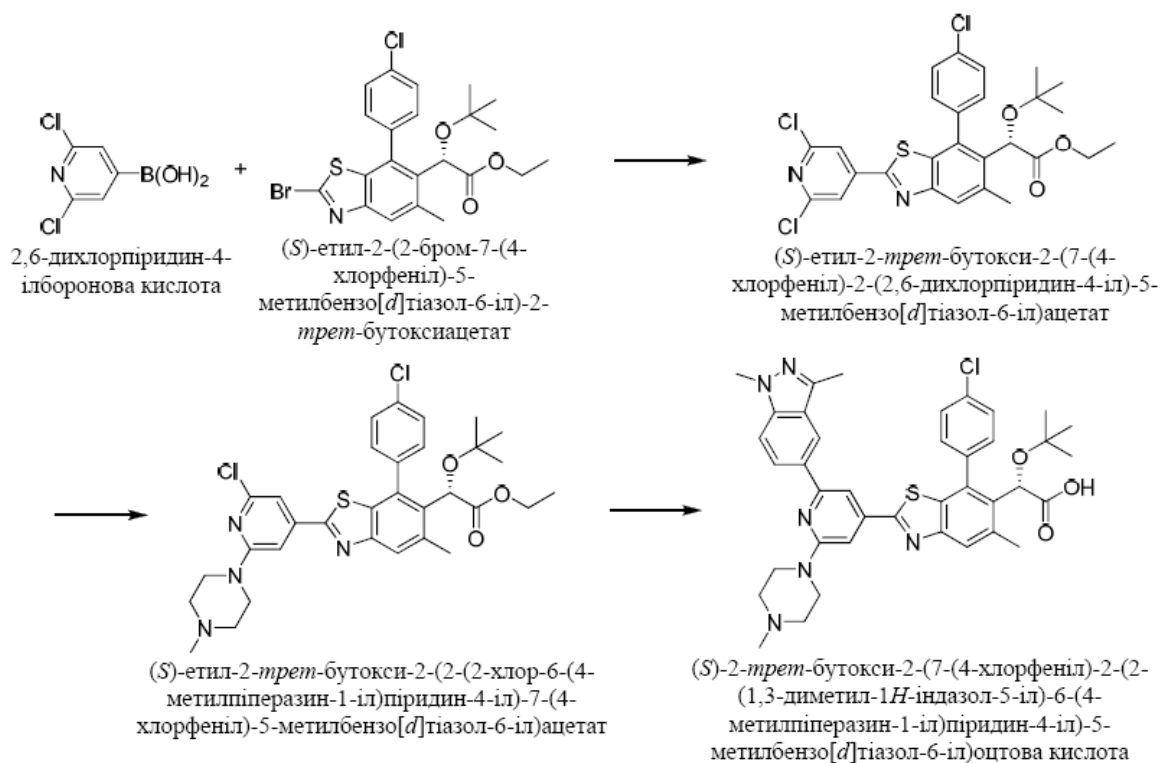
Приклад 112. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (254).



254

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксинацетат (100 мг, 0,202 ммоль), 1,3-диметиліндазол-5-борону кислоту (42 мг, 0,22 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мг, 20 мкмоль), 2 М водний розчин K_2CO_3 (800 мкл) та діоксан (3,2 мл). Реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш обробляли абсолютним EtOH (1,6 мл) та 10 М водним розчином NaOH (800 мкл). Після нагрівання при 100 °C впродовж 2 год. реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 534,2, 536,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 534,3, 536,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, $J=8,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 113. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (255).



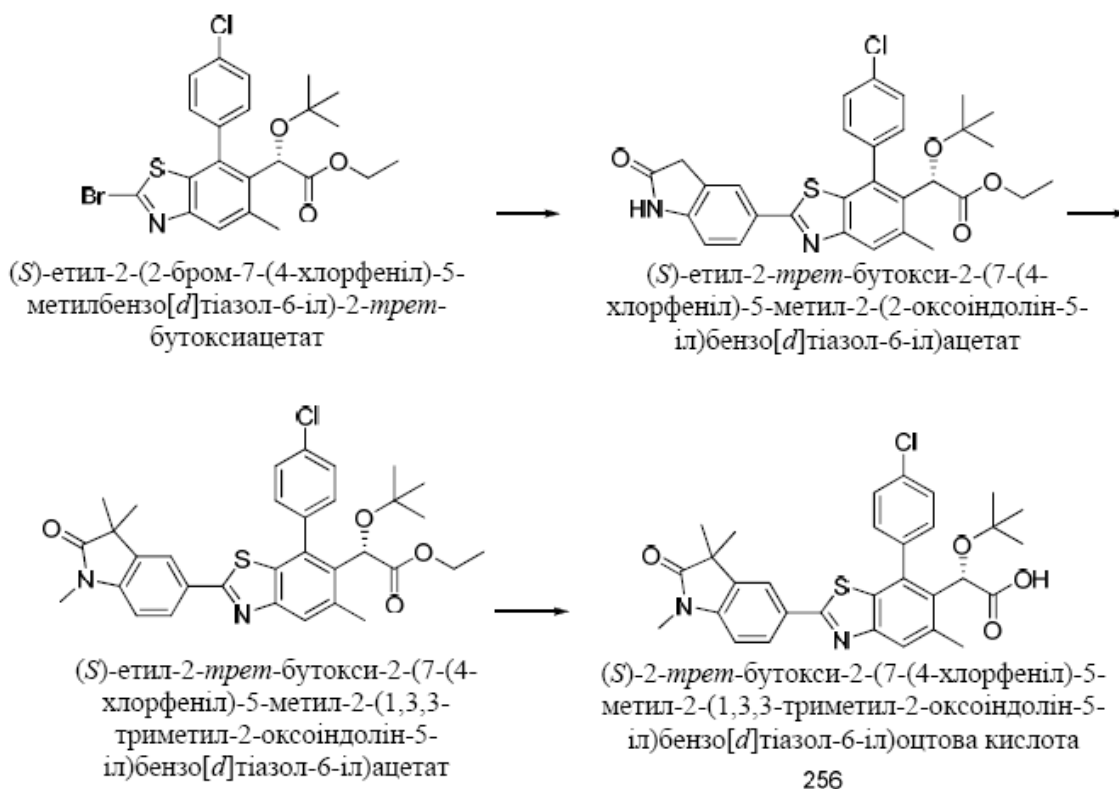
255

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 мг), (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (25 мг), 2,6-дихлорпіридин-4-ілборону кислоту (10 мг), діоксан (250 мкл) та 2 М вод. розчин K_2CO_3 (100 мкл). Колбу герметизували та гріли при 100 °C впродовж ночі. Через 16 год. реакція досягала ~60 % перетворення. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C, розводили абсолютним EtOH (1,5 мл) та H_2O (500 мкл) та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 563,1, 565,1, 567,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 563,1, 565,0, 567,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(2-(2-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: розчин (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (10 мг), N-метилпіперазину (10 мг) та DMA (250 мкл) вносили у колбу для мікрохвильового реактору та нагрівали до 100 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C, розводили абсолютним етанолом та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням титульної сполуки. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 627,2, 629,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 627,2, 629,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$: 709,3, 711,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 709,4, 711,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,93 (app, s, 2H), 7,74 – 7,47 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,86 – 4,68 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,80 – 3,52 (m, 2H), 3,39 – 3,12 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 114. Одержання (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (256).

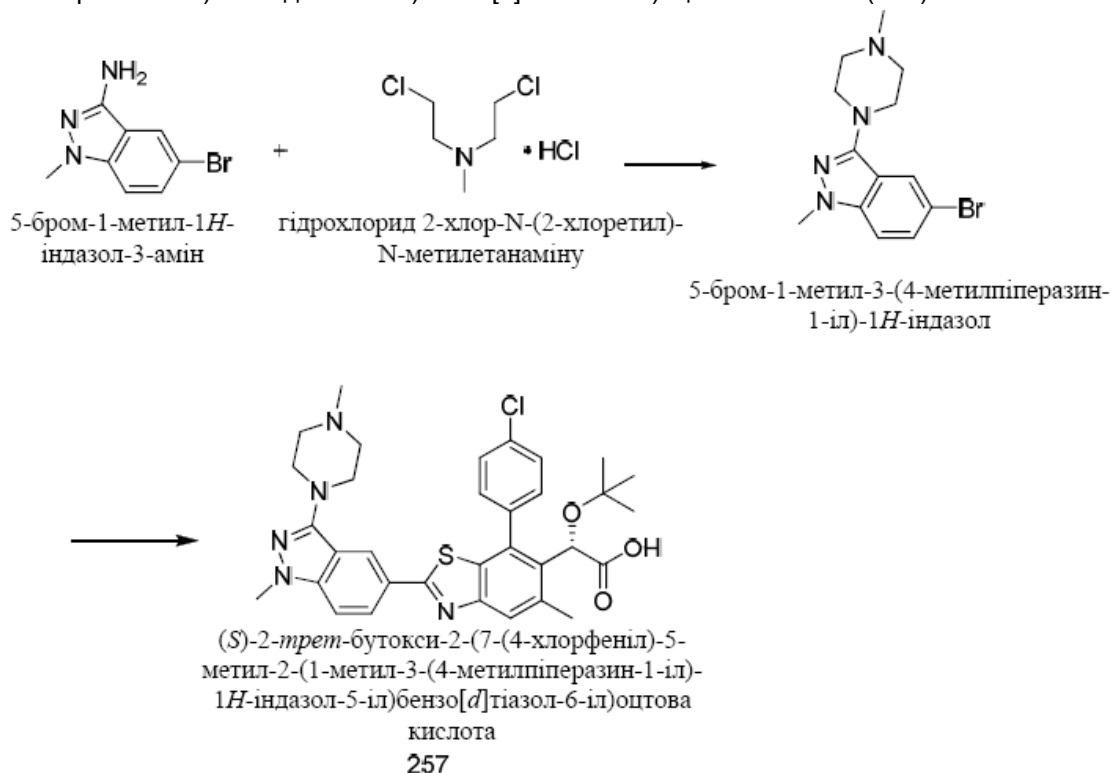


Одержання: (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-оксоіндолін-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу вносили (*S*)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (100 мг, 0,202 ммоль), 2-(оксоіндолін-5'-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan (58 мг, 0,221 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 20 мкмоль), твердий K₂CO₃ (92 мг, 0,66 ммоль), діоксан (1,6 мл) та H₂O (400 мкл). Колбу герметизували та гріли при 100 °C впродовж 1,5 год. Реакційну суміш розводили водою та екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли бензолом та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₂₉ClN₂O₄S: 549,2, 551,2 (M+H⁺); спостерігали: 549,3, 551,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃CN): δ 8,60 (s, broad, 1H), 7,92 – 7,77 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,62 – 7,42 (m, 4H), 6,91 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,29 – 3,93 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,28 – 1,11 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

Одержання (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу вносили (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-оксоіндолін-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат (45 мг, 82 мкмоль), Cs₂CO₃ (134 мг, 0,410 ммоль), йодметан (51 мкл, 0,82 ммоль) та ДМФА (500 мкл). Реакційну суміш гріли при 50 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш розводили EtOAc та промивали 5 %мас./об. вод. розчином LiCl (3х). Органічну фазу сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували, з одержанням продукту, який відразу застосовували на наступній стадії. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₂₉ClN₂O₄S: 591,2, 593,2 (M+H⁺); спостерігали: 591,3, 593,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃CN): δ 8,04 – 7,88 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 – 7,48 (m, 4H), 7,02 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,32 – 4,06 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,27 – 1,12 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).

Одержання (*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: неочищений (*S*)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат з попередньої реакції обробляли 1,0 М вод. розчином NaOH (2 мл), ТГФ (4 мл) та абсолютним EtOH (2 мл). Реакційну суміш гріли при 50 °C впродовж 19 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₁ClN₂O₄S: 563,2, 565,2 (M+H⁺); спостерігали: 563,3, 565,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,05 – 7,94 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 3H), 7,14 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 0,98 (s, 9H).

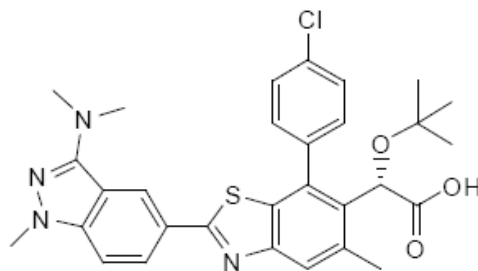
Приклад 115. Одержання (S)-2-трет-бутоксиг-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (257).



Одержання 5-бром-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-індазолу: у колбу вносили 5-бром-1-метил-1H-індазол-3-амін (250 мг, 1,10 ммоль), гідрохлорид 2-хлор-N-(2-хлоретил)-N-метилетанаміну (230 мг, 1,21 ммоль), H₂O (250 мкл), K₂CO₃ (500 мг, 3,63 ммоль) та ДМФА (2,5 мл). Колбу герметизували та гріли при 100 °C впродовж 18 год. Реакційну суміш вливали у EtOAc, промивали 5 %мас./об. вод. розчином LiCl (3х), сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли ДХМ та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат для видалення побічних продуктів; а потім сумішами ДХМ/MeOH для елювання продукту) з одержанням 5-бром-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-індазолу. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₃H₁₇BrN₄: 309,1, 311,1 (M+H⁺); спостерігали: 309,2, 311,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксиг-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили 5-бром-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-індазол (64,0 мг, 0,208 ммоль), біс(пінаколато)диборон (58 мг, 0,23 ммоль), PdCl₂(dppf)•ДХМ (17 мг, 21 мкмоль), льодяну AcOH (13 мкл, 0,23 ммоль), KOAc (67 мг, 0,69 ммоль) та діоксан (1,6 мл). Реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж 2 год. До реакційної суміші додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиг-2-пропаноат (103 мг, 0,208 ммоль), KHCO₃ (23 мг, 0,23 ммоль), 2 М вод. розчин K₂CO₃ (400 мкл) та Pd(PPh₃)₄ (24 мг, 21 мкмоль). Реакційну суміш гріли впродовж ще 1 год. при 100 °C. Потім додавали EtOH (абсолютний, 800 мкл) та 10 М вод. розчин NaOH (500 мкл). Реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж ще 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₆ClN₅O₃S: 618,2, 620,2 (M+H⁺); спостерігали: 618,4, 620,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,43 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 4,31 – 4,01 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,74 – 3,54 (m, 2H), 3,54 – 3,35 (m, 2H), 3,32 – 3,16 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 116. Одержання (S)-2-трет-бутоксиг-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(диметиламіно)-1-метил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (258).

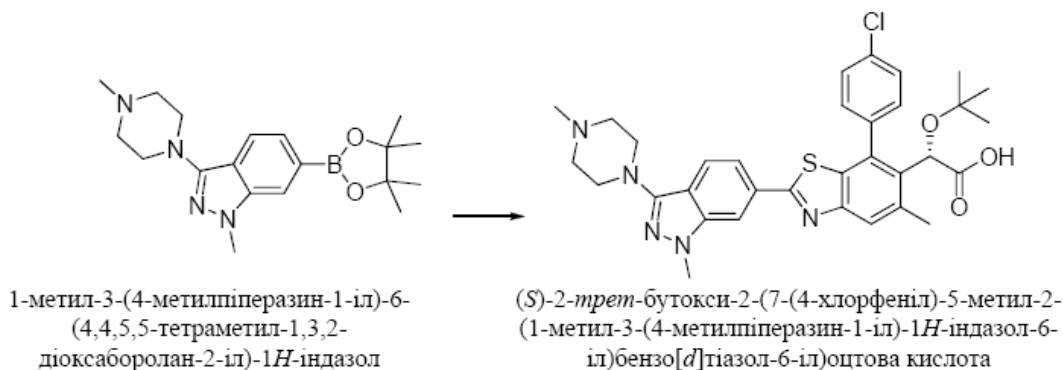
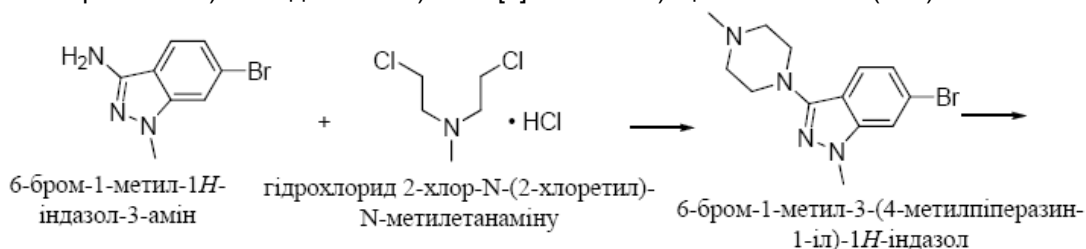


(*S*)-2-*трет*-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(диметиламіно)-1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтова кислота

258

Одержання (*S*)-2-*трет*-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(диметиламіно)-1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (*S*)-2-*трет*-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1*H*-індазол-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 5-бром-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1*H*-індазолу застосовували 5-бром-*N,N*,1-триметил-1*H*-індазол-3-амін. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 563,2, 565,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 563,2, 565,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1H), 7,96 (dd, $J=8,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,41 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,16 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 117. Одержання (*S*)-2-*трет*-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1*H*-індазол-6-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (259).



259

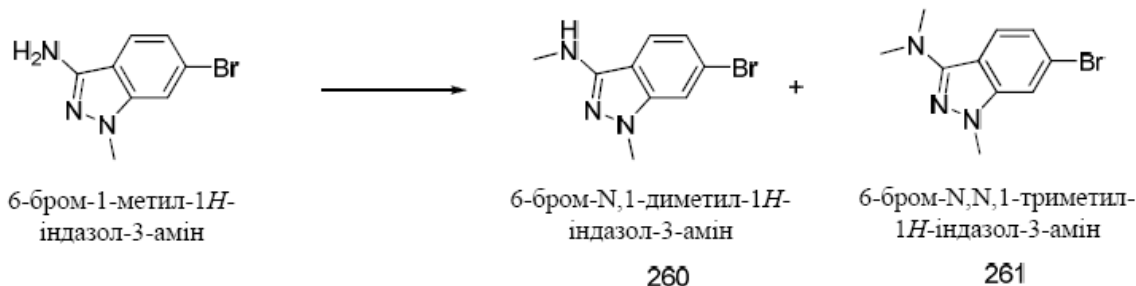
Одержання 6-бром-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1*H*-індазолу: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання 5-бром-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1*H*-індазолу із застосуванням 6-бром-1-метил-1*H*-індазол-3-аміну замість 5-бром-1-метил-1*H*-індазол-3-аміну. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_4$: 309,1, 311,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 309,2, 311,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1*H*-індазолу: у колбу вносили 6-бром-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1*H*-індазол (200 мг, 0,649 ммоль), льодяну AcOH (41 мкл, 0,714 ммоль), KOAc (210 мг, 2,14 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCHM}$ (53 мг, 65 мкмоль), біс(пінаколато)дйборон (181 мг, 0,714 ммоль) та діоксан (2,0 мл). Реакційну суміш герметизували та нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до

23 °C та розводили водою. Суміш обробляли EtOAc та фільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли бензолом та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат (елювання побічних продуктів), а потім сумішами ДХМ/MeOH для елювання продукту) з одержанням 1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазолу. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₉H₂₉BN₄O₂: 357,2 (M+H⁺); спостерігали: 357,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-індазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетат (75 мг, 0,151 ммоль), KHCO₃ (15,2 мг, 0,151 ммоль), K₂CO₃ (41,7 мг, 0,302 ммоль), 1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол (55 мг, 0,154 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (17 мг, 15 мкмоль), H₂O (400 мкл) та діоксан (1,6 мл). Колбу герметизували та гріли при 100 °C впродовж 2 год. Потім додавали EtOH (абсолютний, 800 мкл) та 2 M вод. розчин NaOH (400 мкл). Нагрівання при 100 °C продовжували впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₆ClN₅O₃S: 618,2, 620,2 (M+H⁺); спостерігали: 618,3, 620,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,79 – 7,65 (m, 2H), 7,64 – 7,55 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,09 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,63 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,39 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,36 – 3,22 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 118. Одержання 6-бром-N, 1-диметил-1H-індазол-3-аміну (260) та 6-бром-N, N,1-триметил-1H-індазол-3-аміну (261).

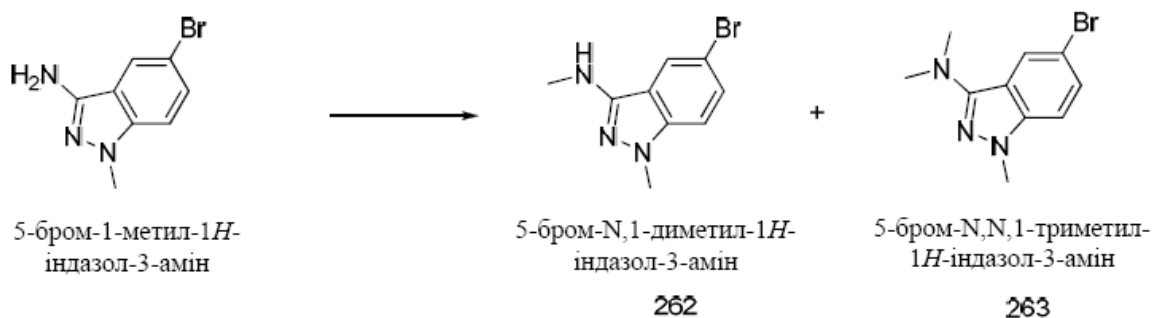


Одержання 6-бром-N, 1-диметил-1H-індазол-3-аміну та 6-бром-N, N,1-триметил-1H-індазол-3-аміну: у колбу вносили 6-бром-1-метил-1H-індазол-3-амін (500 мг, 2,21 ммоль), NaBH(OAc)₃ (2,33 г, 11,0 ммоль), ДМФА (5,0 мл) та льодяну AcOH (630 мкл, 11,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C та герметизували. Потім по краплям впродовж 5 хвил. додавали 37 %мас./мас. вод. розчин формальдегіду (765 мкл, 11,0 ммоль формальдегіду). У процесі додавання тиск збільшувався. Через 5 год. реакційну суміш охолоджували до 23 °C та струшували з 1,0 M вод. розчином NaOH (50 мл). Додавали EtOAc (100 мл). Органічну фазу об'єднували. Органічну фазу промивали 5 % вод. розчином LiCl (2 × 50 мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли сумішшю ДХМ/бензол та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) з одержанням двох титульних продуктів:

6-бром-N, 1-диметил-1H-індазол-3-аміну. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₉H₁₀BrN₃: 240,0, 242,0 (M+H⁺); спостерігали: 240,1, 242,1 (M+H⁺).

6-бром-N, N,1-триметил-1H-індазол-3-аміну. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₀H₁₂BrN₃: 254,0, 256,0 (M+H⁺); спостерігали: 254,2, 256,1 (M+H⁺).

Приклад 119. Одержання 5-бром-N, 1-диметил-1H-індазол-3-аміну (262) та 5-бром-N, N,1-триметил-1H-індазол-3-аміну (263).

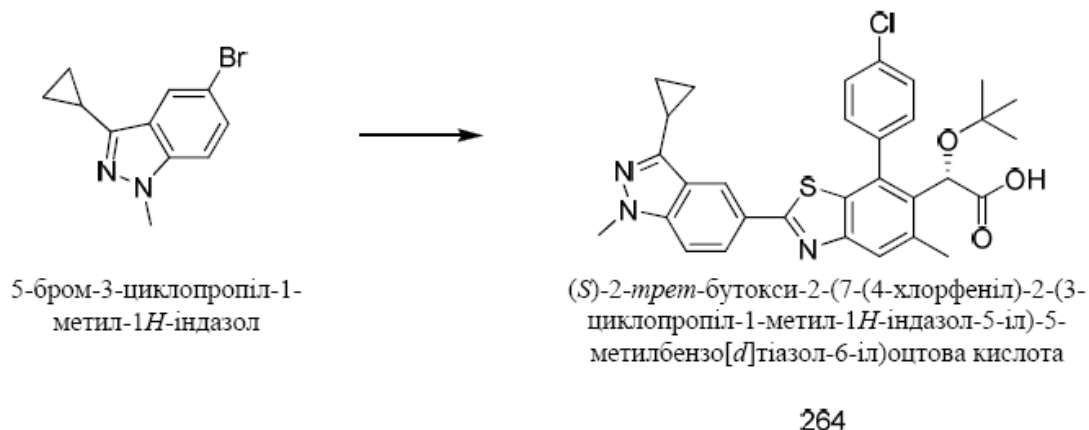


Одержання 5-бром-N, 1-диметил-1H-індазол-3-аміну та 5-бром-N, N,1-триметил-1H-індазол-3-аміну: кожну зі сполук отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання 6-бром-N, 1-диметил-1H-індазол-3-аміну та 6-бром-N, N,1-триметил-1H-індазол-3-аміну, відповідно, за виключенням того, що замість 6-бром-1-метил-1H-індазол-3-аміну застосовували 5-бром-1-метил-1H-індазол-3-амін.

5-бром-N, 1-диметил-1H-індазол-3-амін. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_3$: 240,0, 242,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 240,1, 242,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

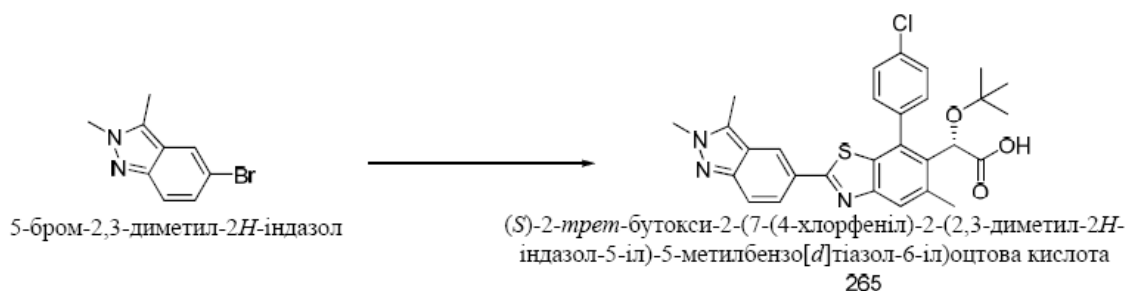
5-бром-N, N,1-триметил-1H-індазол-3-амін. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$: 254,0, 256,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 254,1, 256,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 120. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-циклопропіл-1-метил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (264).



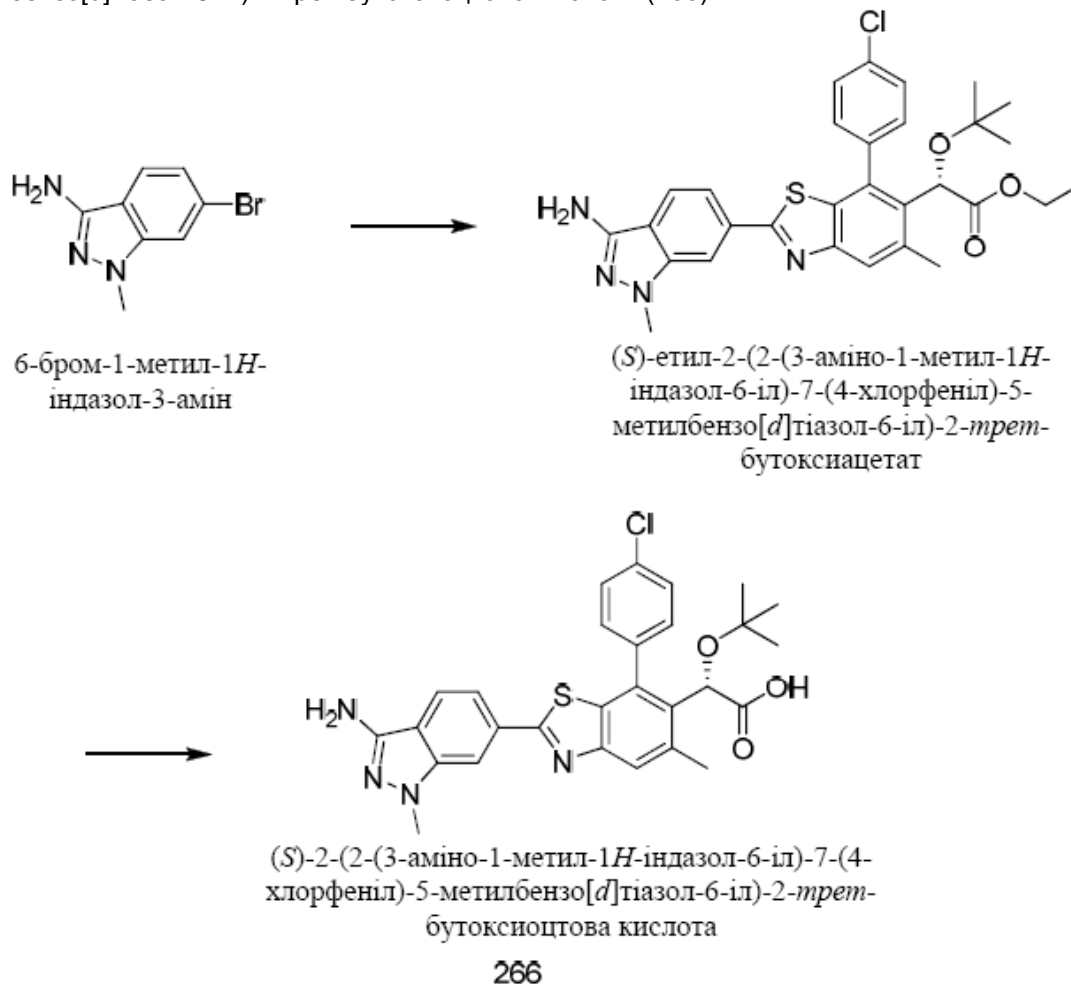
Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-циклопропіл-1-метил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили 5-бром-3-циклопропіл-1-метил-1H-індазол (49 мг, 0,19 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (53 мг, 0,21 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (15 мг, 19 мкмоль), KOAc (62 мг, 0,62 ммоль) та діоксан (1,6 мл). Реакційну суміш герметизували та гріли при 100 °C впродовж 2 год. Додавали (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетат (94 мг, 0,190 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 мг, 19 мкмоль) та 2 М вод. розчин K_2CO_3 (400 мкл); реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж 1,5 год. Реакційну суміш обробляли абсолютним EtOH (2 мл) та 10 М вод. розчином NaOH (2 мл). Після нагрівання при 100 °C впродовж 1 год., реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 560,2, 562,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 560,2, 562,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=8,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,58 (d, $J=3,2$ Гц, 3H), 7,49 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,26 (ddd, $J=13,1, 8,3, 5,2$ Гц, 1H), 1,16 – 0,98 (m, 4H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 121. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2,3-диметил-2H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (265).



Одержання (*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2,3-диметил-2H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-циклопропіл-1-метил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 5-бром-3-циклопропіл-1-метил-1H-індазолу застосовували 5-бром-2,3-диметил-2H-індазол. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₂₉H₂₈ClN₃O₃S: 534,2, 536,2 (M+H⁺); спостерігали: 534,2, 536,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (dd, J=9,1, 1,7 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 1H), 7,66 – 7,50 (m, J=9,1, 4,8 Гц, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

Приклад 122. Одержання (*S*)-2-(2-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти (266).

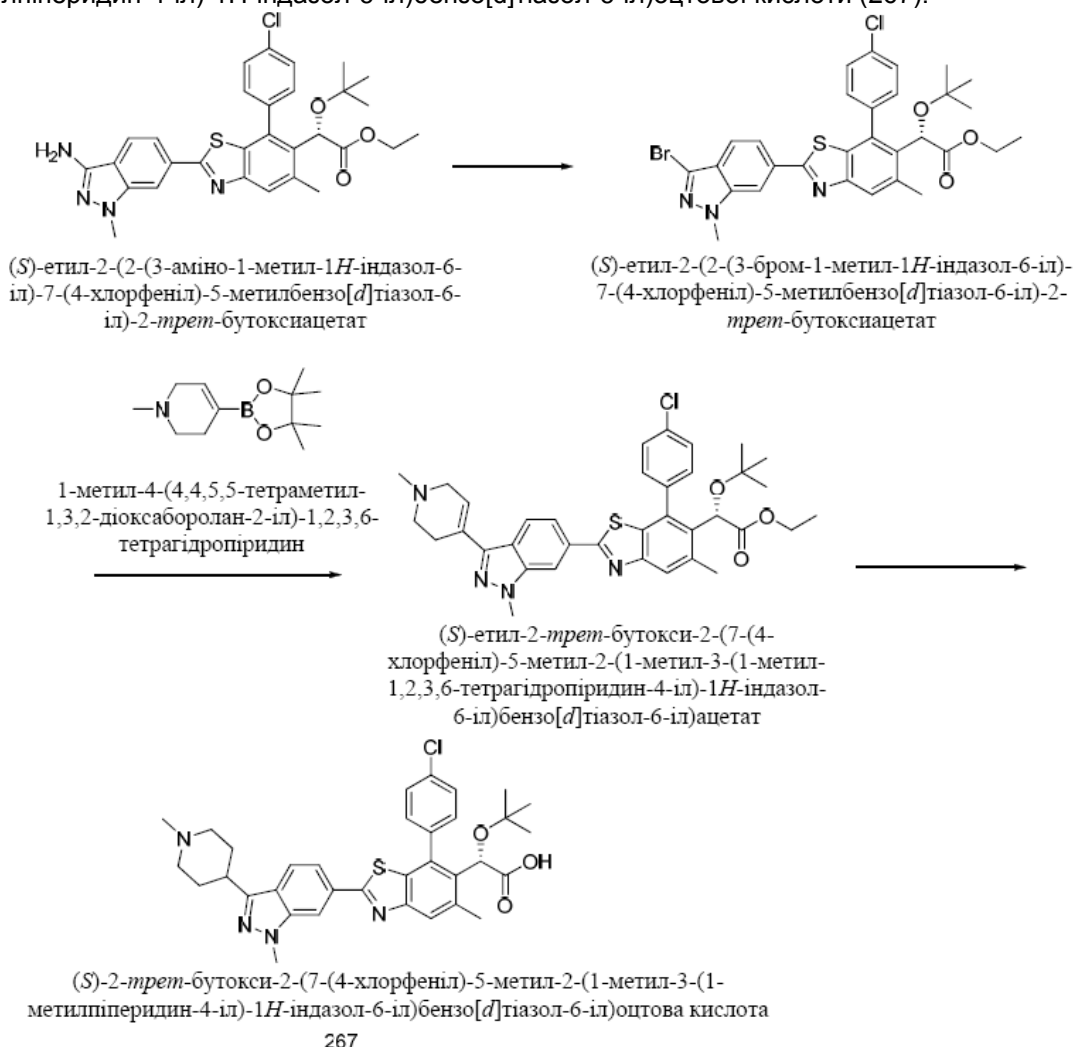


Одержання (*S*)-етил-2-(2-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетату: у колбу вносили 6-бром-1-метил-1H-індазол-3-амін (191 мг, 0,846 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (236 мг, 0,930 ммоль), PdCl₂(dppf)•ДХМ (69 мг, 85 мкмоль), льодяну KOAc (273 мг, 2,79 ммоль) та діоксан (3,2 мл). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 1 год. До реакційної суміші додавали (*S*)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетат (420 мг, 0,846 ммоль), 2 М вод. розчин K₂CO₃ (800 мкл) та Pd(PPh₃)₄ (98 мг, 85 мкмоль). Реакційну суміш гріли впродовж ще 1 год. при 100 °С. Реакційну суміш розводили водою та екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані

органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли бензолом та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) з одержанням титальної сполуки у напівочищеній формі. Суміш обробляли ДХМ та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами ДХМ/MeOH) з одержанням титальної сполуки. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 563,2, 565,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 563,3, 565,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-(2-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти: у колбу вносили (S)-етил-2-(2-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетат (60 мг), ТГФ (1,5 мл), EtOH (абсолютний, 1 мл) та 2 М вод. розчин NaOH (1 мл). Колбу герметизували та гріли при 100 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 535,2, 537,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 535,2, 537,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 2H), 7,64 – 7,54 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 123. Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (267).



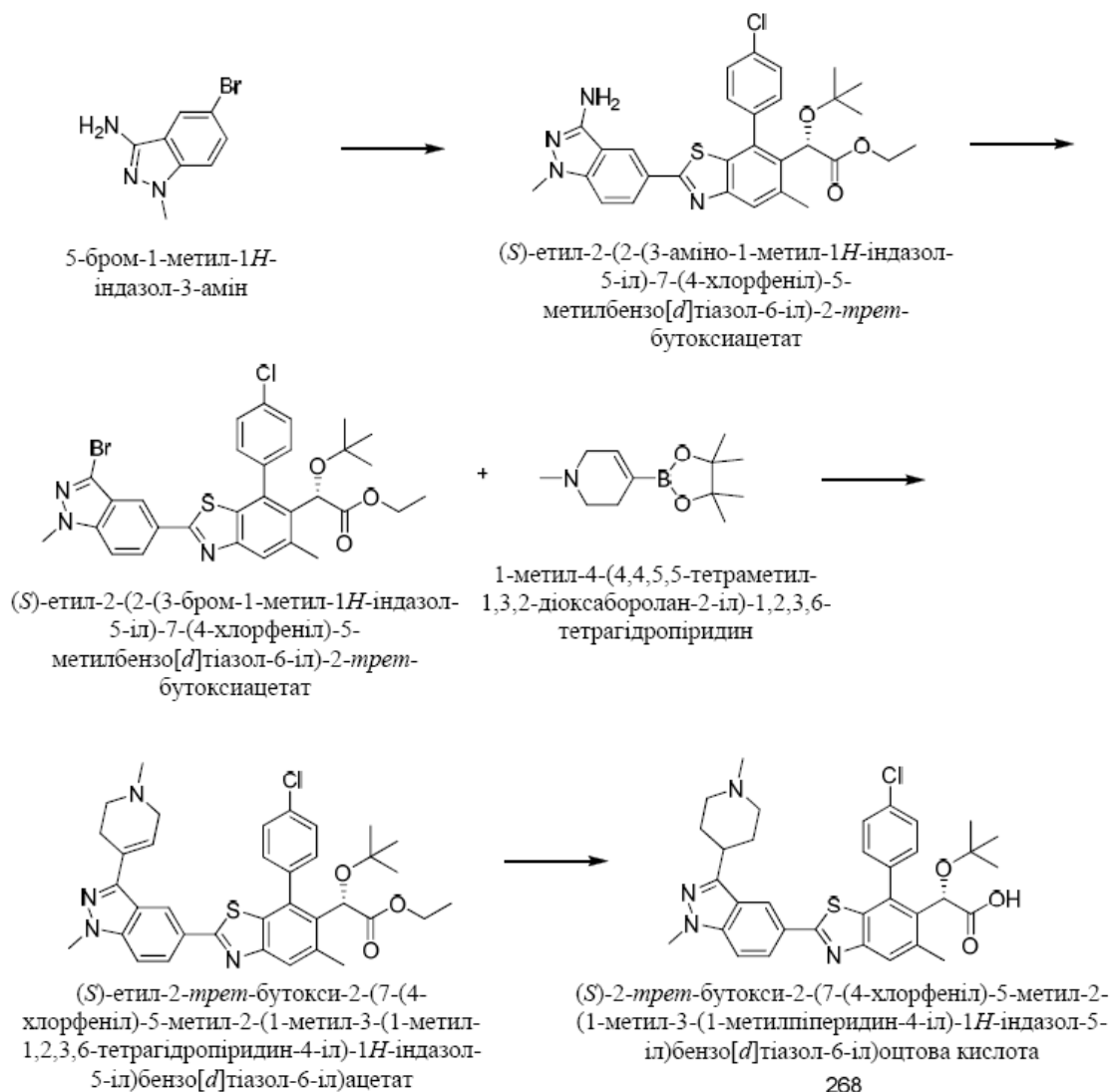
Одержання (S)-етил-2-(2-(3-бром-1-метил-1H-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату: у колбу вносили (S)-етил-2-(2-(3-аміно-1-метил-1H-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетат (227 мг, 0,403 ммоль) та CH_3CN (4,0 мл). Додавали розчин трет-бутилнітриду (46 мг, 0,443 ммоль) у CH_3CN (400 мкл), а потім CuBr_2 (безводний, 108 мг, 0,484 ммоль). До реакційної суміші підводили барботер та перемішували впродовж 30 хвил. при 23 °C. Реакційну суміш розводили водою та EtOAc, а потім фільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані

органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли бензолом та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) з одержанням титульної сполуки. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 626,1, 628,1, 630,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 626,1, 628,1, 630,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу вносили (S)-етил-2-(2-(3-бром-1-метил-1H-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат (36 мг, 57 мкмоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (13 мг, 57 мкмоль), KHCO_3 (6,3 мг, 63 мкмоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,7 мг, 5,7 мкмоль), 2 М вод. розчин K_2CO_3 (250 мкл) та діоксан (1 мл). Колбу герметизували та нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 643,2, 645,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 643,0, 645,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 2H), 7,72 – 7,48 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,38 – 4,18 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,06 – 3,93 (m, 2H), 3,65 – 3,46 (m, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (s, 9H).

20 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили 5 %мас./мас. $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (20 мг, 9,6 мкмоль), (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (22,3 мг) та EtOH (абсолютний, 2 мл). З колби видаляли газ (у вакуумі) та вводили H_2 з балону, а потім реакційну суміш енергійно перемішували при 23 °C впродовж 2,5 год. На цій стадії реакційну суміш обробляли ТГФ (1 мл) та 5 М вод. розчином NaOH (1 мл), а потім нагрівали до 100 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 617,2, 619,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 617,4, 619,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,22 (s, 1H), 7,98 – 7,78 (m, 3H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,13 (s, 0,5 H, побічний діастереомер), 4,09 (s, 2,5 H, основний діастереомер), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,54 – 3,37 (m, 2H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 2,97 (s, 2,5H, основний діастереомер), 2,94 (s, 0,5H, побічний діастереомер), 2,64 (s, 3H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,28 – 2,06 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).

35 Приклад 124. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (268).



Одержання (*S*)-етил-2-(2-(3-аміно-1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетату: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (*S*)-етил-2-(2-(3-аміно-1-метил-1*H*-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетату за виключенням того, що замість 6-бром-1-метил-1*H*-індазол-3-аміну застосовували 5-бром-1-метил-1*H*-індазол-3-амін. РХМС (ECl^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 563,2, 565,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 563,3, 565,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (*S*)-етил-2-(2-(3-бром-1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетату: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (*S*)-етил-2-(2-(3-бром-1-метил-1*H*-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетату за виключенням того, що замість (*S*)-етил-2-(2-(3-аміно-1-метил-1*H*-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетату застосовували (*S*)-етил-2-(2-(3-аміно-1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетат. РХМС (ECl^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BrClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 626,1, 628,1, 630,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 626,1, 628,1, 630,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

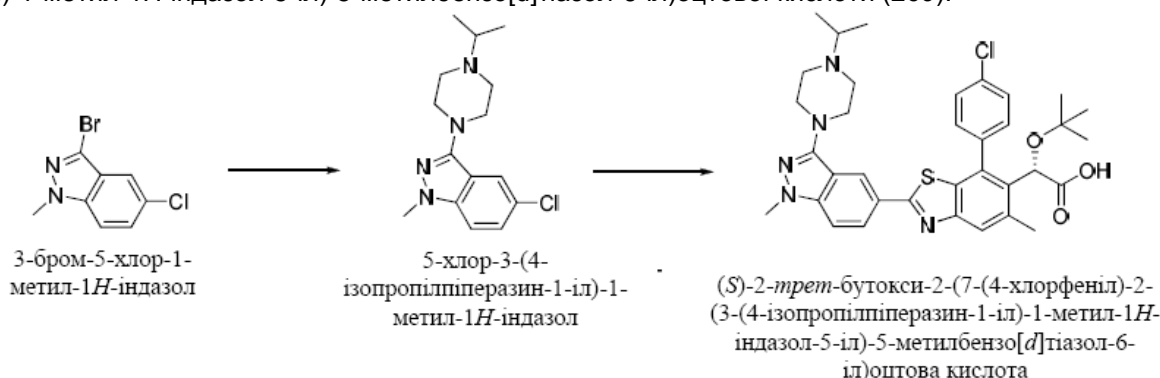
Одержання (*S*)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1*H*-індазол-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (*S*)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1*H*-індазол-6-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату за виключенням того, що замість (*S*)-етил-2-(2-(3-бром-1-метил-1*H*-індазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетату застосовували

(*S*)-етил-2-(2-(3-бром-1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетат. РХМС (ECl^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 643,2, 645,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 643,1, 645,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,13 (dd, $J=8,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,65 – 7,47 (m, 4H), 6,66 (s, 1H),

5,25 (s, 1H), 4,37 – 4,15 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,03 – 3,87 (m, 2H), 3,87 – 3,63 (m, 2H), 3,57 – 3,37 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату застосовували (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₄H₃₇ClN₄O₃S: 617,2, 619,2 (M+H⁺); спостерігали: 617,3, 619,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,47 (s, 1H), 8,13 (dd, J=8,9, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 – 7,54 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,10 (s, 0,3H, побічний діастереомер), 4,06 (s, 2,7H, основний діастереомер), 3,76 – 3,60 (m, 2H), 3,58 – 3,39 (m, 2H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 2,97 (s, 2,7H, основний діастереомер), 2,94 (s, 0,3H, побічний діастереомер), 2,63 (s, 3H), 2,49 – 2,29 (m, 2H), 2,29 – 2,09 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).

Приклад 125. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-1-метил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (269).

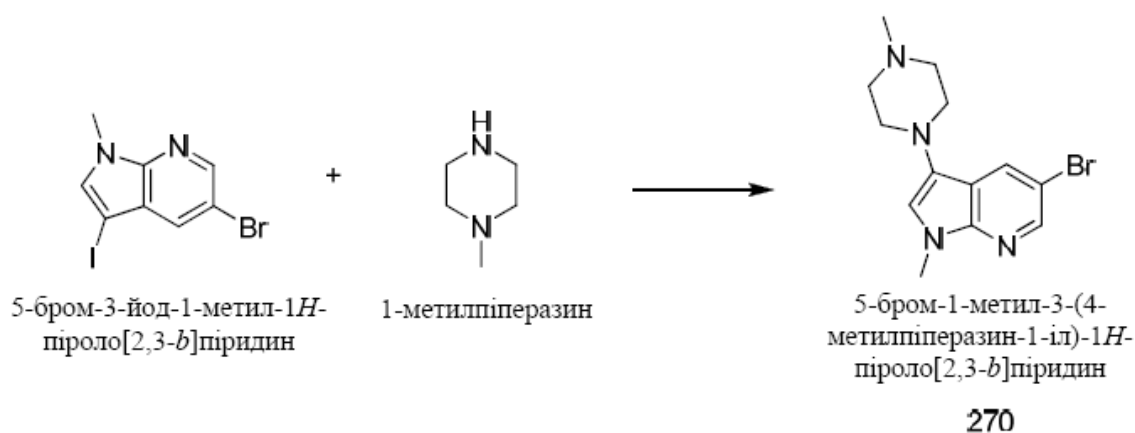


269

Одержання 5-хлор-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-1-метил-1H-індазолу: готували розчин 3-бром-5-хлор-1-метил-1H-індазолу (500 мг), N-ізопропілпіперазину (287 мг) та діоксану (5,00 мл). Додавали NaOtBu (294 мг) та хлор[2-(дициклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2",4",6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл]]2-(2-аміноетил)фенілPd(II) (163 мг), колбу герметизували та гріли при 100 °C впродовж ночі. Додавали H₂O (3 мл) та реакційну суміш фільтрували (0,45-мікронний фільтр). Фільтрат очищали на Gilson C18 колонці (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) з одержанням титильної сполуки. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₁₅H₂₁ClN₄: 293,2, 295,2 (M+H⁺); спостерігали: 293,3, 295,2 (M+H⁺).

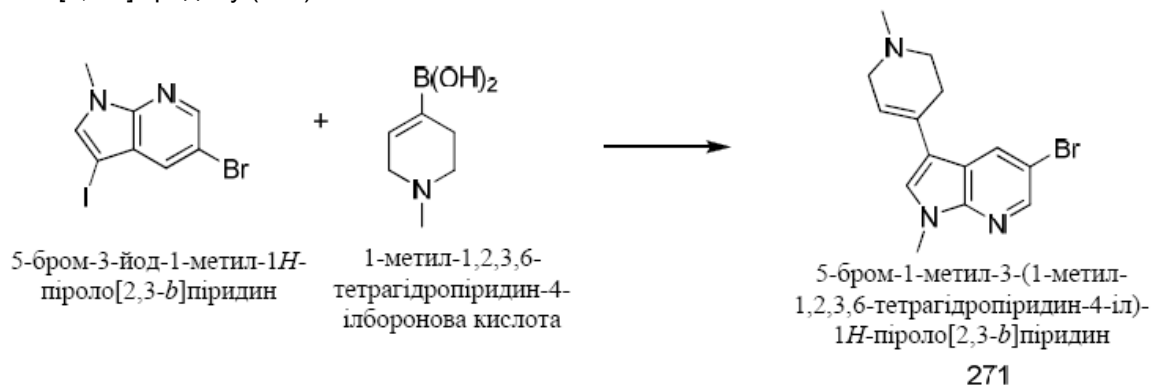
Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-1-метил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу для мікрохвильового реактору вносили Pd(OAc)₂ (1,4 мг, тривимірний), X-Phos (5,9 мг), біс(пінаcolato)диборон (37 мг) та KOAc (53 мг). З колби у вакуумі видаляли гази та вводили аргон. Додавали розчин 5-хлор-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-1-метил-1H-індазолу (50 мг) у діоксані (1 мл). Реакційну суміш недовго перемішували при 23 °C, а потім гріли при 110 °C. Через 1,5 год. реакційну суміш охолоджували до 23 °C та додавали (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат (83 мг), KHCO₃ (12 мг), Pd(PPh₃)₄ (14 мг) та 2 M вод. розчин K₂CO₃ (500 мкл). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Додавали EtOH (абсолютний, 1 мл) та 5 M вод. розчин NaOH (1 мл). Реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та очищали на Gilson C18 колонці (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) з одержанням титильної сполуки. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₅H₄₀ClN₅O₃S: 646,3, 648,3 (M+H⁺); спостерігали: 646,4, 648,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 4,15 (d, J=14,4 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,70 – 3,52 (m, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 126. Одержання 5-бром-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (270).



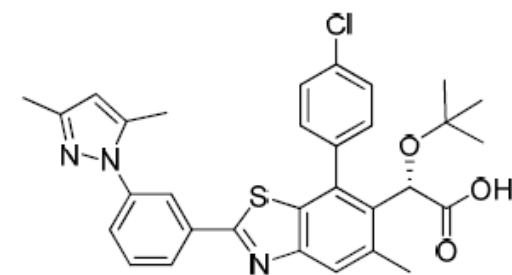
Одержання 5-бром-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридину: розчин 5-бром-3-йод-1-метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридину (150 мг, 0,445 ммоль), 1-метилпіперазину (356,7 мг, 3,56 ммоль), йодиду міді (I) (84,8 мг, 0,445 ммоль), K_3PO_4 (378 мг, 1,78 ммоль) та 1,2-етандіолу (138 мг, 2,225 ммоль) у ізопропіловому спирті (5 мл) у герметизованій пробірці гріли при 70 °C впродовж 2 днів. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок вносили у EtOAc та промивали насиченим розчином $NaHCO_3$, сушили та концентрували. У результаті очищення за допомогою флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{13}H_{17}BrN_4$: 309,1 ($M+H^+$); спостерігали: 309,1 ($M+H^+$).

Приклад 127. Одержання 5-бром-1-метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридину (271).



Одержання 5-бром-1-метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридину: до розчину 5-бром-3-йод-1-метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридину (180 мг, 0,534 ммоль) та 1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-боронової кислоти (155 мг, 0,694 ммоль) у діоксані (5,4 мл, дегазованому) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (75 мг, 0,064 ммоль), K_2CO_3 (369 мг, 2,67 ммоль) та воду (1,8 мл, дегазовану). Реакційну суміш гріли при 40°C впродовж 15 год., охолоджували та розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографічної колонки з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{14}H_{16}BrN_3$: 306,2 ($M+H^+$); спостерігали: 306,2 ($M+H^+$).

Приклад 128. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (272).

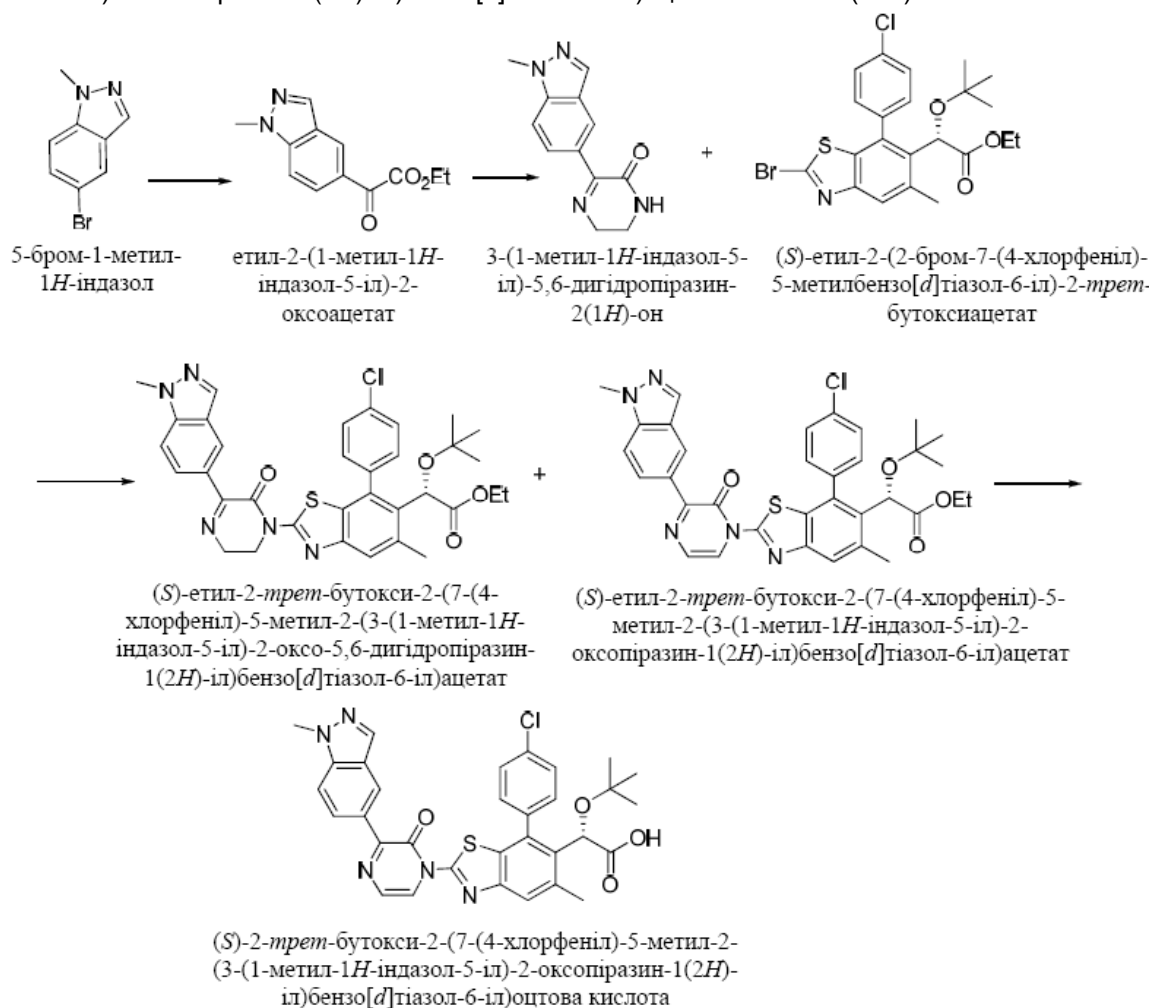


(*S*)-2-*трет*-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)феніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтова кислота

272

Одержання (*S*)-2-*трет*-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)феніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (*S*)-2-*трет*-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-морфолінопіридин-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 2-морфолінопіридин-4-боронової кислоти застосовували 3-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)фенілборонову кислоту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₀ClN₃O₃S: 560,3 (M+H⁺); спостерігали: 560,3 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,3, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 6H), 6,12 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 129. Одержання (*S*)-2-*трет*-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-окспіразин-1(2*H*)-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (273).



273

Одержання етил-2-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксоацетату: до розчину 5-бром-1-метил-1*H*-індазолу (Aldrich, 1,06 г, 5 ммоль) у ТГФ (22 мл) при -78 °С повільно додавали н-бутиллітій (2,2

мл, 2,5 М, 5,5 ммоль). Суміш перемішували впродовж 20 хвилин та впродовж однієї хвилини додавали розчин діетилноксалу (0,68 мл, 5,0 ммоль) у ТГФ (5 мл). Реакційну суміш витримували при -78°C впродовж 40 хвилин, реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію та суміш нагрівали до 25°C . Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, органічну

5 фазу промивали водою та сольовим розчином та сушили над сульфатом натрію. У результаті концентрування та очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сумішами гексани/ EtOAc) отримували етил-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксоацетат. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$: 233,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 233,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-5,6-дигідропіразин-2(1Н)-ону: суміш 2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксоацетату (520 мг, 2,2 ммоль), етилендіаміну (0,15 мл, 2,2 ммоль) та сульфату натрію у толуолі (9 мл) гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 12 годин. Реакційну суміш охолоджували та розводили етилацетатом. Суміш фільтрували через шар

10 целіту та промивали етилацетатом. У результаті концентрування та очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc) отримували 3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-5,6-дигідропіразин-2(1Н)-он. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$: 229,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 229,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-5,6-дигідропіразин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату та (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіразин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш 3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-5,6-дигідропіразин-2(1Н)-ону (160 мг, 0,70 ммоль),

20 (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетату (500 мг, 1,05 ммоль), тріс(2-(2-метоксиетокси)етил)аміну (60 мкл, 0,2 ммоль), карбонату калію (320 мг, 2,3 ммоль) та хлориду міді (I) (69 мг, 0,70 ммоль) у ксилолі (16 мл) дегазували азотом та гріли при 140°C впродовж 16 годин. Реакційну суміш охолоджували та розводили етилацетатом.

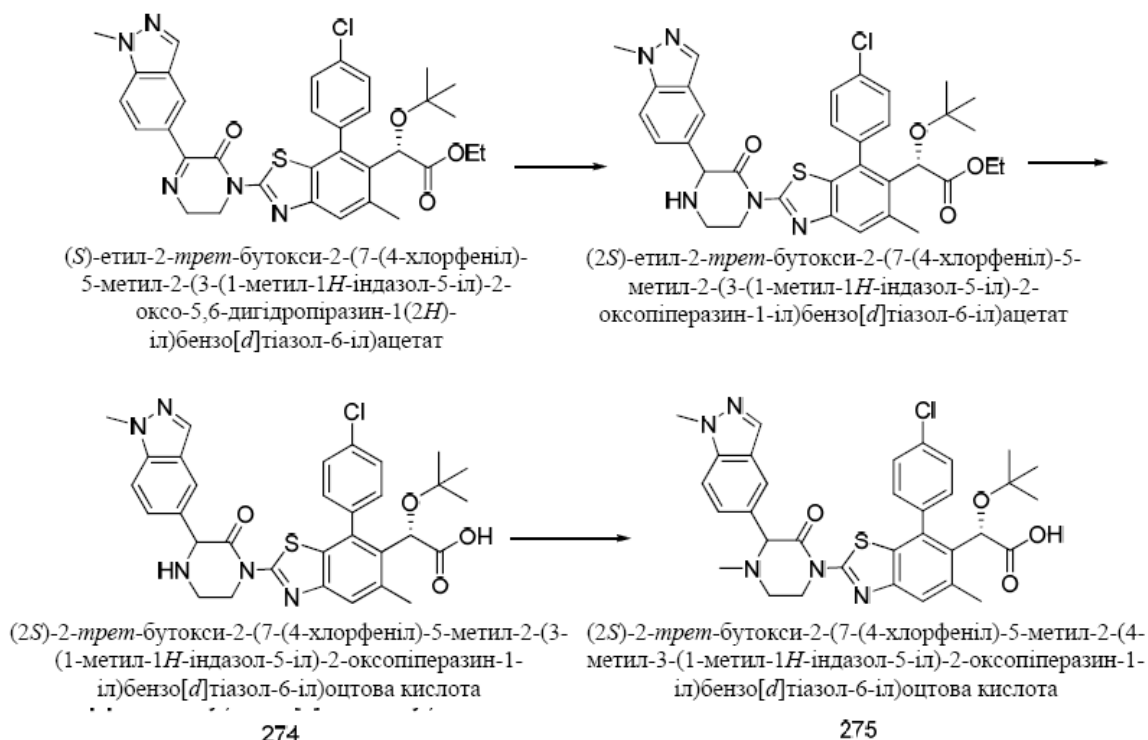
25 Суміш фільтрували через шар целіту та промивали етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином та сушили над сульфатом натрію. У результаті концентрування та очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сумішами гексани/ EtOAc) отримували (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-5,6-дигідропіразин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат: РХМС (ECI^+): розраховано для

30 $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 644,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 644,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); та (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіразин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (40 мг): РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 642,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 642,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіразин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: суміш (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіразин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (6,4 мг) та йодиду літію (100 мг) у піридині (0,8 мл) гріли при 170°C впродовж 75

35 хвилин. Суміш охолоджували та піридин видаляли при зниженому тиску. Суміш разом випарювали з ДМФА та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіразин-1(2Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 614,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 614,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР 400 МГц, (CDCl_3) δ 8,98 (s, 1 H), 8,72 (d, $J=4,7$ Гц, 1 H), 8,34 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,55-7,40 (m, 4 H), 5,36 (s, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H).

45 Приклад 130. Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіразин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (274) та (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксопіразин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (275).



Одержання (2S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-5,6-дигідропіразин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (64 мг, 0,1 ммоль) у ТГФ (1 мл) додавали оцтову кислоту (6 мкл, 0,1 ммоль), а потім ціаноборгідрид натрію (10 мг, 0,2 ммоль). Суміш перемішували впродовж 12 годин та розводили етилацетатом. Додавали розчин гідроксиду натрію (1 н., 5 мл) та суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином та сушили над сульфатом натрію. У результаті концентрування та очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сумішами гексани/EtOAc) отримували (2S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 646,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 646,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту (5 мг) отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1(2H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату застосовували (2S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 618,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 618,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР 400 МГц, (CDCl_3) δ 7,99 (m, 1 H), 7,74-7,60 (m, 3 H), 7,43-7,35 (m, 4 H), 7,3-7,2 (m, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 4,62-4,35 (m, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,3 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H).

Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (3 мг) у метанолі (0,5 мл) додавали розчин формальдегіду (20 мкл, 37 %), а потім оцтову кислоту (10 мкл) та ціаноборгідрид натрію (12 мг). Суміш перемішували впродовж 1 години та розчинники видаляли при зниженому тиску. Тверду речовину, що залишилася, розчиняли у суміші ДМФА/вода (1 мл/0,5 мл) та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 632,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 632,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,0 (m, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62-7,40 (m, 6 H), 5,21 (m, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 4,6-4,3 (m, 2 H), 4,08/4,05 (s, 3 H), 3,5 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,40 (m, 3

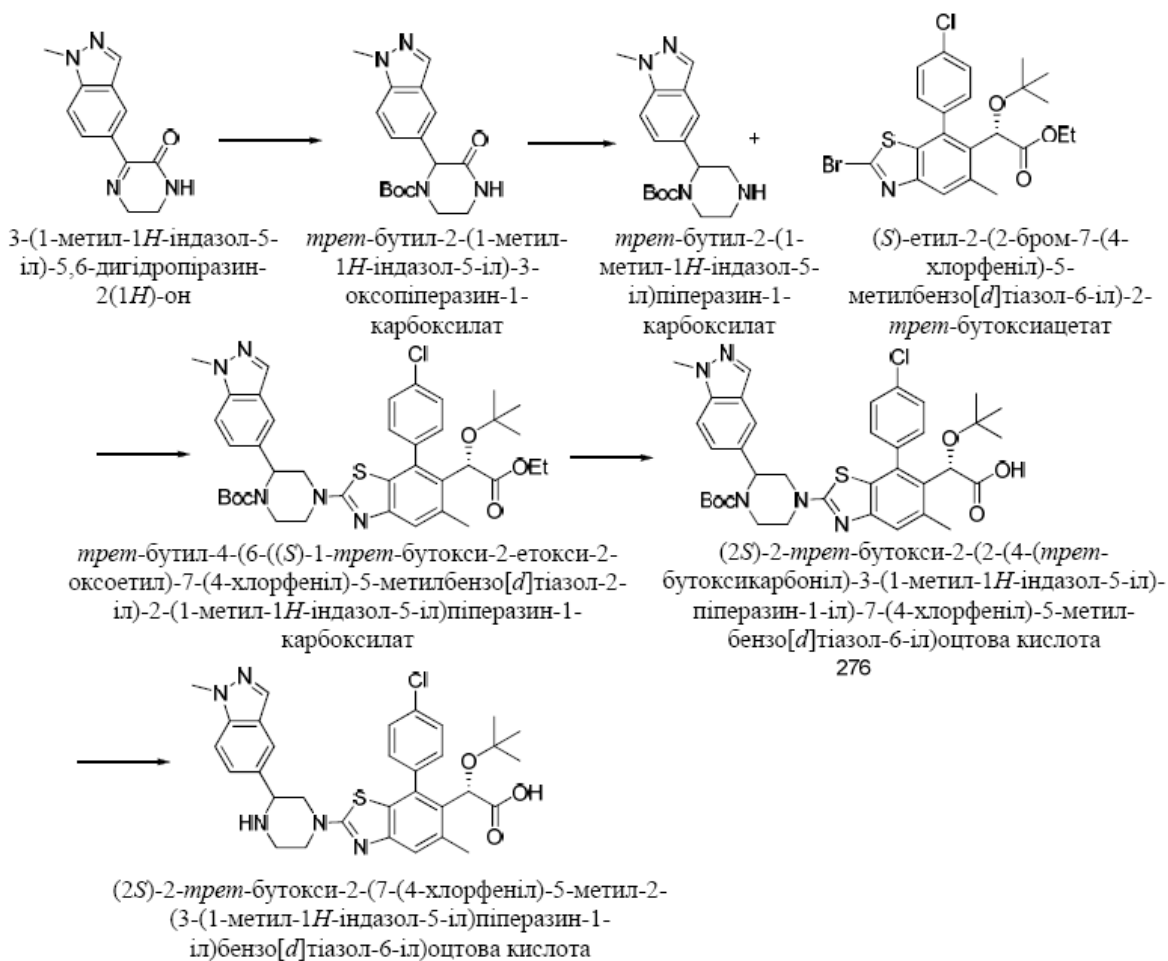
H), 0,93 (s, 9 H).

Приклад 131. Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(2-(4-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (276) та (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (277).

(2S)-2-трет-бутоксид-2-(2-(4-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-піперазин-1-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота

трет-бутил-4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-карбоксилат

(2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота



Одержання трет-бутил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-3-оксопіперазин-1-карбоксилату: до розчину 3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-5,6-дигідропіразин-2(1H)-ону (23 мг, 0,1 ммоль) у ТГФ (1 мл) додавали оцтову кислоту (6 мкл, 0,1 ммоль), а потім ціаноборгідрид натрію (10 мг, 0,2 ммоль). Суміш перемішували впродовж 12 годин та додавали діізопропілетиламін (35 мкл, 0,2 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (24 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ще 16 годин та реакцію гасили водою. Суміш розводили етилацетатом та підлужували 1 н. розчином гідроксиду натрію. Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином та сушили з сульфатом натрію. У результаті концентрування та очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (суміші гексани/EtOAc) отримували трет-бутил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-3-оксопіперазин-1-карбоксилат. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₁₇H₂₃N₄O₃: 331,2 (M+H⁺); спостерігали: 330,9 (M+H⁺).

Одержання трет-бутил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-карбоксилату: до розчину трет-бутил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-3-оксопіперазин-1-карбоксилату (10 мг) у ТГФ (0,5 мл) при 0 °C повільно додавали боран у ТГФ (1,0 н., 1 мл). Суміш гріли при 55 °C впродовж 3 годин та охолоджували. Реакцію гасили метанолом (1 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш розводили етилацетатом та підлужували 1 н. розчином гідроксиду натрію.

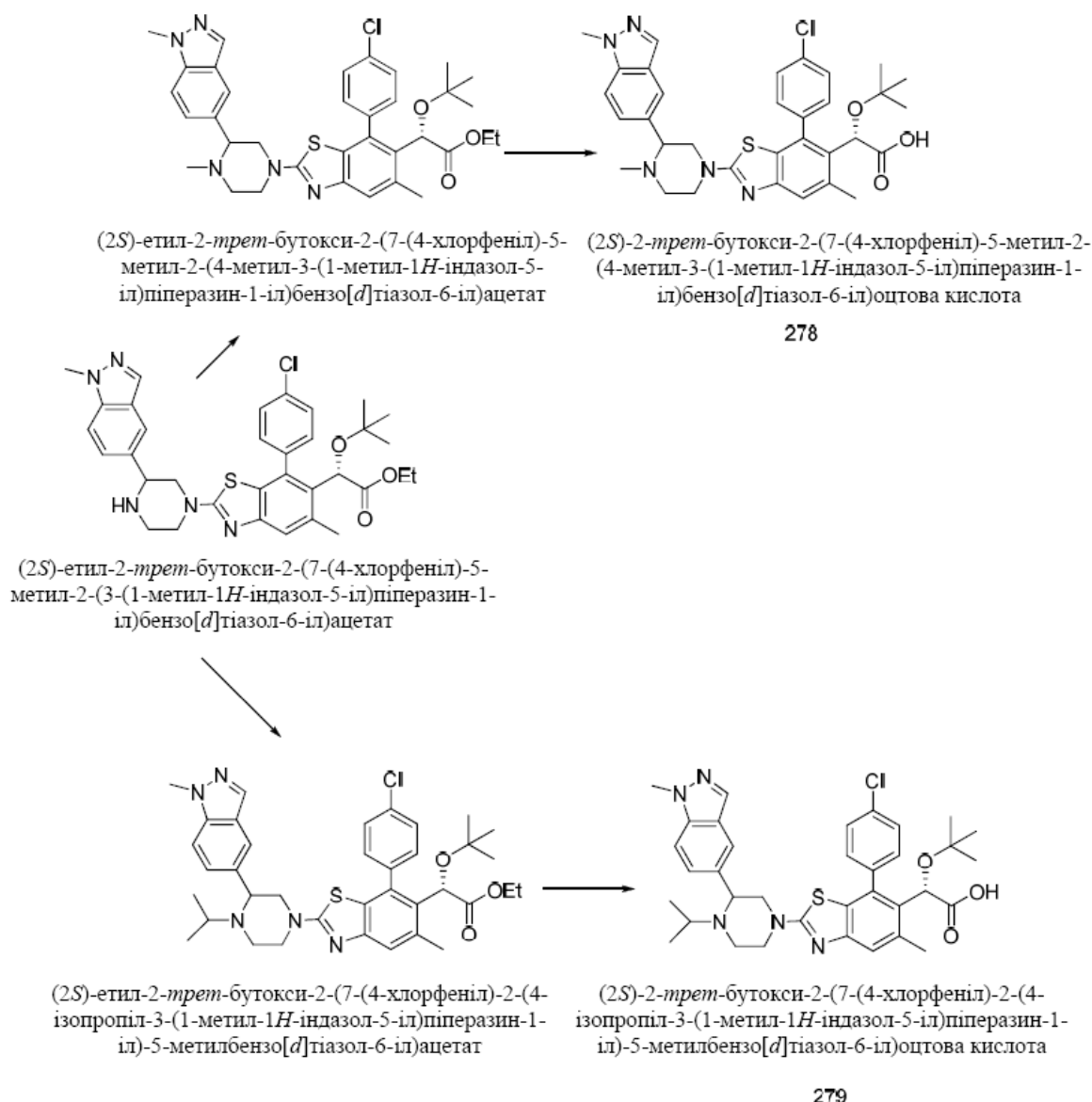
Органічну фазу відділяли, промивали водою та сольовим розчином та сушили з сульфатом натрію. У результаті концентрування отримували трет-бутил-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-карбоксилат. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$: 317,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 317,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Одержання трет-бутил-4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-карбоксилату: суміш трет-бутил-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-карбоксилату (10 мг, 0,03 ммоль), (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетилу (15 мг, 0,03 ммоль) та карбонату калію (41 мг, 0,3 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) гріли при 140 °C впродовж 4 годин. Суміш охолоджували та реакцію гасили водою. Суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали водою та сольовим розчином та сушили з сульфатом натрію. У результаті концентрування та очищення за допомогою обернено-фазової ВЕРХ отримували трет-бутил-4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-карбоксилат. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}_2$: 732,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 732,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(2-(4-(трет-бутоксидкарбоніл)-3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину трет-бутил-4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-карбоксилату (5 мг) у суміші ТГФ/MeOH (0,5 мл/0,5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (0,4 мл, 1,0 н.). Суміш гріли при 50 °C впродовж 16 годин. Суміш охолоджували та підкисляли оцтовою кислотою (60 мкл). У результаті концентрування та очищення за допомогою обернено-фазової ВЕРХ отримували (2S)-2-трет-бутоксид-2-(2-(4-(трет-бутоксидкарбоніл)-3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 704,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 704,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР 400 МГц, (CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 5,46 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,0-3,7 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

25 Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до (2S)-2-трет-бутоксид-2-(2-(4-(трет-бутоксидкарбоніл)-3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (4 мг) додавали соляну кислоту у 2-пропанолі (3 мл, 0,5 н., 1,5 ммоль). Суміш перемішували впродовж 24 годин. У результаті концентрування та очищення за допомогою обернено-фазової ВЕРХ отримували (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 604,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 604,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,6-7,4 (m, 5H), 7,38 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 3,65-3,4 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 0,94 (s, 9H).

40 Приклад 132. Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (278) та (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-ізопропіл-3-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (279).



Одержання (2S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату:

5 (2S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат (16 мг) отримували із застосуванням способу одержання (2S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість (2S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти застосовували (2S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₅H₄₁ClN₅O₃S: 646,2 (M+H⁺); спостерігали: 646,3 (M+H⁺).

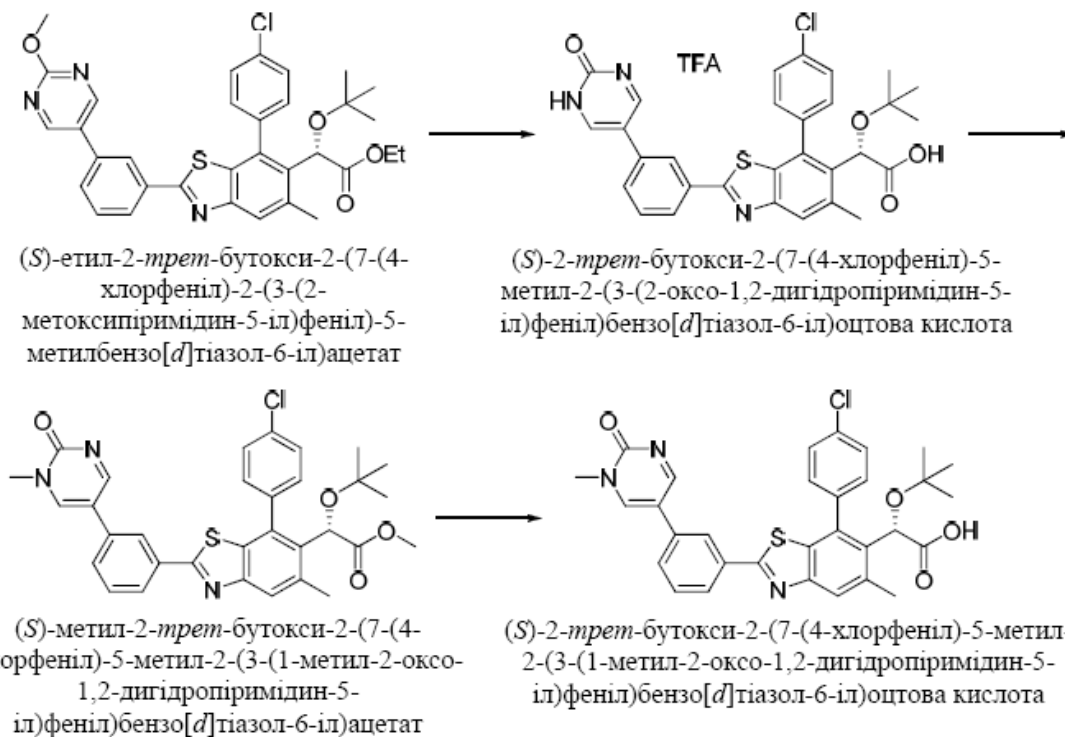
Одержання (2S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (2S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтову кислоту (12 мг) отримували із застосуванням способу одержання (2S)-2-трет-бутокси-2-(2-(4-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість трет-бутил-4-(6-((S)-1-трет-бутокси-2-етокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піперазин-1-карбоксилату застосовували (2S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₇ClN₅O₃S: 618,2 (M+H⁺); спостерігали: 618,4 (M+H⁺). ¹H-ЯМР 400 МГц, (CD₃OD) δ 8,11 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,55-

7,46 (m, 4 H), 7,38 (s, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,40 (m, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 3,9-3,7 (m, 3 H), 3,45 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H).

Одержання (2S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-ізопропіл-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: (2S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-ізопропіл-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (16 мг) отримували із застосуванням способу одержання (2S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість (2S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти та формальдегіду застосовували (2S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат, ацетон та 2,2-диметоксипропан. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 674,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 674,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (2S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-ізопропіл-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (2S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-ізопропіл-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту (3,7 мг) отримували із застосуванням способу одержання (2S)-2-трет-бутокси-2-(2-(4-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість трет-бутил-4-(6-((S)-1-трет-бутокси-2-етокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-карбоксилату застосовували (2S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-ізопропіл-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 646,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 646,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,11 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,50 (m, 3 H), 7,36 (s, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,37 (m, 2 H), 4,11 (s, 3 H), 4,1-3,7 (m, 3 H), 3,4 (m, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 1,32 (d, $J=6,2$ Гц, 3 H), 1,24 (d, $J=6,7$ Гц, 3 H), 0,94 (s, 9 H).

Приклад 133. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (280).



280

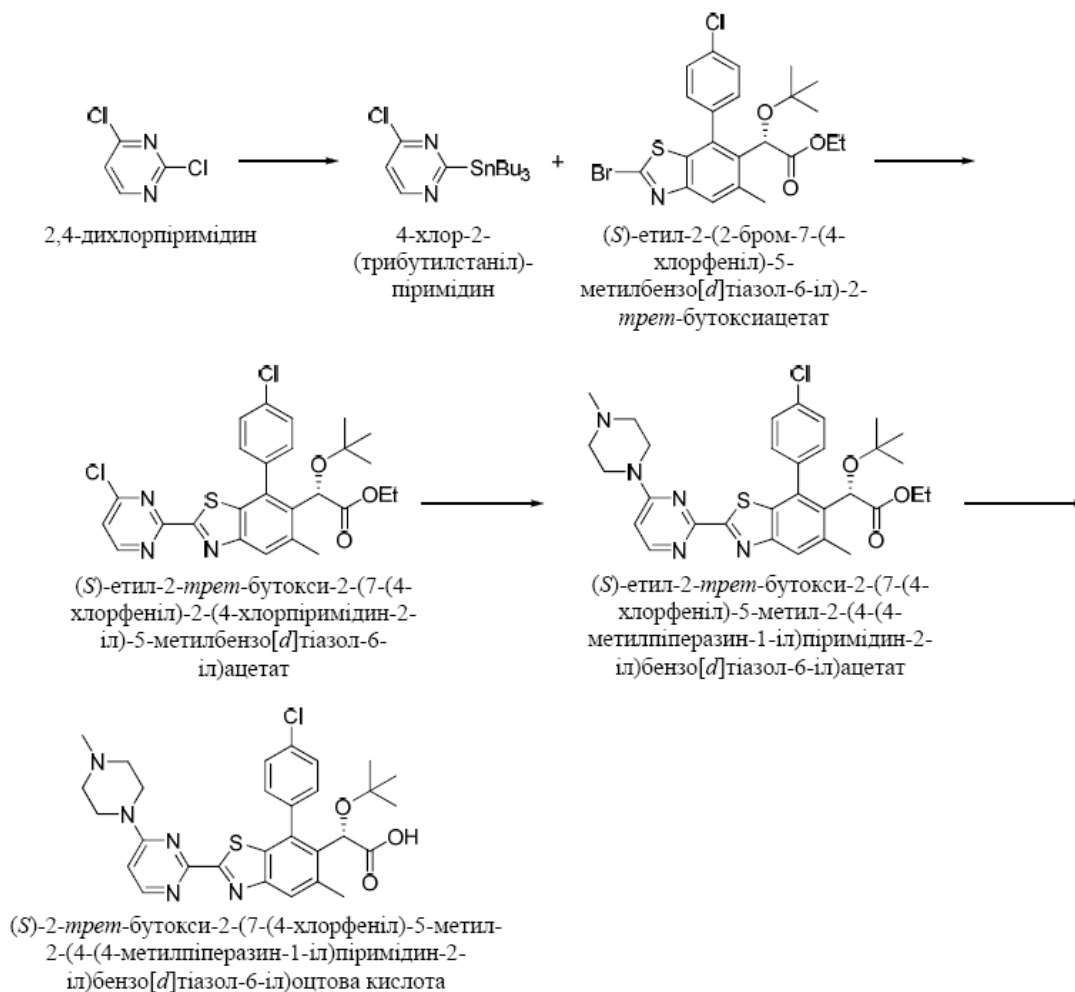
Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(2-метоксипіримідин-5-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (168,5 мг, 0,280 ммоль) у ТГФ (2 мл) та воді (2 мл) додавали NaOH (1,4 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 40°C впродовж ночі, охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт,

об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 560,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 559,7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до ТФК солі (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової
 5 кислоти (94,8 мг, 0,141 ммоль) у ДМА (3,0 мл) додавали K_2CO_3 (194,4 мг, 1,406 ммоль) та метилйодид (199,6 мг, 0,088 мл, 1,406 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин, фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для
 10 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 588,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 588,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (2,0 мл) та метанолі (2,0 мл) додавали NaOH (1 мл 2
 15 н. розчина). Реакційну суміш гріли при 40°C впродовж 2 год., охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 574,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 574,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,02 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,71 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H),
 20 8,05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 134. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (281).



281

25 Одержання 4-хлор-2-(трибутилстаніл)піримідину: до 1,5 М розчину (у циклогексані) діізопропіламіді літію моно(ТГФ) (9,06 ммоль, 6,04 мл) у ТГФ (15 мл) при 0°C по краплям

додавали гідрид три-н-бутилолова (2,34 г, 8,05 ммоль) у ТГФ (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 15 хвилин, потім охолоджували до -78°C. До розчину по краплям додавали 2,4-дихлорпіримідин (1 г, 6,71 ммоль) у ТГФ (7 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C впродовж 3 год., а потім нагрівали до 0°C впродовж 30 хвил. Реакцію

5 гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (12 мл) при 0°C, а потім суміш нагрівали до кімнатної температури та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/ДХМ) отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₆H₃₀ClN₂Sn: 405,1 (M+H⁺); спостерігали: 405,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (dd, J=5,4, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=5,4, 1,2 Гц, 1H), 1,67-1,49 (m, 6H), 1,38-1,27 (m, 6H), 1,26-1,10 (m, 6H), 0,88 (td, J=7,5, 1,3 Гц, 9H).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-хлорпіримідин-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (500 мг, 1,01 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (174 мг, 0,15 ммоль), хлорид літію (128 мг, 3,02 ммоль) та йодид міді (I) (58 мг, 0,3 ммоль) вносили у колбу для мікрохвильового реактора, колбу вакуумували та тричі продували аргоном. До суміші додавали 2-(трибутилстаніл)-4-хлорпіримідин (447 мг, 1,11 ммоль) у діоксані (12 мл) та отриману суміш перемішували при 90°C впродовж 18 год. Потім реакційну суміш охолоджували, фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₆H₂₆Cl₂N₃O₃S: 530,1 (M+H⁺); спостерігали: 530,0 (M+H⁺).

15

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-хлорпіримідин-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (30 мг, 0,06 ммоль) у діоксані (1 мл) додавали 1-метилпіперазин (56,7 мг, 0,063 мл, 0,566 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₇ClN₅O₃S: 594,2 (M+H⁺); спостерігали: 593,7 (M+H⁺).

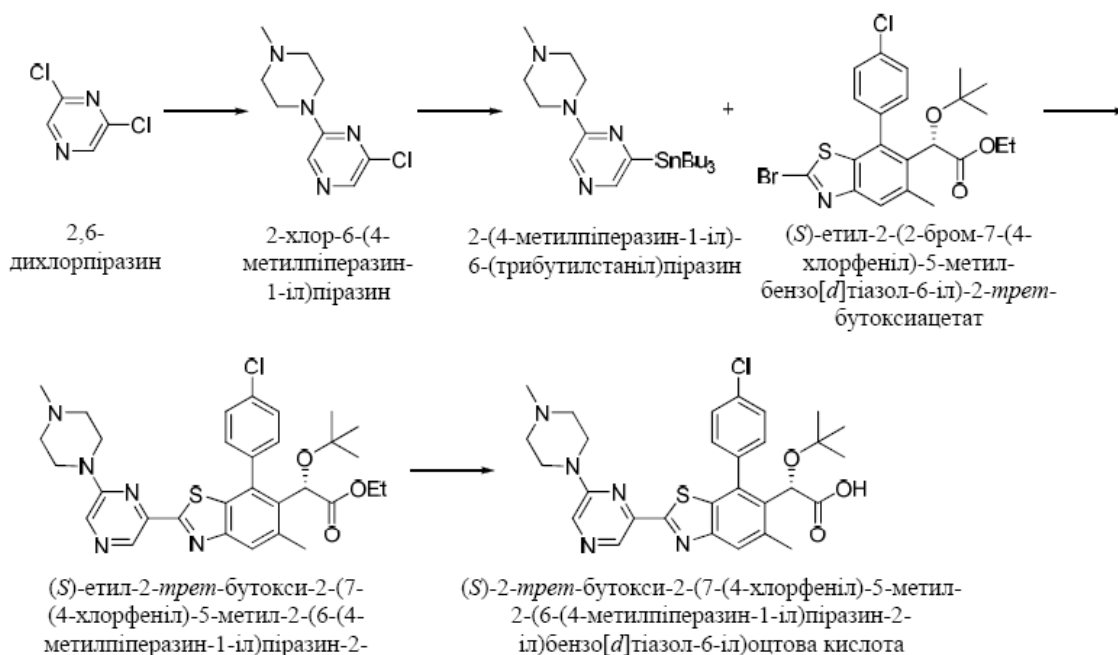
25

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) додавали NaOH (0,5 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₃₃ClN₅O₃S: 566,2 (M+H⁺); спостерігали: 566,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,00 (d, J=5,7 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,37 (шир. s, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

30

Приклад 135. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (282).

40



282

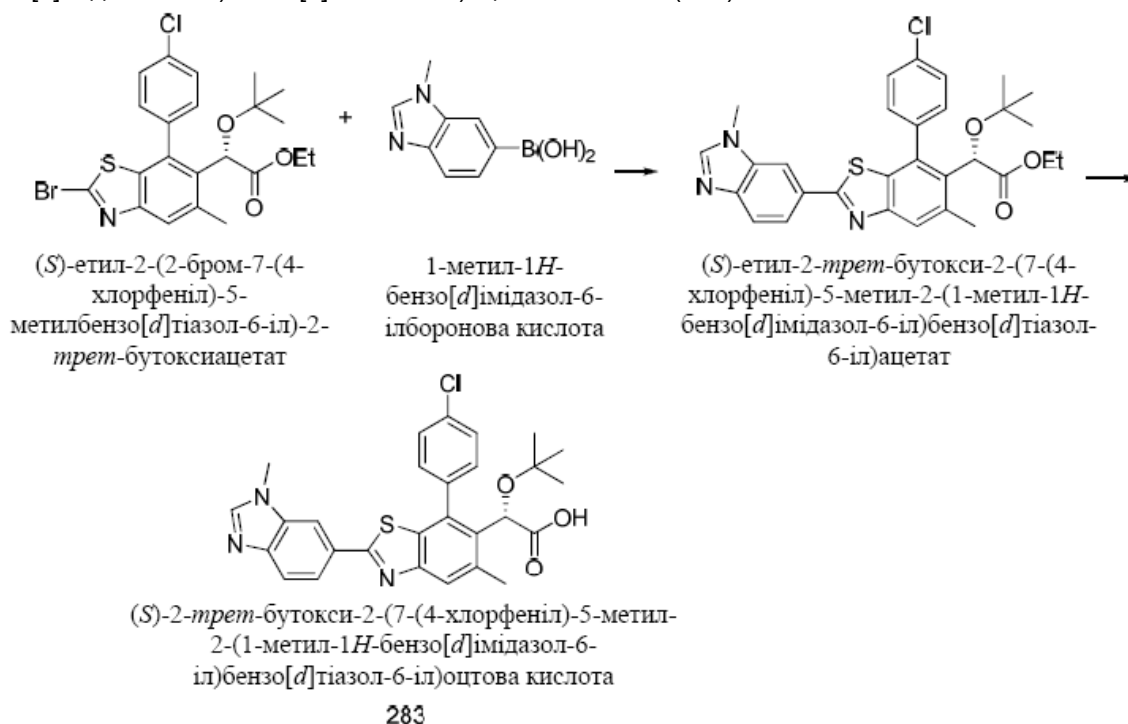
Одержання 2-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піразин: до 2,6-дихлорпіразину (150 мг, 1,007 ммоль) у 1,4-діоксані (1,0 мл) додавали 1-метилпіперазин (121,0 мг, 0,13 мл, 1,208 ммоль), а потім триетиламін (203,8 мг, 0,281 мл, 2,014 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год., а потім концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 100:5:1 сумішей EtOAc/MeOH/NH₄OH (0-100 %) у EtOAc отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₉H₁₄ClN₄: 213,1 (M+H⁺); спостерігали: 213,2 (M+H⁺).

Одержання 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(трибутилстаніл)піразину: до 2-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піразин (199 мг, 0,933 ммоль) та гексабутилдіолово (541 мг, 0,47 мл, 0,93 ммоль) у толуолі (10 мл). Реакційну суміш гріли при 170°C впродовж 1,5 год., фільтрували через целіт та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 79:20:1 сумішей ДХМ/MeOH/NH₃ (0-100 %) у ДХМ отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₁H₄₁N₄Sn: 469,2 (M+H⁺); спостерігали: 467,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (50,0 мг, 0,101 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (17,4 мг, 0,015 ммоль), хлорид літію (12,8 мг, 0,302 ммоль) та йодид міді (I) (5,8 мг, 0,030 ммоль) вносили у колбу для мікрохвильового реактора, колбу вакуумували та тричі продували аргонном. До суміші додавали 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(трибутилстаніл)піразин (56,4 мг, 0,121 ммоль) у діоксані (1,0 мл) та отриману суміш перемішували при 90°C впродовж 22 год. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 79:20:1 сумішей ДХМ/MeOH/NH₃ (0-100 %) у ДХМ отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₇ClN₅O₃S: 594,2 (M+H⁺); спостерігали: 593,6 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) додавали NaOH (0,45 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 3 год., охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₃₃ClN₅O₃S: 566,2 (M+H⁺); спостерігали: 566,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,62 (шир. s, 1H), 3,37 (шир. s, 7H), 2,97 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

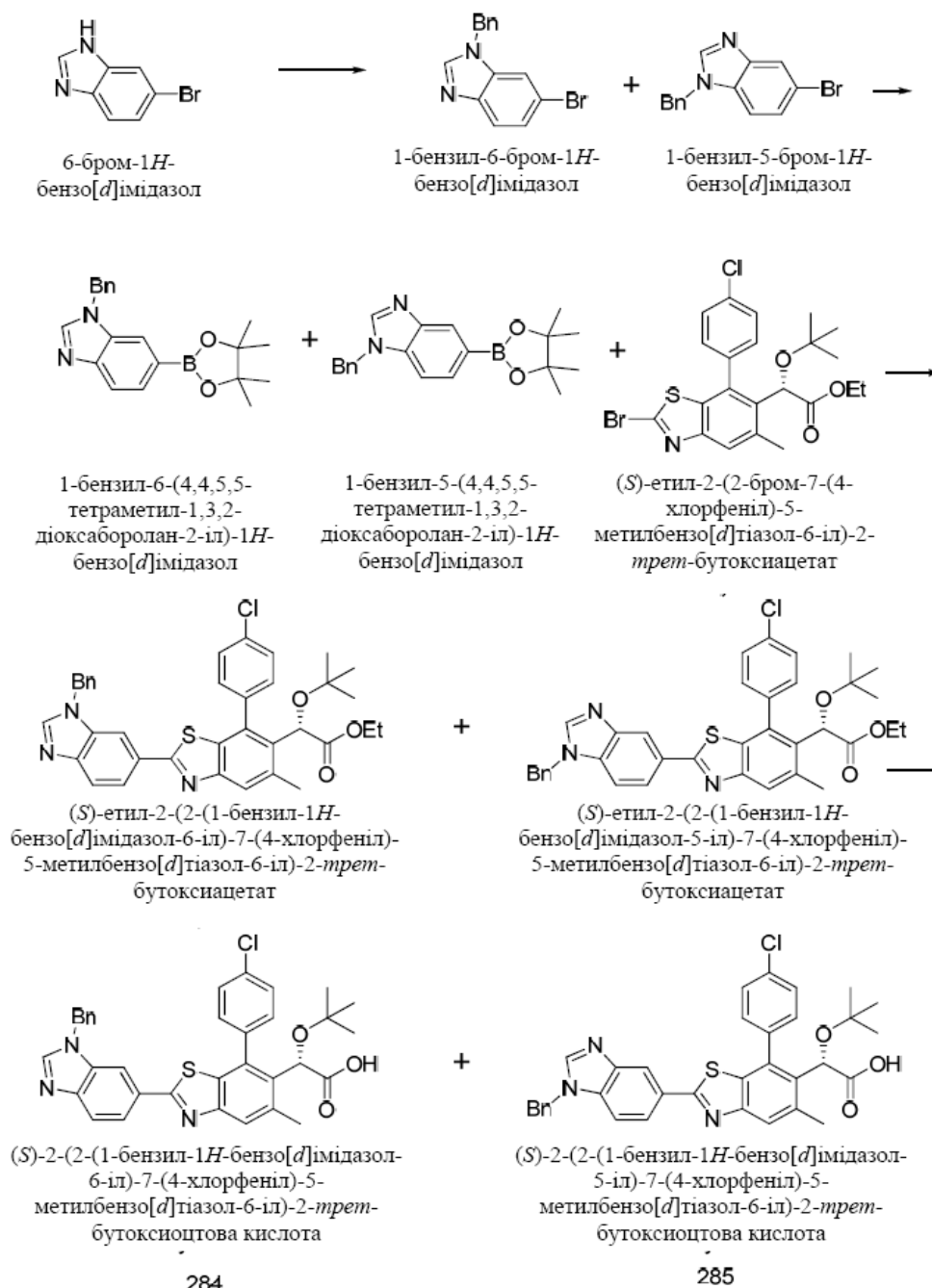
Приклад 136. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (283).



Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид (75 мг, 0,15 ммоль), 1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-ілборонову кислоту (34 мг, 0,19 ммоль), а потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34 мг, 0,03 ммоль). Колбу продували аргонном, суміш розводили діоксаном (1,5 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,25 мл, 0,50 ммоль). Колбу герметизували, гріли при 100°C впродовж 2 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % сумішами $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 548,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 548,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (71 мг, 0,13 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/ MeOH (1,5 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,35 мл, 0,7 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH , фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/0,1\% \text{ TFA}$). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,55 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,29 (dd, $J=8,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 520,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 520,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 137. Одержання (S)-2-(2-(1-бензил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти (284) та (S)-2-(2-(1-бензил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти (285).



Одержання 1-бензил-6-бром-1H-бензо[d]імідазолу та 1-бензил-5-бром-1H-бензо[d]імідазолу: у колбу вносили 6-бром-1H-бензо[d]імідазол (595 мг, 3,0 ммоль) та K₂CO₃ (1,3 г, 3,4 ммоль), а потім розводили ацетоном (15 мл). Потім до суміші при кімнатній температурі додавали бензилбромід (0,4 мл, 3,4 ммоль) та отриману суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш розводили CH₂Cl₂ та H₂O та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (20-60 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту у вигляді 1:1 суміші ізомерів. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₄H₁₂BrN₂: 287,0 (M+H⁺); спостерігали: 582,3 (M+H⁺).

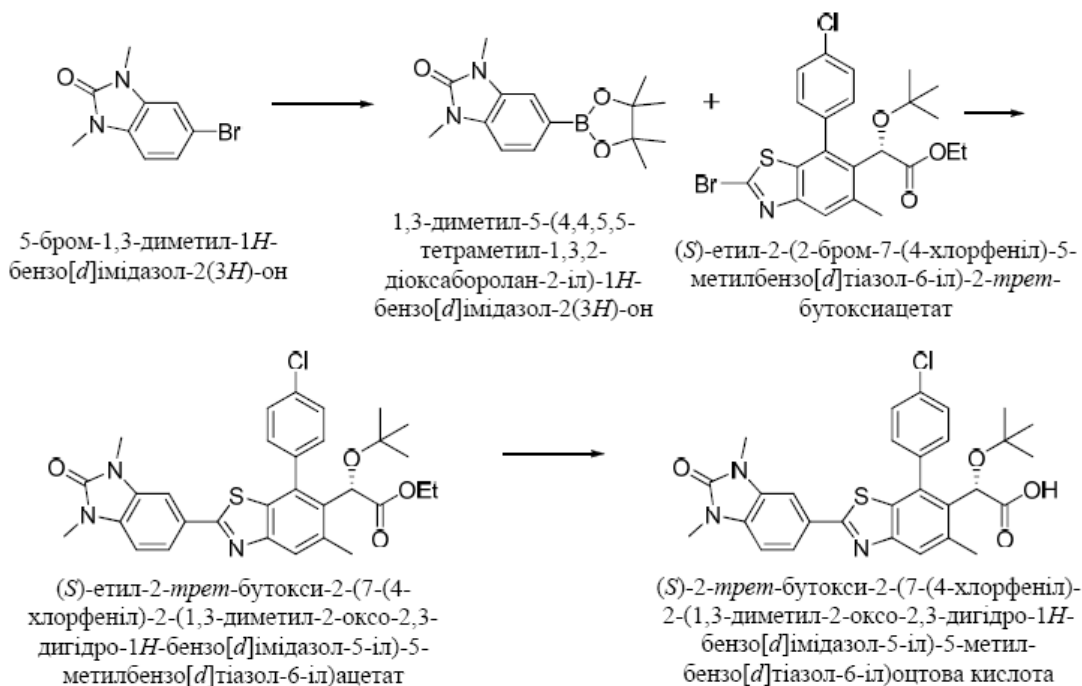
Одержання 1-бензил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазолу та 1-бензил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазолу: у колбу для мікрохвильового реактору вносили 1:1 суміш ізомерів 1-бензил-6-бром-1H-бензо[d]імідазолу та 1-бензил-5-бром-1H-бензо[d]імідазолу (630 мг, 2,19 ммоль), біс(пінаколато)диборон (835 мг, 3,29 ммоль), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (171 мг, 0,21 ммоль), а потім KOAc (646 мг, 6,58 ммоль). Колбу продували аргонном, суміш розводили діоксаном (11 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100 °C впродовж 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Неочищений

залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (40-100 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BN}_2\text{O}_2$: 335,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 335,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-(2-(1-бензил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-бутокси)ацетату та (S)-етил-2-(2-(1-бензил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-бутокси)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (150 мг, 0,30 ммоль), 1:1 суміш 1-бензил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазолу та 1-бензил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазолу (154 мг, 0,46 ммоль), а потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37 мг, 0,03 ммоль). Колбу продували аргонном, суміш розводили діоксаном (3 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,5 мл, 0,10 ммоль). Колбу герметизували, гріли при 100°C впродовж 2 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % сумішами MeOH/ CH_2Cl_2) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 624,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 624,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-(2-(1-бензил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиоцтової кислоти та (S)-2-(2-(1-бензил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутокси-оцтової кислоти: до розчину 1:1 суміші (S)-етил-2-(2-(1-бензил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-бутокси)ацетату та (S)-етил-2-(2-(1-бензил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-бутокси)ацетату (187 мг, 0,30 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/MeOH (1,5 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,35 мл, 0,7 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH, фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/ $\text{H}_2\text{O}+0,1$ % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі суміш ізомерів продуктів. *1:1 суміш бензилових ізомерів ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,39 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (dd, $J=8,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,17 (dd, $J=8,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 3H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,63 – 7,53 (m, 6H), 7,51 – 7,35 (m, 9H), 5,76 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 0,97 (s, 18H). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 596,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 596,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 138. Одержання (S)-2-(трет-бутокси)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (286).

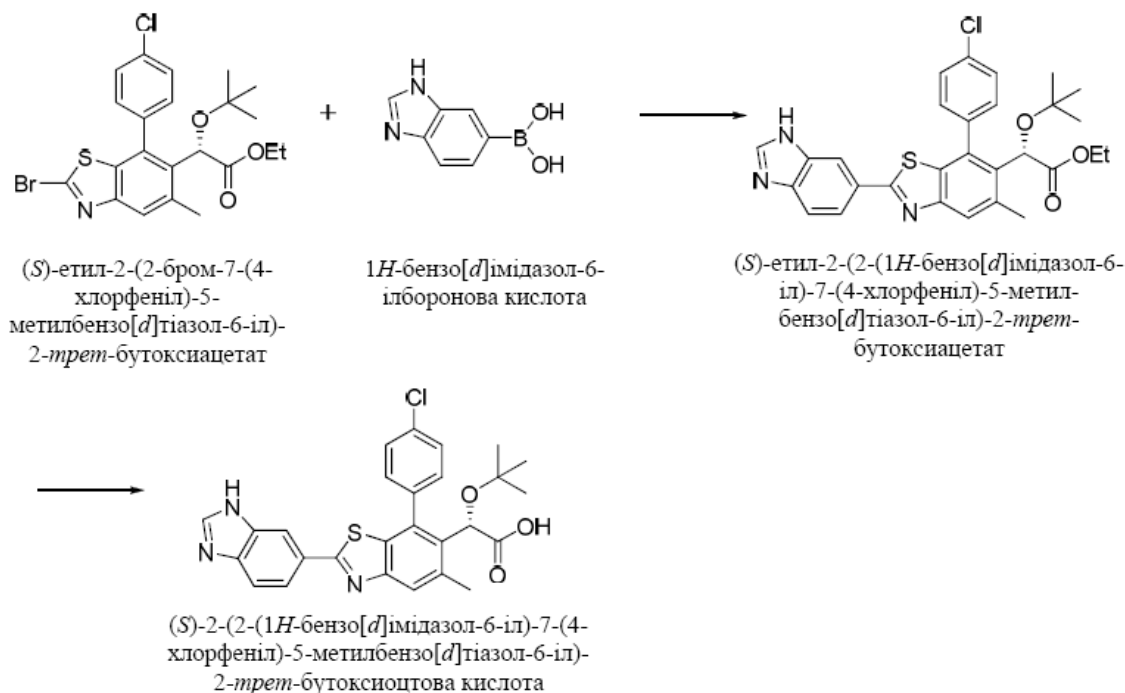


Одержання 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2(3Н)-ону: у колбу для мікрохвильового реактору вносили 5-бром-1,3-диметил-1Н-бензо[*d*]імідазол-2(3Н)-он (250 мг, 1,04 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (395 мг, 1,56 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (84 мг, 0,10 ммоль), а потім KOAc (316 мг, 3,22 ммоль). Колбу продували аргонем, суміш розводили діоксаном (5 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100 °С впродовж 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (40-90 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{O}_3$: 289,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 289,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетат (75 мг, 0,15 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2(3Н)-он (182 мг, 0,63 ммоль), а потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 мг, 0,02 ммоль). Колбу продували аргонем, суміш розводили діоксаном (1,5 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,25 мл, 0,5 ммоль). Колбу герметизували, гріли до 100°C впродовж 2 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (40-100 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 578,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 578,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (82 мг, 0,14 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/MeOH (1,5 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,4 мл, 0,8 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH, фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 550,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 550,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

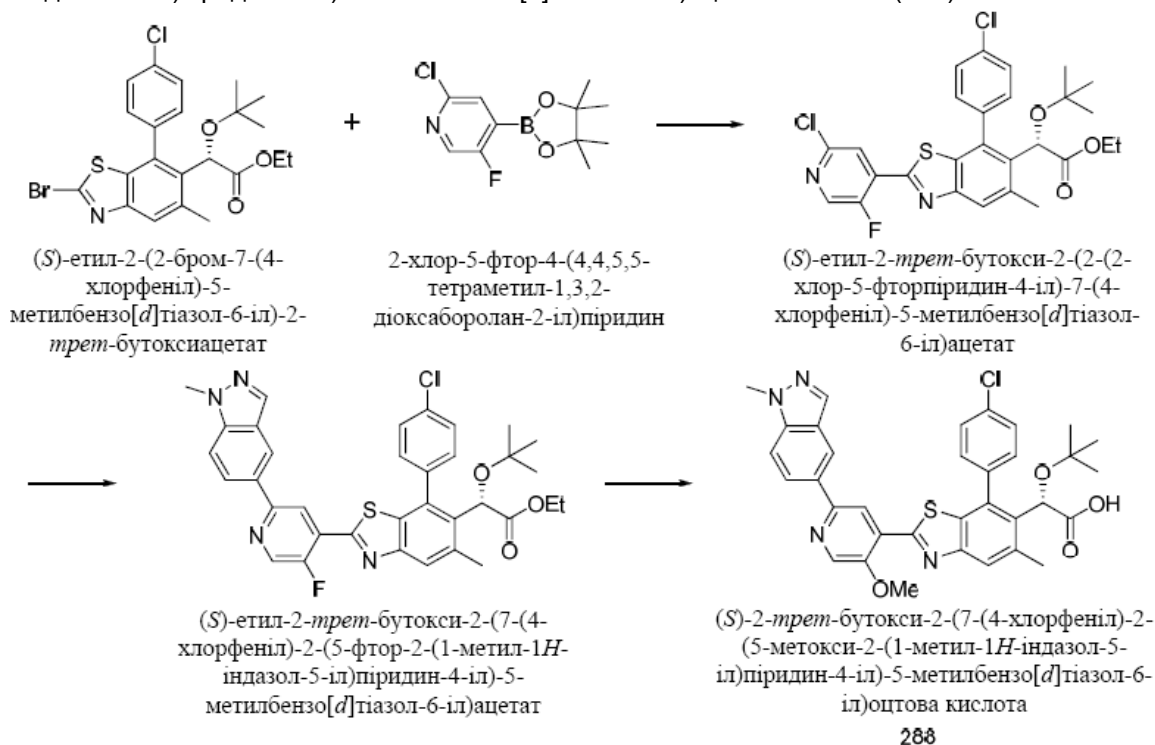
Приклад 139. Одержання (S)-2-(2-(1Н-бензо[*d*]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-(трет-бутоксид)оцтової кислоти (287).



Одержання (S)-етил-2-(2-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-бутокс)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (78 мг, 0,16 ммоль), (1H-бензо[d]імідазол-6-іл)боронову кислоту (44 мг, 0,27 ммоль), а потім Pd(PPh₃)₄ (22 мг, 0,02 ммоль). Колбу продували аргоном, суміш розводили діоксаном (1,5 мл) та додавали 2 М водний розчин K₂CO₃ (0,25 мл, 0,5 ммоль). Колбу герметизували, гріли при 100°C впродовж 2 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % сумішами MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₂₉ClN₃O₃S: 534,2 (M+H⁺); спостерігали: 534,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-(2-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-бутокс)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(2-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-бутокс)ацетату (8 мг, 0,015 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/MeOH (0,5 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₇H₂₅ClN₃O₃S: 506,1 (M+H⁺); спостерігали: 506,2 (M+H⁺).

Приклад 140. Одержання (S)-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-метокси-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (288).



Одержання (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (104 мг, 0,21 ммоль) та складний пінаколіновий ефір 2-хлор-5-фторпіридин-4-боронової кислоти (80 мг, 0,31 ммоль), а потім Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 0,02 ммоль). Колбу продували аргоном, суміш розводили діоксаном (2,0 мл) та додавали 2 М водний розчин K₂CO₃ (0,30 мл, 0,60 ммоль). Колбу герметизували, гріли при 100°C впродовж 2 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₇H₂₆Cl₂FN₂O₃S: 547,1 (M+H⁺); спостерігали: 547,2 (M+H⁺).

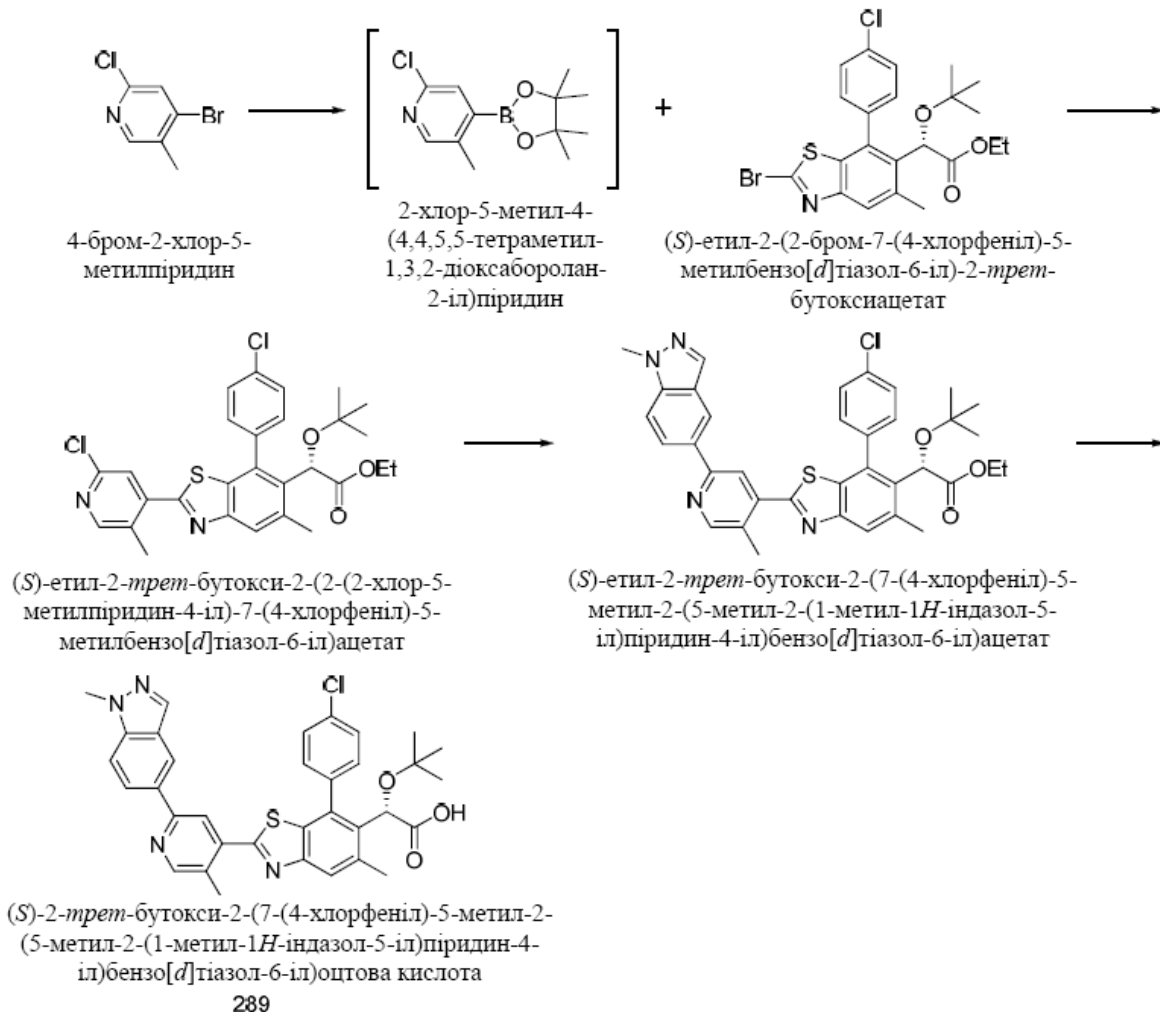
Одержання (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-фтор-2-(1-метил-1H-індазол-5-

іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору, що містить

(S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (22 мг, 0,04 ммоль), вносили (1-метил-1H-індазол-5-іл)боронову кислоту (19 мг, 0,11 ммоль), а потім Pd(PPh₃)₄ (9 мг, 0,008 ммоль). Колбу продували аргоном, суміш розводили діоксаном (2,0 мл) та додавали 2 М водний розчин K₂CO₃ (0,10 мл, 0,20 ммоль). Колбу герметизували, гріли при 120°C впродовж 3 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10-40 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₅H₃₃ClFN₄O₃S: 643,2 (M+H⁺); спостерігали: 643,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-метокси-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-фтор-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (15 мг, 0,023 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/MeOH (1,50 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,25 мл, 0,5 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (dd, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,66 – 7,56 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₃₂ClN₄O₄S: 627,2 (M+H⁺); спостерігали: 627,2 (M+H⁺).

Приклад 141. Одержання (S)-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (289).



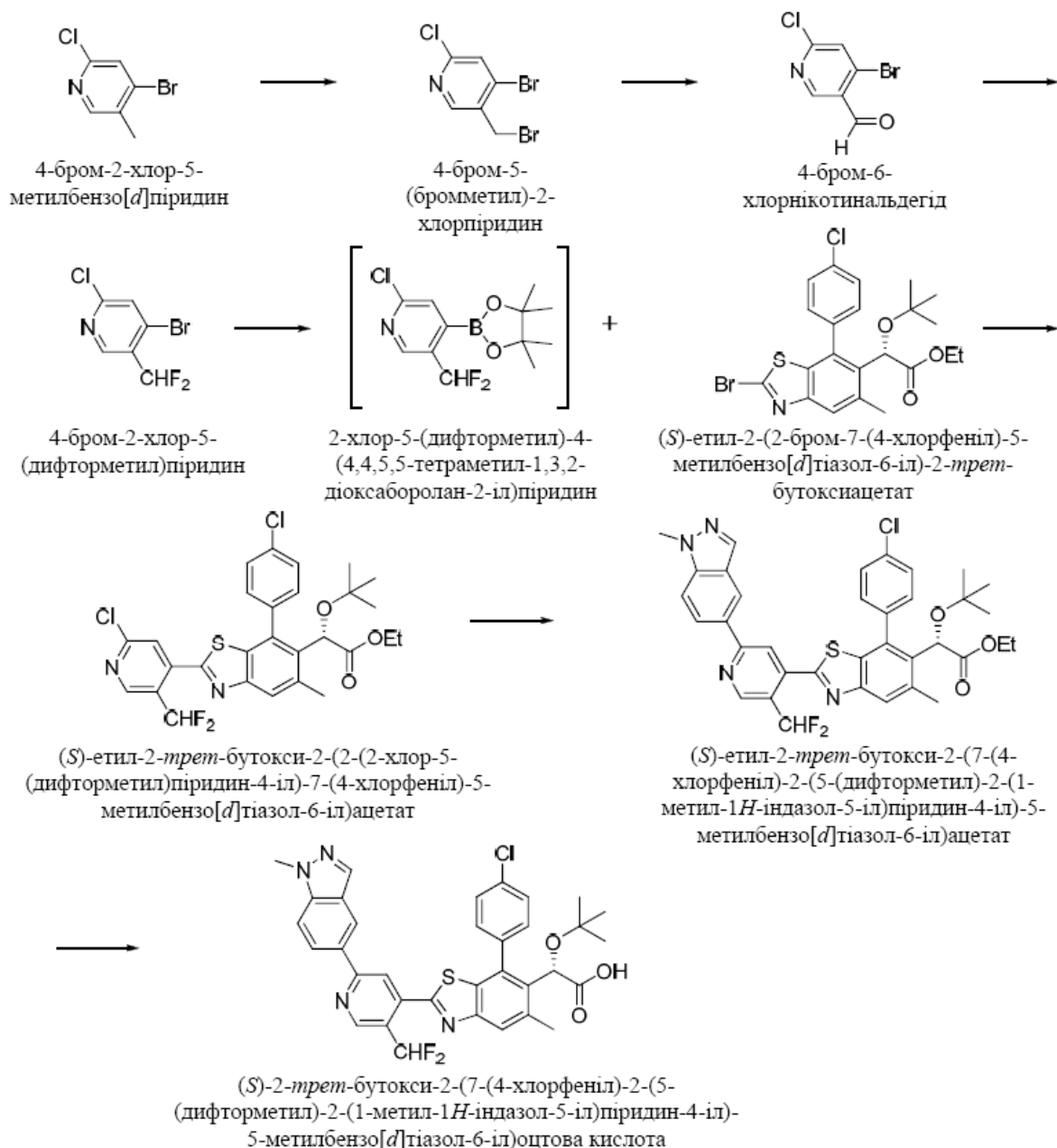
Одержання (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(2-(2-хлор-5-метилпіридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили 4-бром-2-

хлор-5-метилпіридин (199 мг, 0,96 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (252 мг, 0,99 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (44 мг, 0,05 ммоль), а потім KOAc (293 мг, 2,98 ммоль). Колбу продували аргонем, суміш розводили діоксаном (4 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100 °C впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім порцію охолодженого розчину (0,7 мл, 0,17 ммоль) додавали у колбу з (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетатом (80 мг, 0,16 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 мг, 0,01 ммоль). Суміш розводили діоксаном (2,0 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,30 мл, 0,60 ммоль). Колбу герметизували, суміш гріли при 100°C впродовж 1 години, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 543,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 543,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору, що містить (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(2-(2-хлор-5-метилпіридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (68 мг, 0,13 ммоль), вносили (1-метил-1H-індазол-5-іл)боронову кислоту (44 мг, 0,25 ммоль), а потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24 мг, 0,02 ммоль). Колбу продували аргонем, суміш розводили діоксаном (2,0 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,20 мл, 0,40 ммоль). Колбу герметизували та гріли при 120°C впродовж 3 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10-45 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 639,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 639,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (63 мг, 0,023 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/MeOH (1,50 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,30 мл, 0,60 ммоль) та перемішували при 40°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 – 7,96 (m, 2H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,64 – 7,56 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 142. Одержання (S)-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(дифторметил)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (290).



290

Одержання 4-бром-5-(бромметил)-2-хлорпіридину: у колбу вносили 4-бром-2-хлор-5-метилпіридин (513 мг, 2,48 ммоль), (PhCO₂)₂ (32 мг, 0,13 ммоль) та BCl (452 мг, 2,54 ммоль), а потім розводили CCl₄ (9 мл). Реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 2 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури та розводили CH₂Cl₂ та H₂O. Шари розділяли та водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₆H₅Br₂ClN: 283,9 (M+H⁺); спостерігали: 283,9 (M+H⁺).

Одержання 4-бром-6-хлорнікотинальдегіду: у колбу вносили 4-бром-5-(бромметил)-2-хлорпіридин (490 мг, 1,72 ммоль), порошкові 4 Å молекулярні сита та NMO (N-метилморфолін-N-оксид) (2,19 г, 18,74 ммоль), а потім розводили АЦН (17 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили EtOAc, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₆H₄BrClNO: 219,9 (M+H⁺); спостерігали: 220,0 (M+H⁺).

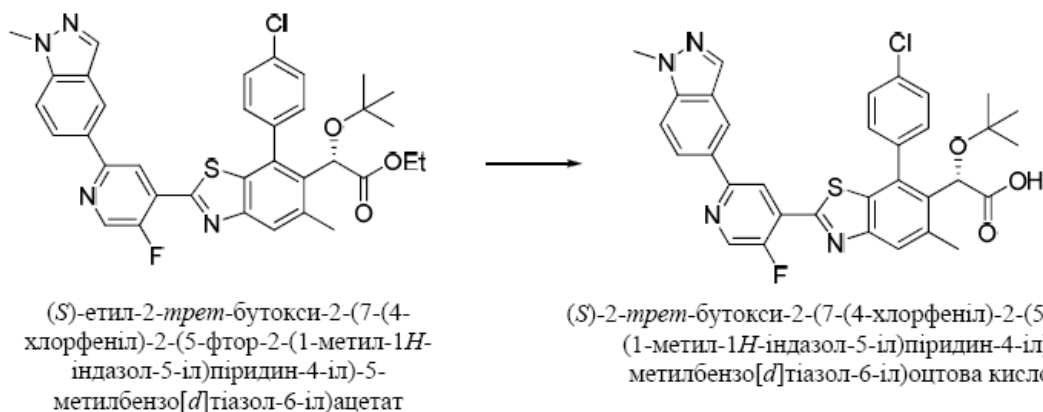
Одержання 4-бром-2-хлор-5-(дифторметил)піридину: до розчину 4-бром-6-хлорнікотинальдегіду (165 мг, 0,75 ммоль) у CH_2Cl_2 при 0°C повільно додавали Deoxofluor (трифторид біс-(2-метоксиетил)аміносірки) (0,42 мл, 2,28 ммоль) та перемішували впродовж 1 години, а потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 години. Потім реакційну суміш повільно розводили насиченим водним розчином NaHCO_3 , шари розділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували через тонкий шар силікагелю та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням цільового продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 7,65 (d, J=0,3 Гц, 1H), 6,88 (t, J=54,0 Гц, 1H).

Одержання (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(2-(2-хлор-5-(дифторметил)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили 4-бром-2-хлор-5-(дифторметил)піридин (155 мг, 0,64 ммоль), біс(пінаколато)диборон (179 мг, 0,70 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55 мг, 0,07 ммоль), а потім KOAc (198 мг, 2,00 ммоль). Колбу продували аргонном, суміш розводили діоксаном (4 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100°C впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім порцію охолодженого розчину (1,2 мл, 0,19 ммоль) додавали у колбу з (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетатом (58 мг, 0,12 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (19 мг, 0,02 ммоль). Суміш розводили діоксаном (0,8 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,20 мл, 0,40 ммоль). Колбу герметизували та гріли при 100°C впродовж 1 години, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-15 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 579,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 579,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(дифторметил)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору, що містить (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(2-(2-хлор-5-(дифторметил)піридин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (44 мг, 0,076 ммоль), вносили (1-метил-1H-індазол-5-іл)боронову кислоту (26 мг, 0,15 ммоль), а потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 мг, 0,02 ммоль). Колбу продували аргонном, суміш розводили діоксаном (1,0 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,15 мл, 0,30 ммоль). Колбу герметизували та гріли при 120°C впродовж 3 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10-40 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 675,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 675,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(дифторметил)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(дифторметил)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (21 мг, 0,03 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/MeOH (1,50 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,20 мл, 0,40 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (dd, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (t, J=54,6 Гц, 1H), 7,75 – 7,56 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 647,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 647,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

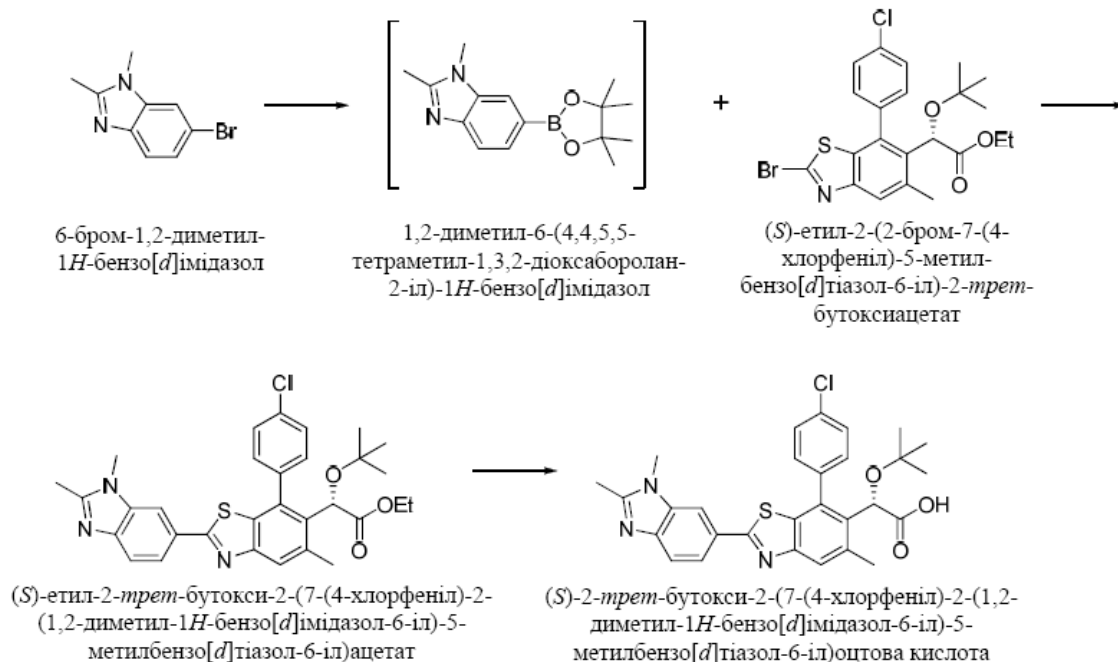
Приклад 143. Одержання (S)-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-фтор-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (291).



291

Одержання (S)-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-фтор-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-фтор-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (27 мг, 0,04 ммоль) у ТГФ (1,50 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,40 мл, 0,80 ммоль) та перемішували при 90°C впродовж 2 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,73 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,66 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=8,9, 1,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 – 7,50 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₃H₂₉ClF₂N₄O₃S: 615,2 (M+H⁺); спостерігали: 615,2 (M+H⁺).

Приклад 144. Одержання (S)-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (292).



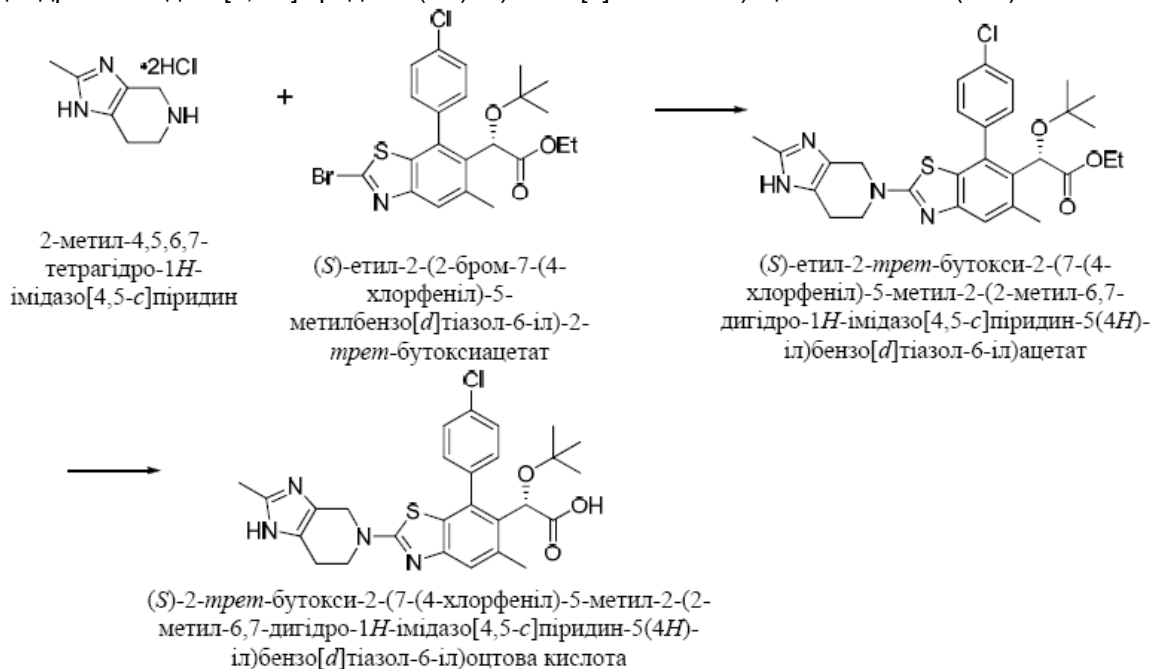
292

Одержання (S)-етил-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили 6-бром-1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол (150 мг, 0,67 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (189 мг, 0,74 ммоль) та PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (55 мг, 0,07 ммоль), а потім KOAc (221 мг, 2,25 ммоль). Колбу продували аргонном, суміш розводили діоксаном (3 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100 °C впродовж 45 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім порцію охолодженого розчину (1,0 мл, 0,22 ммоль) додавали у колбу з (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетатом (55 мг, 0,10 ммоль) та Pd(PPh₃)₄

(12 мг, 0,01 ммоль). Суміш розводили діоксаном (1,5 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,21 мл, 0,42 ммоль). Колбу герметизували та гріли при 100°C впродовж 1 години, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували через тонкий шар силікагелю та концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту. РХМС (ECl^+): розраховано для $C_{31}H_{33}ClN_3O_3S$: 562,2 ($M+H^+$); спостерігали: 562,3 ($M+H^+$).

Одержання (S)-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(трет-бутокс)-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (27 мг, 0,05 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/MeOH (1,50 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,15 мл, 0,30 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,26 (dd, $J=8,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). РХМС (ECl^+): розраховано для $C_{29}H_{29}ClN_3O_3S$: 534,2 ($M+H^+$); спостерігали: 534,2 ($M+H^+$).

Приклад 145. Одержання (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (293).



293

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутокс-ацетат (100 мг, 0,20 ммоль), 2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин (85 мг, 0,40 ммоль) та Cs_2CO_3 (325 мг, 1,0 ммоль), а потім розводили АЦН (4 мл). Суспензію гріли при 80°C впродовж 24 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Отриману суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECl^+): розраховано для $C_{29}H_{34}ClN_4O_3S$: 553,2 ($M+H^+$); спостерігали: 553,2 ($M+H^+$).

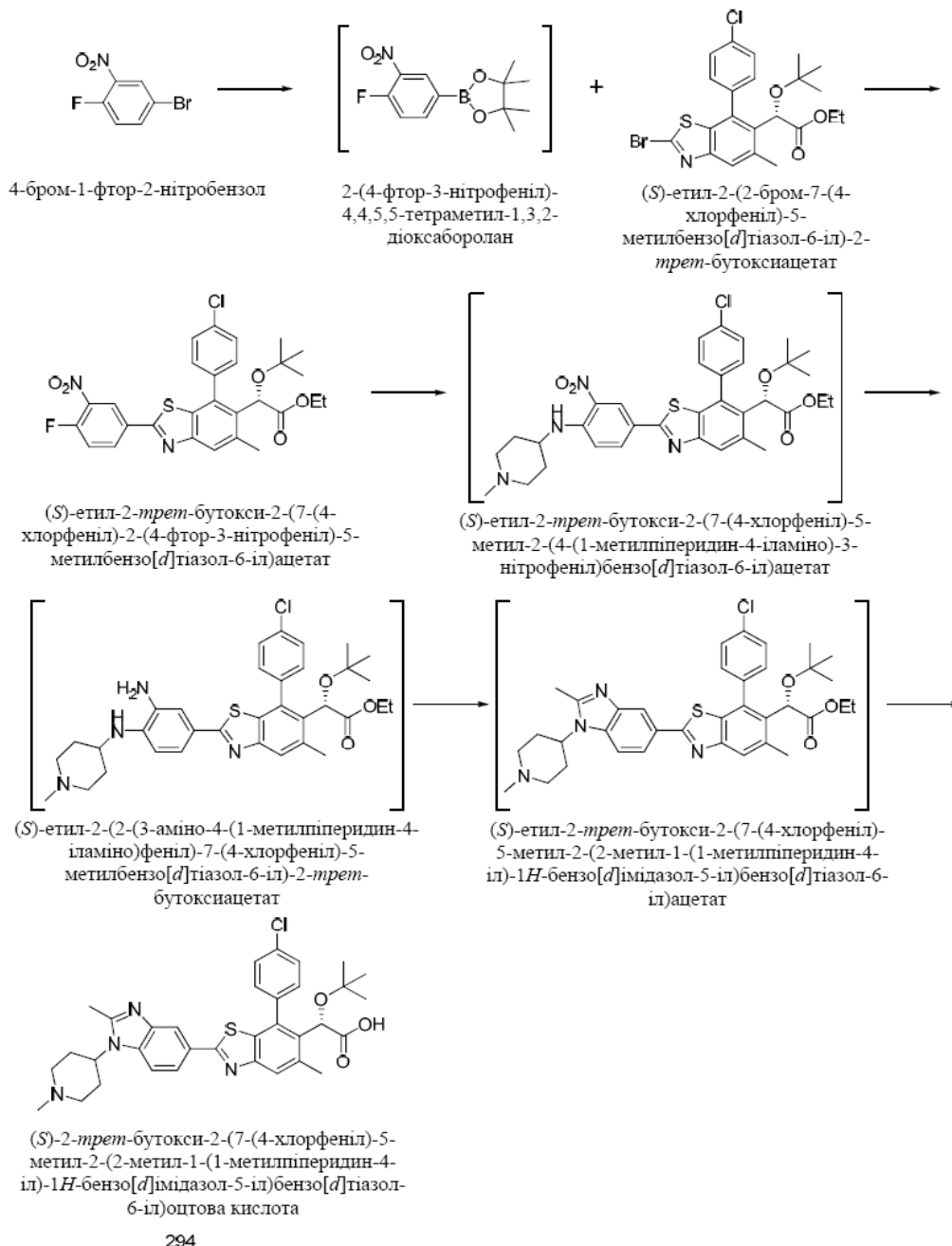
Одержання (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (21 мг, 0,04 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/MeOH (1,5 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,66 – 7,43 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,76

(шир. s, 2H), 3,94 (шир. t, J=5,7 Гц, 2H), 2,87 (шир. t, J=5,5 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 0,94 (s, 9H); РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₇H₃₀ClN₄O₃S: 525,2 (M+H⁺); спостерігали: 525,1 (M+H⁺).

Приклад 146. Одержання (S)-2-(трет-бутокси)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (294).

5 (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат

(S)-етил-2-(2-(3-аміно-4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат



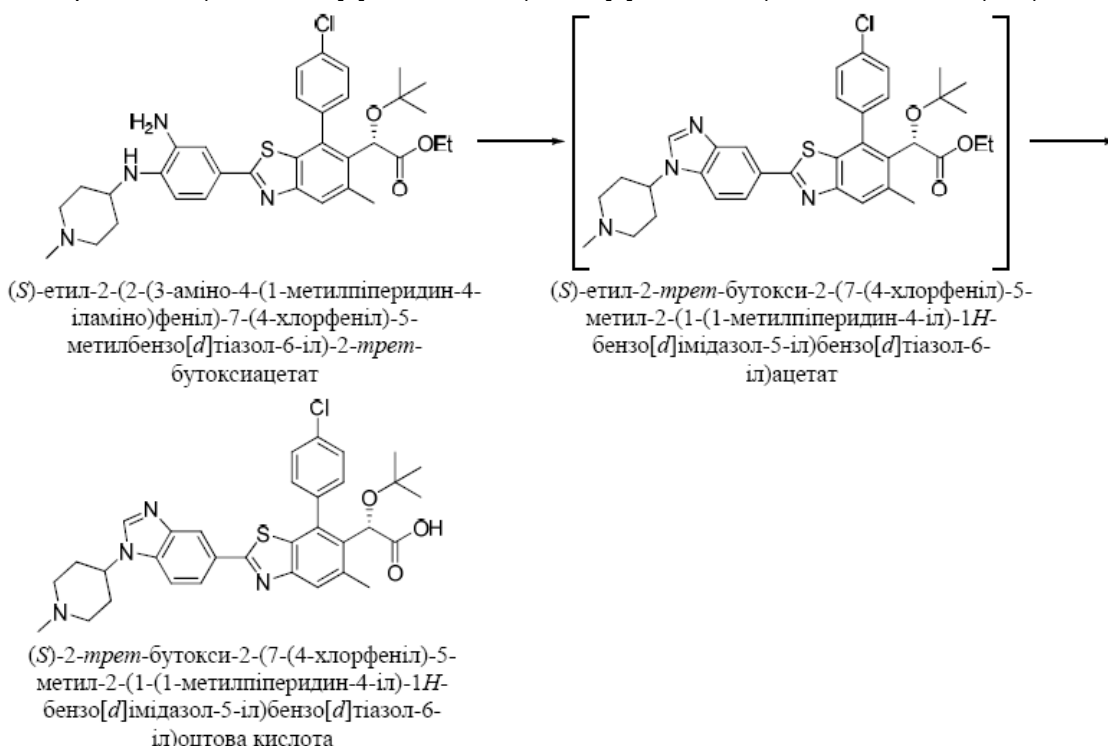
10 Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-фтор-3-нітрофеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили 4-бром-1-фтор-2-нітробензол (0,3 мл, 2,41 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (677 мг, 2,67 ммоль) та PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (203 мг, 0,25 ммоль), а потім KOAc (864 мг, 8,80 ммоль). Колбу продували аргонем, суміш розводили діоксаном (6 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100 °C

15 впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім порцію охолодженого розчину (1,3 мл, 0,52 ммоль) додавали у колбу з (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетатом (130 мг, 0,26 ммоль) та

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (44 мг, 0,04 ммоль). Суміш розводили діоксаном (5,0 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,50 мл, 1,00 ммоль). Колбу герметизували та гріли при 100°C впродовж 1 години, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-25 % сумішами EtOAc /гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClFN}_2\text{O}_5\text{S}$: 557,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 557,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу, що містить (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-фтор-3-нітрофеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (98 мг, 0,18 ммоль), вносили Cs_2CO_3 (124 мг, 0,38 ммоль), а потім розводили ДМФА (4 мл). Потім реакційну суміш обробляли 4-аміно-1-метилпіперидином (1,0 мл, 0,91 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували впродовж 1 години. Суміш розводили EtOAc та H_2O , шари розділяли та водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Потім у колбу, що містить неочищений залишок, вносили 5 %мас. Pt/C (33 мг) та розводили 2:1 сумішшю EtOH/EtOAc (5 мл). Потім з колби видаляли газ та вводили H_2 (3 цикли), перемішували у атмосфері водню впродовж 45 хвилин, продуваючи N_2 , фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку, який вносили у AcOH (5 мл). При кімнатній температурі додавали $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (0,3 мл) та перемішували впродовж 15 хвилин. Розчин концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок вносили у 1:1 суміш ТГФ/MeOH (1,5 мл), додавали 2 М водний розчин NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 617,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 617,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 147. Одержання (S)-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (295).

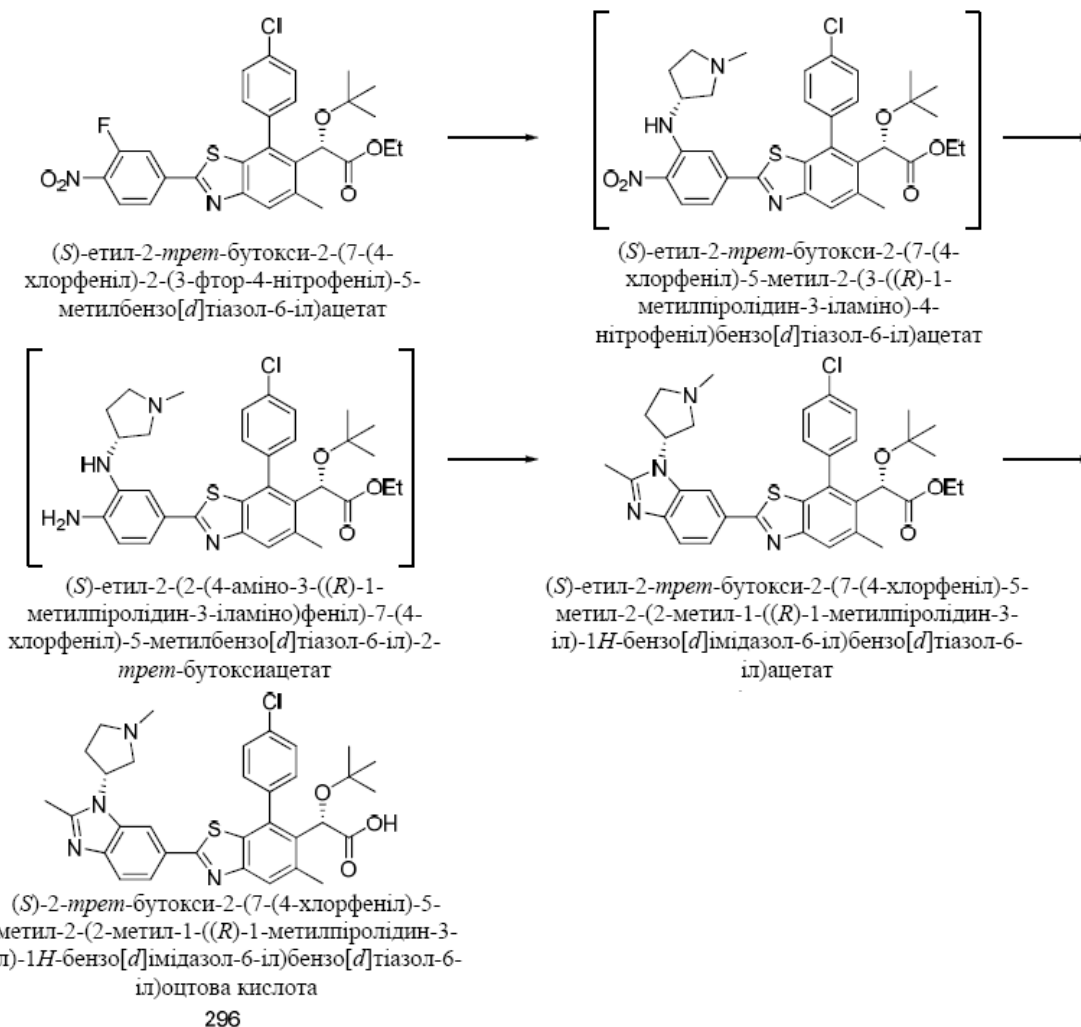


295

Одержання (S)-2-(трет-бутоксид)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(2-(3-аміно-4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-бутоксид)ацетату (26 мг, 0,04 ммоль) у AcOH (3 мл) додавали $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (0,3 мл) при кімнатній температурі та перемішували впродовж 15 хвилин. Розчином концентрували у вакуумі з

одержанням неочищеного залишку, який вносили у 1:1 суміш ТГФ/MeOH (1,5 мл), до суміші додавали 2 М водний розчин NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,60 (шир. s, 3H), 5,26 (s, 1H), 5,01 – 4,89 (m, 1H), 3,90 – 3,70 (m, 2H), 3,43 – 3,32 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,60 – 2,34 (m, 4H), 0,98 (s, 9H); РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₃H₃₆ClN₄O₃S: 603,2 (M+H⁺); спостерігали: 603,3 (M+H⁺).

Приклад 148. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((R)-1-метилпіролідин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (296).

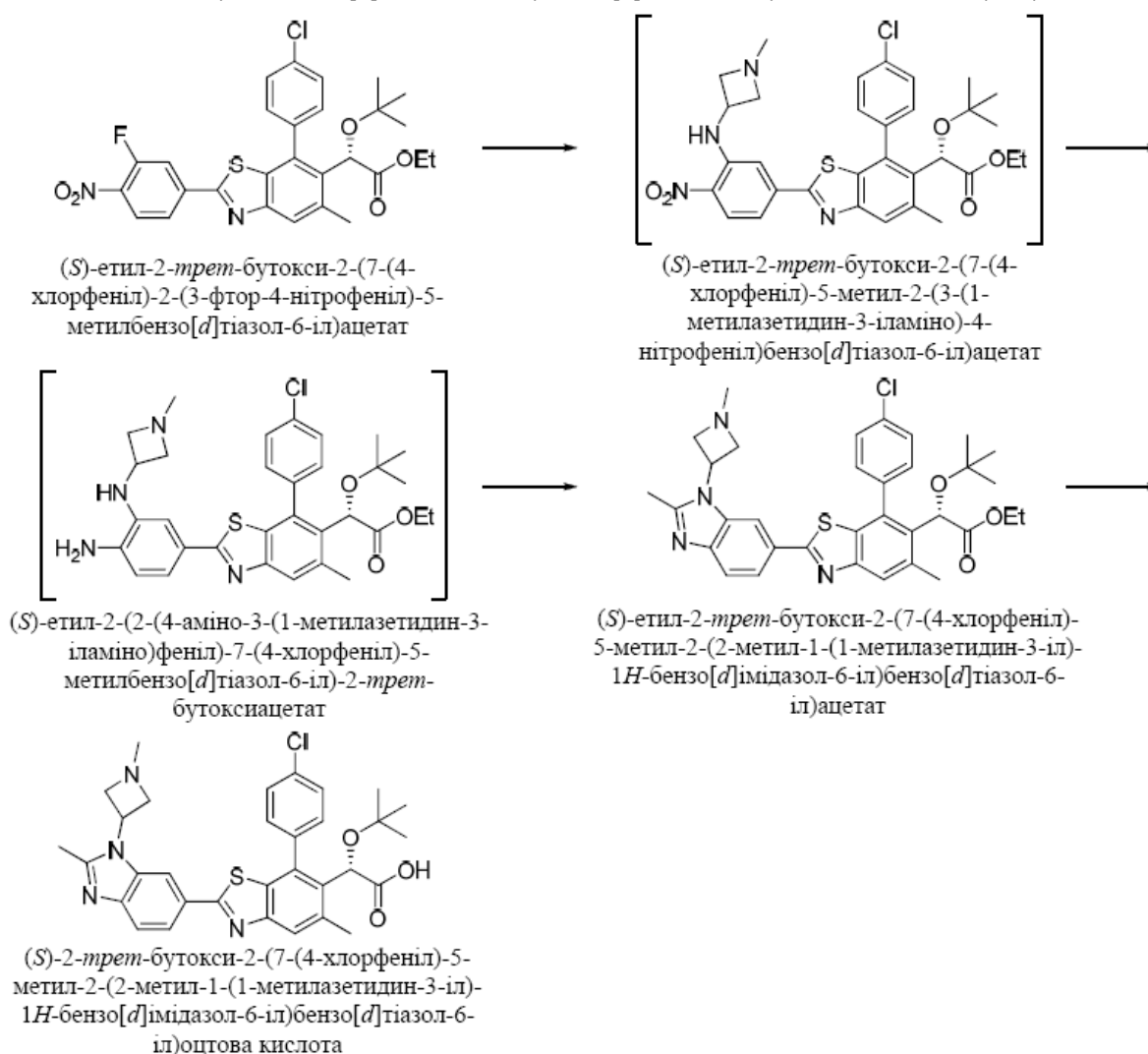


Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((R)-1-метилпіролідин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу, що містить (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-фтор-4-нітрофеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (86 мг, 0,15 ммоль), вносили Cs₂CO₃ (252 мг, 0,77 ммоль) та суміш розводили ДМФА (3 мл). Реакційну суміш при кімнатній температурі обробляли (3R)-1-метилпіролідин-3-аміном (45 мг, 0,45 ммоль) та перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш розводили EtOAc та H₂O, шари розділяли та водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Потім у колбу, що містить неочищений залишок, вносили 5 %мас. Pt/C (23 мг) та суміш розводили 2:1 сумішшю EtOH/EtOAc (3 мл). 3 колби видаляли газ, а потім вводили H₂ (3 цикли), перемішували у атмосфері водню впродовж 20 хвилин, продуваючи N₂, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Потім неочищений залишок вносили у AcOH (2 мл), при кімнатній температурі додавали MeC(OEt)₃ (0,2 мл) та перемішували впродовж 15 хвилин. Розчин концентрували у вакуумі та неочищений залишок

очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для С₃₅Н₄₀СІН₄О₃С: 631,3 (М+Н⁺); спостерігали: 631,2 (М+Н⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((R)-1-метилпіролідин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((R)-1-метилпіролідин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (8 мг, 0,01 ммоль) у 2:1 суміші MeOH/ТГФ (1,2 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,3 мл, 0,6 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували АсОН та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,04 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 3H), 5,81 – 5,60 (шир. m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,29 – 3,99 (шир. m, 2H), 3,99 – 3,84 (m, 1H), 3,60 (шир. s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,98 – 2,71 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для С₃₃Н₃₆СІН₄О₃С: 603,2 (М+Н⁺); спостерігали: 603,3 (М+Н⁺).

Приклад 149. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-(1-метилазетидин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (297).



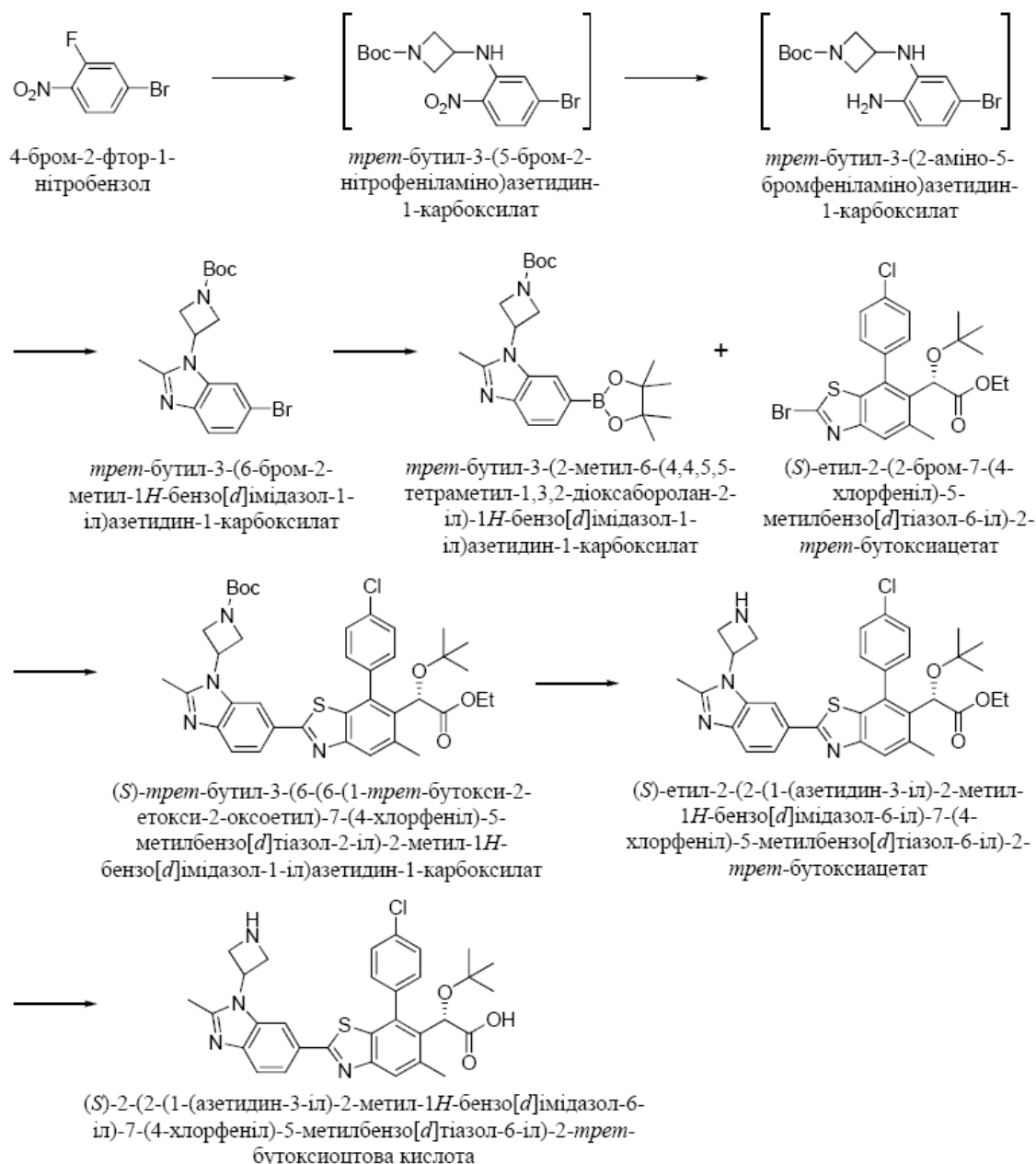
297

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-(1-метилазетидин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу, що містить (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-фтор-4-нітрофеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (252 мг, 0,45 ммоль), вносили Cs₂CO₃ (736 мг, 2,26 ммоль) та розводили ДМФА (3 мл). Потім реакційну суміш при кімнатній температурі обробляли 1-метилазетидин-3-аміном (127 мг, 1,47 ммоль) та перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш розводили EtOAc та H₂O, шари

розділяли та водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. У колбу, що містить неочищений залишок, вносили 5 %мас. Pt/C (46 мг) та суміш розводили 2:1 сумішшю EtOH/EtOAc (4 мл). Потім з колби видаляли газу та вводили H_2 (3 цикли), перемішували у атмосфері водню впродовж 20 хвилин, продуваючи N_2 , фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок вносили у AcOH (3 мл), при кімнатній температурі додавали $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (0,3 мл) та перемішували впродовж 15 хвилин. Розчин концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК) з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 617,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 617,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-(1-метил-азетидин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-(1-метилазетидин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (18 мг, 0,03 ммоль) у 4:1 суміші MeOH/ТГФ (1,0 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,3 мл, 0,6 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,13 (dd, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 3H), 6,00 (шир. s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,22 (шир. s, 2H), 4,75 (шир. s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 589,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 589,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 150. Одержання (S)-2-(2-(1-(азетидин-3-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти (298).



298

- Одержання *трет*-бутил-3-(6-бром-2-метил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату: у колбу вносили 4-бром-2-фтор-1-нітробензол (529 мг, 2,41 ммоль) та Cs₂CO₃ (2,45 г, 7,52 ммоль) та розводили ДМФА (6 мл). При кімнатній температурі додавали *трет*-бутил-3-аміноазетидин-1-карбоксилат (0,75 мл, 4,78 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин. Суміш розводили EtOAc та H₂O та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували через тонкий шар силікагелю, елюючи 30 % сумішами EtOAc/гексани, та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Колбу, що містить неочищений залишок, вносили 5 %мас. Pt/C (140 мг), а суміш потім розводили 2:1 сумішшю EtOH/EtOAc (30 мл). Потім з колби видаляли газ та вводили H₂ (3 цикли), перемішували у атмосфері водню впродовж 20 хвилин, продуваючи N₂, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок вносили у AcOH (10 мл), при кімнатній температурі додавали MeC(OEt)₃ (1 мл) та перемішували впродовж 15 хвилин, а потім розчин концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (30-70 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECl⁺): розраховано для C₁₆H₂₁BrN₃O₂: 366,1 (M+H⁺); спостерігали: 366,1

(M+H⁺).

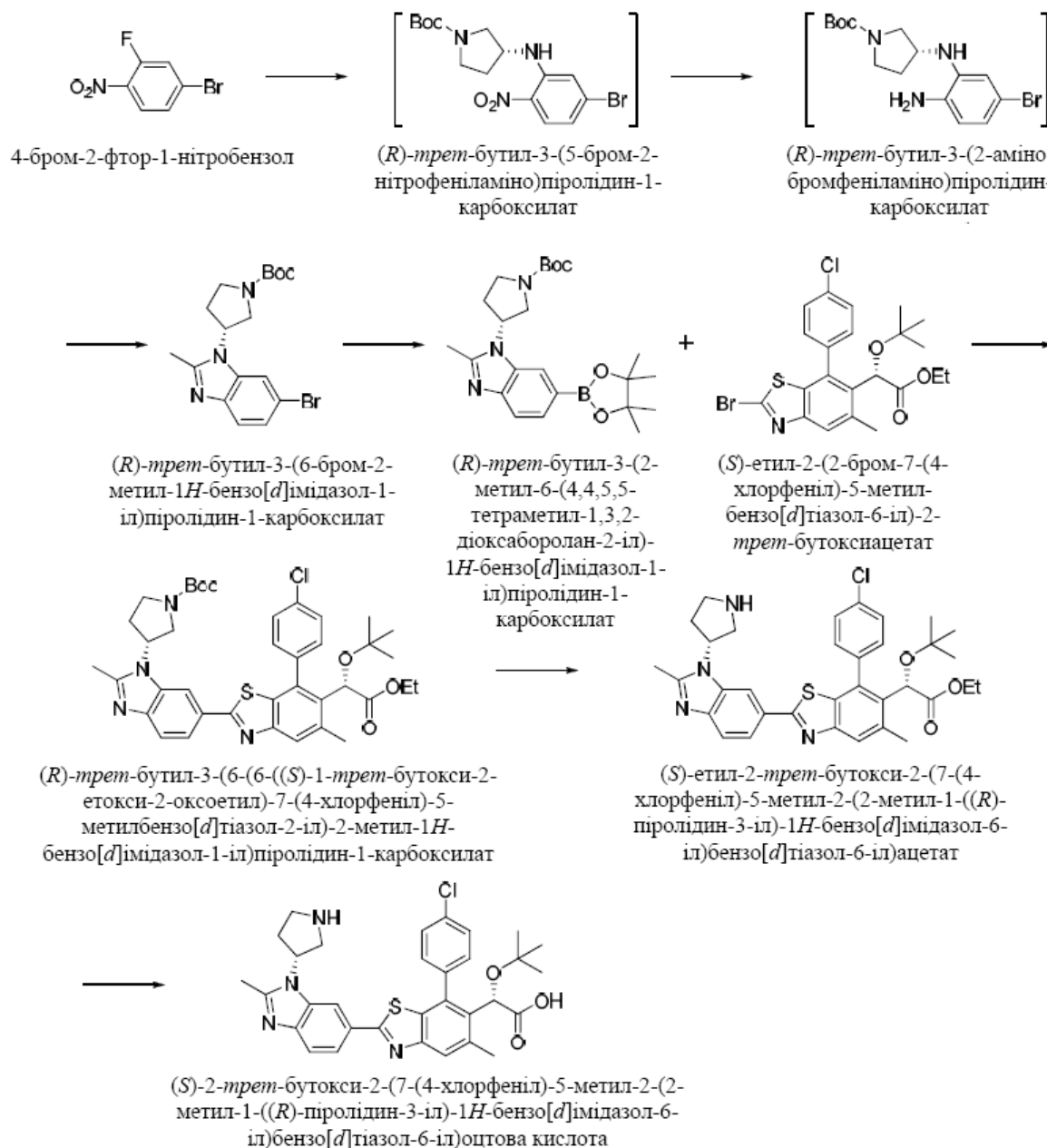
Одержання трет-бутил-3-(2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили трет-бутил-3-(6-бром-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,90 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (275 мг, 1,1 ммоль) та PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (74 мг, 0,10 ммоль), а потім KOAc (265 мг, 2,70 ммоль). Колбу продували аргоном, суміш розводили діоксаном (9 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100 °C впродовж 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, суміш розводили EtOAc, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (50-100 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₂H₃₃BN₃O₄: 414,3 (M+H⁺); спостерігали: 414,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-трет-бутил-3-(6-(6-(1-трет-бутокс-2-етокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутокс-2-ацетат (54 мг, 0,11 ммоль) та трет-бутил-3-(2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (181 мг, 0,44 ммоль), а потім Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 0,02 ммоль). Колбу продували аргоном, суміш розводили діоксаном (2 мл) та додавали 2 М водний розчин K₂CO₃ (0,2 мл, 0,4 ммоль). Колбу герметизували та гріли при 100°C впродовж 16 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % сумішами MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₈H₄₄ClN₄O₅S: 703,3 (M+H⁺); спостерігали: 703,5 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-(2-(1-(азетидин-3-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутокс-2-ацетату: у розчин (S)-трет-бутил-3-(6-(6-(1-трет-бутокс-2-етокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (76 мг, 0,11 ммоль) у 1,25 М розчині HCl у i-PrOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, а потім при 45 °C впродовж 3 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₆ClN₄O₃S: 603,2 (M+H⁺); спостерігали: 603,4 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-(2-(1-(азетидин-3-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутокс-2-ойсової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(2-(1-(азетидин-3-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутокс-2-ацетату (69 мг, 0,11 ммоль) у 3:1 суміші MeOH/ТГФ (1,3 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,3 мл, 0,6 ммоль) та перемішували при 90°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами ACN/H₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 2H), 7,76 – 7,66 (m, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 3H), 5,97 (p, J=8,7 Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,14 – 5,01 (m, 2H), 4,74 – 4,62 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₂ClN₄O₃S: 575,2 (M+H⁺); спостерігали: 575,3 (M+H⁺).

Приклад 151. Одержання (S)-2-трет-бутокс-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((R)-піролідин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ойсової кислоти (299).



299

- Одержання (R)-трет-бутил-3-(6-бром-2-метил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату: у колбу вносили 4-бром-2-фтор-1-нітробензол (531 мг, 2,41 ммоль) та Cs₂CO₃ (2,37 г, 7,27 ммоль) та розводили ДМФА (6 мл). При кімнатній температурі додавали (R)-трет-бутил-3-амінопіролідин-1-карбоксилат (0,85 мл, 5,01 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин. Суміш розводили EtOAc та H₂O та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували через тонкий шар силікагелю, елюючи 30 % сумішами EtOAc/гексани, та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. У колбу, що містить неочищений залишок, вносили 5 %мас. Pt/C (200 мг), а потім розводили 2:1 сумішшю EtOH/EtOAc (30 мл). Потім з колби видаляли гази та вводили H₂ (3 цикли), перемішували у атмосфері водню впродовж 20 хвилин, продуваючи N₂, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок вносили у AcOH (10 мл), при кімнатній температурі додавали MeC(OEt)₃ (1 мл), перемішували впродовж 15 хвилин та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (30-70 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. PXMC (ECI⁺): розраховано для C₁₇H₂₃BrN₃O₂: 380,1 (M+H⁺); спостерігали: 380,1 (M+H⁺).

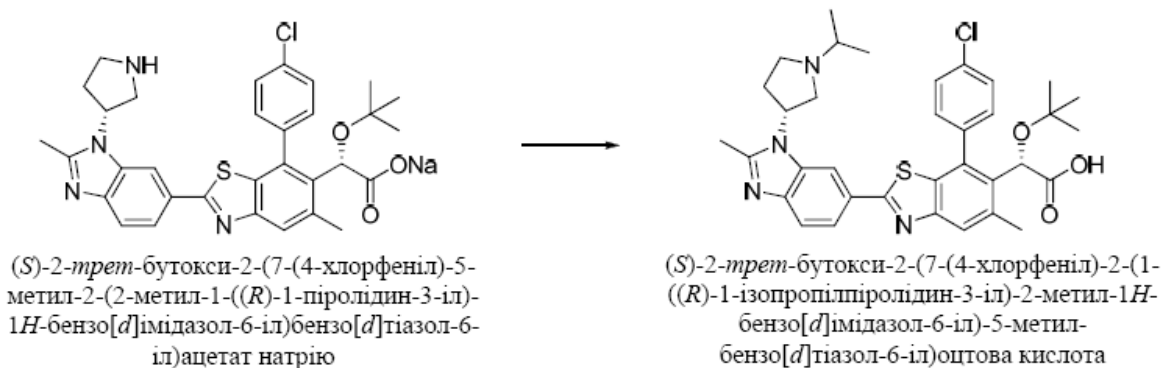
Одержання (R)-трет-бутил-3-(2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (R)-трет-бутил-3-(6-бром-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)піролідин-1-карбоксилат (337 мг, 0,89 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (274 мг, 1,1 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75 мг, 0,10 ммоль), а потім KOAc (271 мг, 2,76 ммоль). Колбу продували аргоном, суміш розводили діоксаном (9 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100 °C впродовж 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (50-100 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BN}_3\text{O}_4$: 428,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 428,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (R)-трет-бутил-3-(6-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (53 мг, 0,11 ммоль) та (R)-трет-бутил-3-(2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)піролідин-1-карбоксилат (92 мг, 0,21 ммоль), а потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль). Колбу продували аргоном, суміш розводили діоксаном (2 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,2 мл, 0,4 ммоль). Колбу герметизували та гріли при 100°C впродовж 16 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % сумішами MeOH/ CH_2Cl_2) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 717,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 717,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((R)-піролідин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: розчин (R)-трет-бутил-3-(6-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату (77 мг, 0,11 ммоль) у 1,25 М розчині HCl у i-PrOH (12 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Потім розчин концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 617,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 617,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((R)-піролідин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(2-(1-(азетидин-3-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (70 мг, 0,11 ммоль) у 3:1 суміші MeOH/ТГФ (1,3 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,6 мл, 1,2 ммоль) та перемішували при 90°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,19 (dd, $J=8,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,98-7,79 (шир. м, 2H), 7,75 – 7,65 (шир. м, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 3H), 5,69 (p, $J=9,4$ Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,07 – 3,83 (m, 3H), 3,58 (td, $J=11,4, 7,0$ Гц, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,95 – 2,68 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 589,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 589,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 152. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1-((R)-1-ізопропілпіролідин-3-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (300).

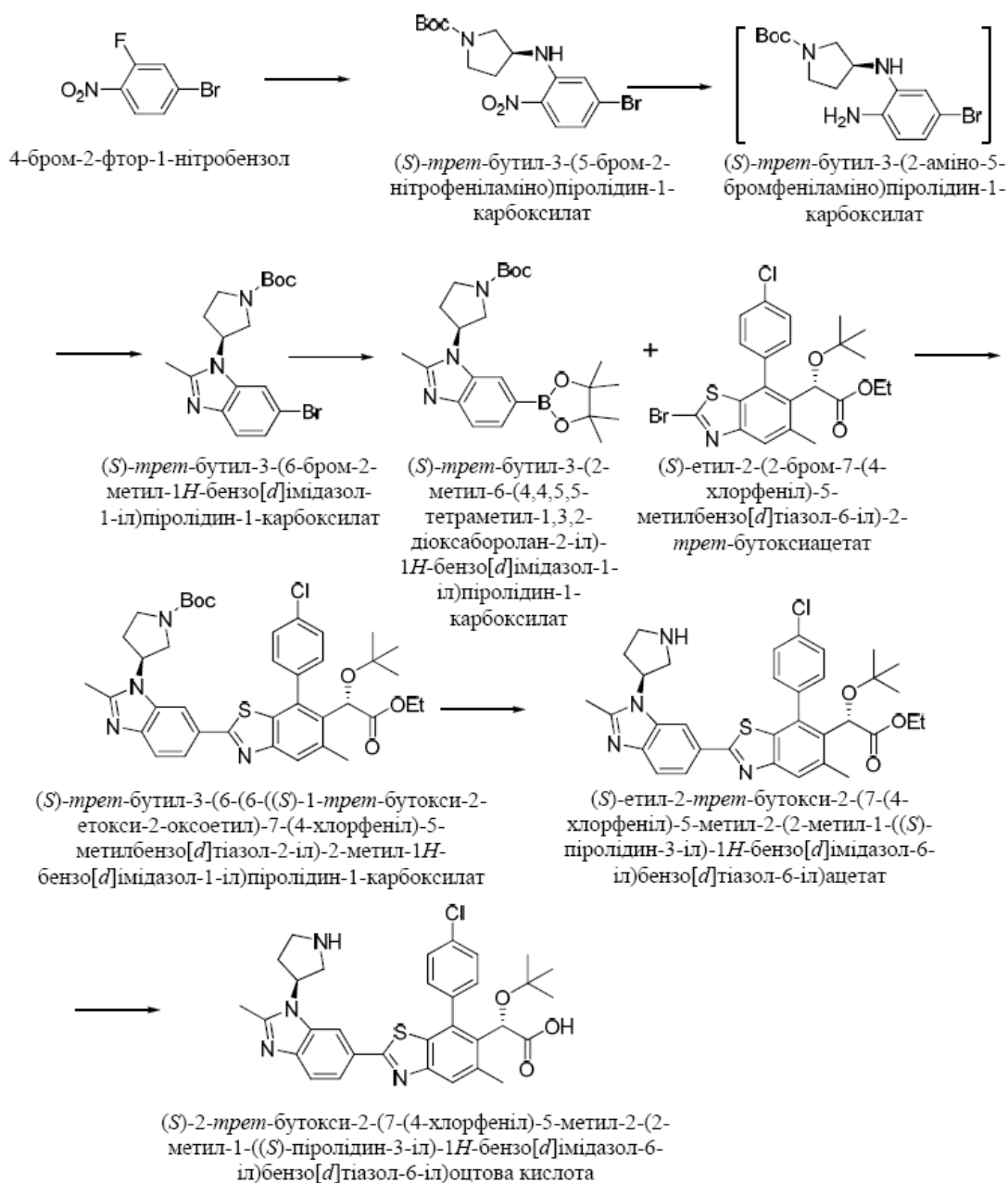


300

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1-((R)-1-ізопропілпіролідин-3-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: натрієву сіль (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((R)-піролідин-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (300 мг, 0,5 ммоль) розводили EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % сумішами MeOH/ CH_2Cl_2) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 589,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 589,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти отримували шляхом розчинення ТФК солі у 1 М водному розчині NaOH з наступним фільтруванням розчину через тонкий шар силікагелю для обернено-фазової ВЕРХ, спочатку елююючи H₂O, а потім MeOH. Потім у колбу вносили (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((R)-піролідін-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат натрію (13 мг, 0,02 ммоль) та суміш розводили ДМФА (1 мл).
 5 Послідовно додавали триацетоксиборгідрид натрію (32 мг, 0,15 ммоль) та AcOH (20 мкл, 0,27 ммоль), реакційну суміш нагрівали до 60°C, додаючи ацетон (20 мкл, 0,35 ммоль), та отриману суміш перемішували впродовж додаткових 30 хвилин при цій температурі. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували, а потім очищали за допомогою
 10 обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами ACN/H₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,10 (dd, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 3H), 5,66 (шир. s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,02 (шир. s, 3H), 3,70 (шир. s, 1H), 3,02 – 2,85 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,79 (шир. s, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,4 Гц, 6H),
 15 0,98 (s, 9H); РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₅H₄₀ClN₄O₃S: 631,3 (M+H⁺); спостерігали: 631,3 (M+H⁺).

Приклад 153. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((S)-піролідін-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (301).



301

- Одержання (*S*)-трет-бутил-3-(6-бром-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату: у колбу вносили 4-бром-2-фтор-1-нітробензол (531 мг, 2,41 ммоль) та Cs₂CO₃ (2,43 г, 7,46 ммоль) та суміш розводили ДМФА (6 мл). Потім реакційну суміш при кімнатній температурі обробляли (*S*)-трет-бутил-3-амінопіролідин-1-карбоксилатом (0,9 мл, 5,16 ммоль) та перемішували впродовж 16 годин. Суміш розводили EtOAc та H₂O та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували через тонкий шар силікагелю, елюючи 30 % сумішами EtOAc/гексани, та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. У колбу, що містить неочищений залишок, вносили 5 %мас. Pt/C (211 мг), а потім розводили 2:1 сумішшю EtOH/EtOAc (16 мл). Потім з колби видаляли газ та вводили H₂ (3 цикли), перемішували у атмосфері водню впродовж 20 хвилин, продуваючи N₂, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку, який вносили у AcOH (5 мл). До суміші при кімнатній температурі додавали MeC(OEt)₃ (0,5 мл) та перемішували впродовж 15 хвилин, концентруючи розчин у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % сумішами ТГФ/CH₂Cl₂) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₁₇H₂₃BrN₃O₂: 380,1 (M+H⁺); спостерігали: 380,1 (M+H⁺).

Одержання (*S*)-трет-бутил-3-(2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-

бензо[d]імідазол-1-іл)піролідін-1-карбоксилату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-трет-бутил-3-(6-бром-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)піролідін-1-карбоксилат (624 мг, 1,64 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (500 мг, 2,00 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (134 мг, 0,16 ммоль), а потім KOAc (483 мг, 4,92 ммоль). Колбу продували аргоном, суміш розводили діоксаном (9

5 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100 °C впродовж 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % сумішами ТГФ/ CH_2Cl_2) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BN}_3\text{O}_4$: 428,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 428,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Одержання (S)-трет-бутил-3-(6-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)піролідін-1-карбоксилату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)піролідін-1-

15 карбоксилат (181 мг, 0,42 ммоль), а потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль). Колбу продували аргоном, суміш розводили діоксаном (2 мл) та додавали 2 М водний розчин K_2CO_3 (0,2 мл, 0,4 ммоль). Колбу герметизували, гріли при 100°C впродовж 16 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-100 % сумішами ТГФ/ CH_2Cl_2) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 717,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 717,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

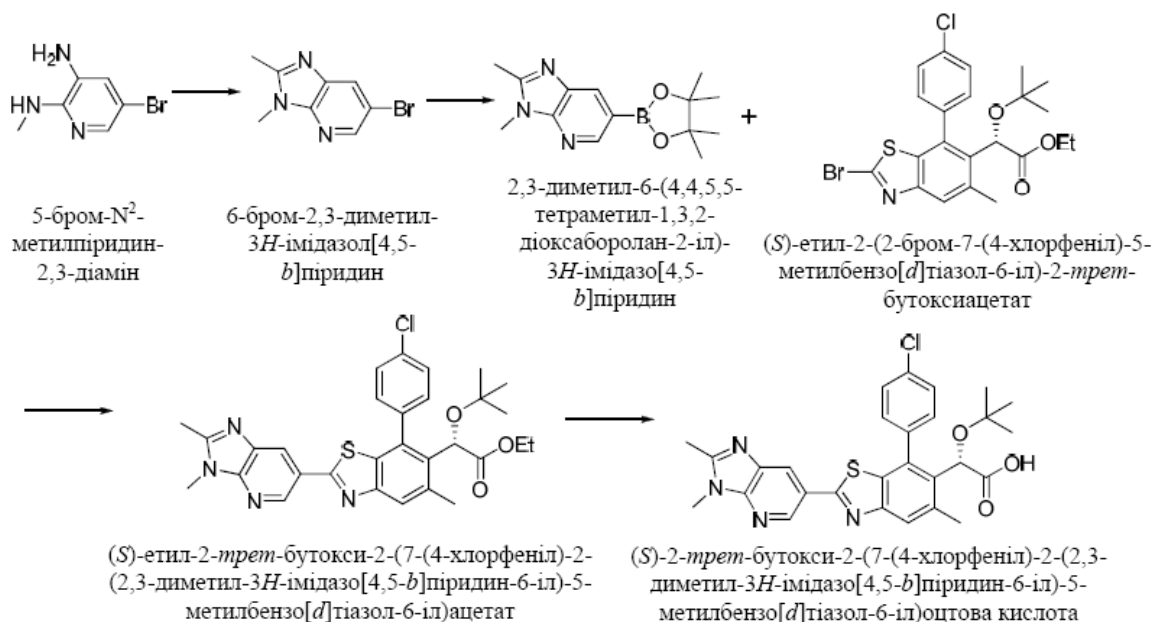
20 Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((S)-піролідін-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: розчин (S)-трет-бутил-3-(6-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)-2-метил-1H-

25 бензо[d]імідазол-1-іл)піролідін-1-карбоксилату (70 мг, 0,10 ммоль) у 1,25 М розчині HCl у i-PrOH (20 мл) перемішували при 35°C впродовж 4 годин. Потім розчин концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 617,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 617,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((S)-піролідін-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1-((S)-піролідін-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (66 мг, 0,10 ммоль) у 10:1 суміші MeOH/ТГФ (2,2 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,9 мл, 1,8 ммоль) та перемішували при 100°C впродовж 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-

35 100 % сумішами АЦН/ $\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,15 (dd, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 3H), 5,74 – 5,57 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,05 – 3,82 (m, 3H), 3,58 (td, J=11,4, 6,9 Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 589,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 589,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40 Приклад 154. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (302).



302

Одержання 6-бром-2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридину: до суспензії 5-бром-N²-метилпіридин-2,3-діаміну (510 мг, 2,51 ммоль) у АсОН (20 мл) додавали MeC(OEt)₃ (1 мл) та розчин гріли при 80°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-25 % сумішами ТГФ/CH₂Cl₂) з одержанням цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

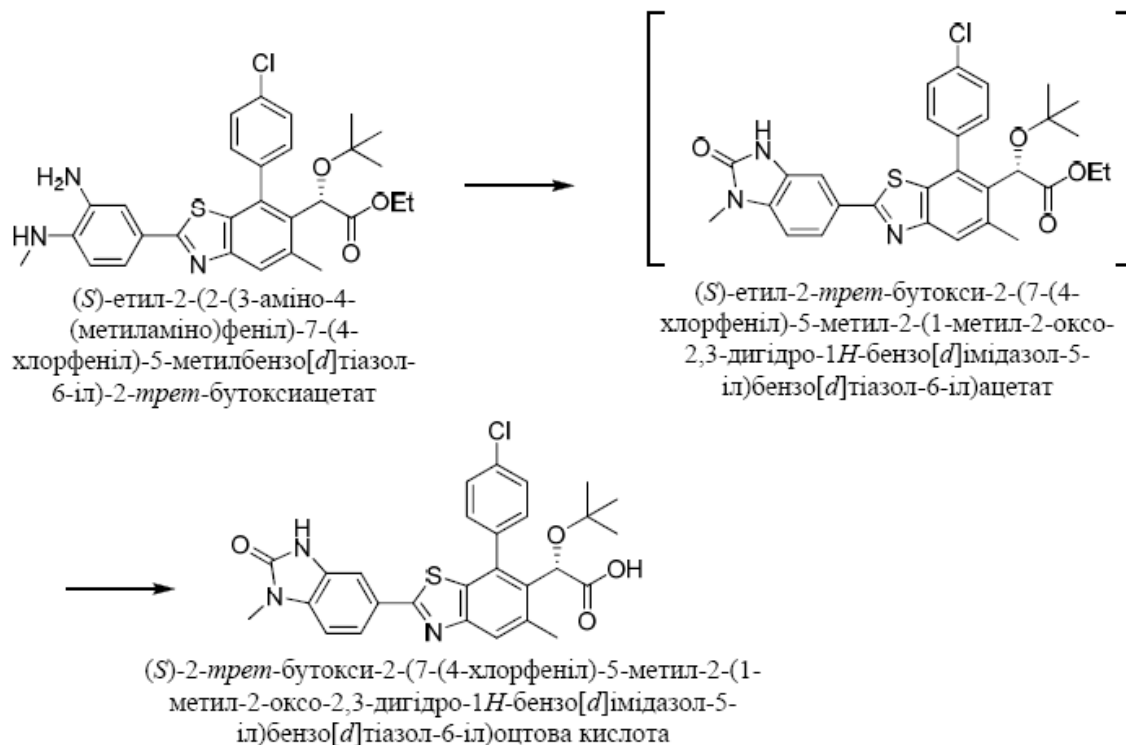
Одержання 2,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину: у колбу для мікрохвильового реактору вносили 6-бром-2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридин (300 мг, 1,32 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (387 мг, 1,52 ммоль) та PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (117 мг, 0,14 ммоль), а потім KOAc (408 мг, 4,16 ммоль). Колбу продували аргонем, суміш розводили діоксаном (6 мл), колбу герметизували, а потім гріли при 100 °C впродовж 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % сумішами ТГФ/CH₂Cl₂) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₄H₂₁BN₃O₂: 274,2 (M+H⁺); спостерігали: 274,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетат (50 мг, 0,10 ммоль) та 2,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин (102 мг, 0,37 ммоль), а потім Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 0,02 ммоль). Колбу продували аргонем, суміш розводили діоксаном (2 мл) та додавали 2 М водний розчин K₂CO₃ (0,2 мл, 0,4 ммоль). Колбу герметизували та гріли при 100°C впродовж 16 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-100 % сумішами ТГФ/CH₂Cl₂) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₂ClN₄O₃S: 563,2 (M+H⁺); спостерігали: 563,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (57 мг, 0,10 ммоль) у 5:1 суміші MeOH/ТГФ (1,2 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,3 мл, 0,6 ммоль) та перемішували при 50°C впродовж 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували АсОН та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (шир. s, 3H),

5,27 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 535,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 535,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 155. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (303).



303

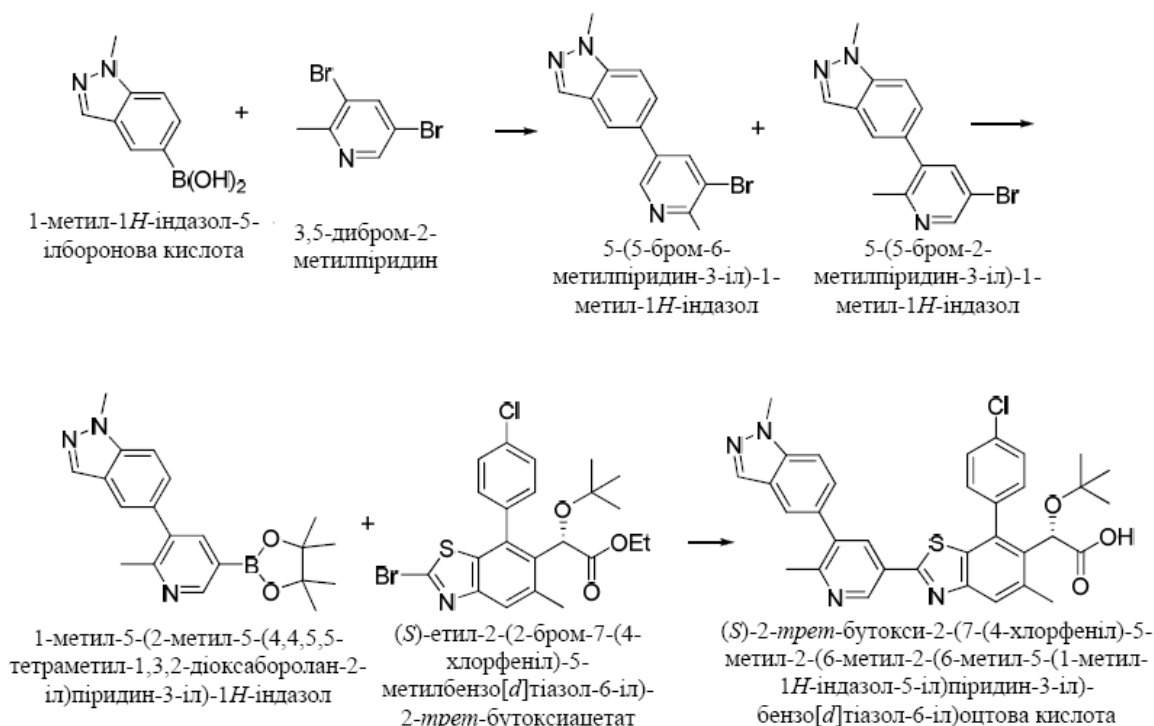
5

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-етил-2-(2-(3-аміно-4-(метиламіно)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксинацетату (40 мг, 0,07 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали карбонілдіімідазол (45 мг, 0,28 ммоль). Через 3 год. дані РХМС свідчили про повне перетворення у (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 564,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 564,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

До суміші додавали MeOH (2 мл), а потім розчин гідроксиду натрію (2 М водний, 500 мкл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 4 год. Суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 536,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 536,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,74-7,79 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,18 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 157. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-метил-5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (305).

20



305

Одержання 5-(5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індазолу та 5-(5-бром-6-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індазолу: до розчину 3,5-дибром-2-метилпіридину (1,0 г, 3,99 ммоль) та 5-(бромметил)-1-метил-1H-індазолу (772 мг, 4,38 ммоль) у 1,4-діоксані (12 мл) додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (231 мг, 0,20 ммоль) та розчин карбонату калію (2 М водний, 6 мл, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 105 °С у герметизованій пробірці впродовж 1,5 год. Суміш розводили водою (15 мл) та EtOAc (20 мл). Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою CombiFlash (5 %мас. сумішами EtOAc у MeOH та гексанах) з одержанням 5-(5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індазолу та 5-(5-бром-6-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індазолу.

5-(5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол:

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

5-(5-бром-6-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол:

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,68 (d, J=2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

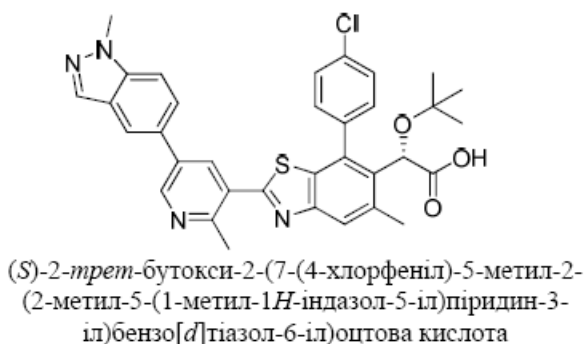
Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-метил-5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину 5-(5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індазолу (80 мг, 0,27 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали ацетат калію (78 мг, 0,80 ммоль), біс(пінаколато)диборон (99 мг, 0,40 ммоль) та PdCl_2dppf (9 мг, 0,013 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С впродовж 45 хвил. Додавали сольовий розчин (5 мл) та EtOAc (10 мл). Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт застосовували без очищення.

Додавали діоксан (4 мл), а потім (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (45 мг, 0,091 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 мг, 0,005 ммоль) та розчин карбонату калію (2 М водний, 200 мкл, 0,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 105 °С у герметизованій пробірці впродовж 2,5 год. Суміш розводили водою (5 мл) та EtOAc (5 мл). Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі.

До неочищеного продукту додавали MeOH (2 мл) та ТГФ (2 мл), а потім розчин гідроксиду натрію (2 М водний, 500 мкл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 4 год. Суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. PXMC (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

Приклад 158. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-5-(1-

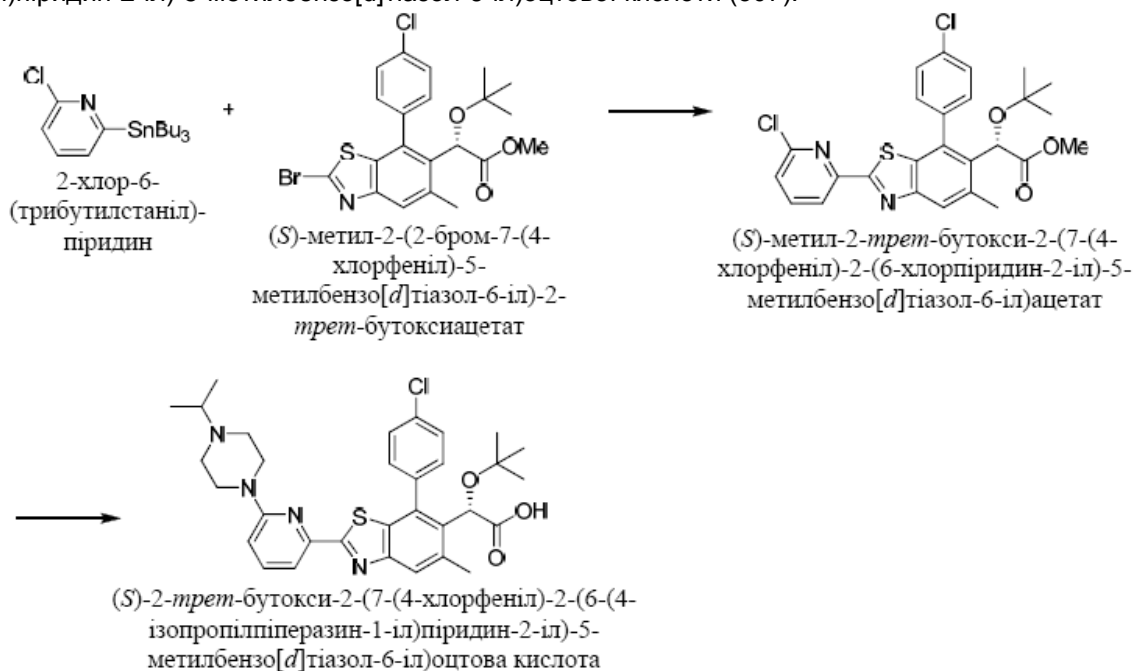
метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (306).



306

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-метил-5-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 5-(5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індазолу застосовували 5-(5-бром-6-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індазол. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 611,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,00 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 159. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-(4-ізопропілпиперазин-1-іл)піридин-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (307).



307

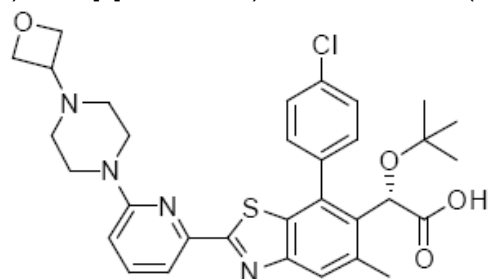
Одержання (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (241,41 мг, 0,5 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали 2-хлор-6-(трибутилстаніл)піридин (241,55 мг, 0,6 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (28,89 мг, 0,03 ммоль), йодид міді (I) (9,52 мг, 0,05 ммоль) та хлорид літію (21,2 мг, 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 95 °C впродовж 4 год. Додавали сольовий розчин (5 мл) та EtOAc (10 мл). Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою CombiFlash (сумішами EtOAc/гексани) з одержанням (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 515,1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

спостерігали: 515,1 ($M+H^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (75 мг, 0,14 ммоль) у 1,4-діоксані (2 мл) та EtOH (2 мл) додавали триетиламін (200 мкл) та 1-ізопропілпіперазин (93 мг, 0,73 ммоль). Суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 160 °C впродовж 5 год. (не вся вихідна речовина вичерпалася). Додавали насичений розчин NH_4Cl (4 мл) та EtOAc (5 мл). Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували, концентрували у вакуумі та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{33}H_{40}ClN_4O_3S$: 607,2 ($M+H^+$); спостерігали: 607,3 ($M+H^+$).

До неочищеного продукту додавали MeOH (2 мл) та ТГФ (2 мл), а потім розчин гідроксиду натрію (2 М водний, 500 мкл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 4 год. Суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{32}H_{38}ClN_4O_3S$: 593,2 ($M+H^+$); спостерігали: 593,3 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,73-7,82 (м, 3H), 7,69 (м, 1H), 7,53-7,60 (м, 3H), 7,05 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,59 (шир. м, 2H), 3,58 (шир. м, 3H), 3,20 (шир. м, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,39 (d, $J=7$ Гц, 6H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 160. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (308).

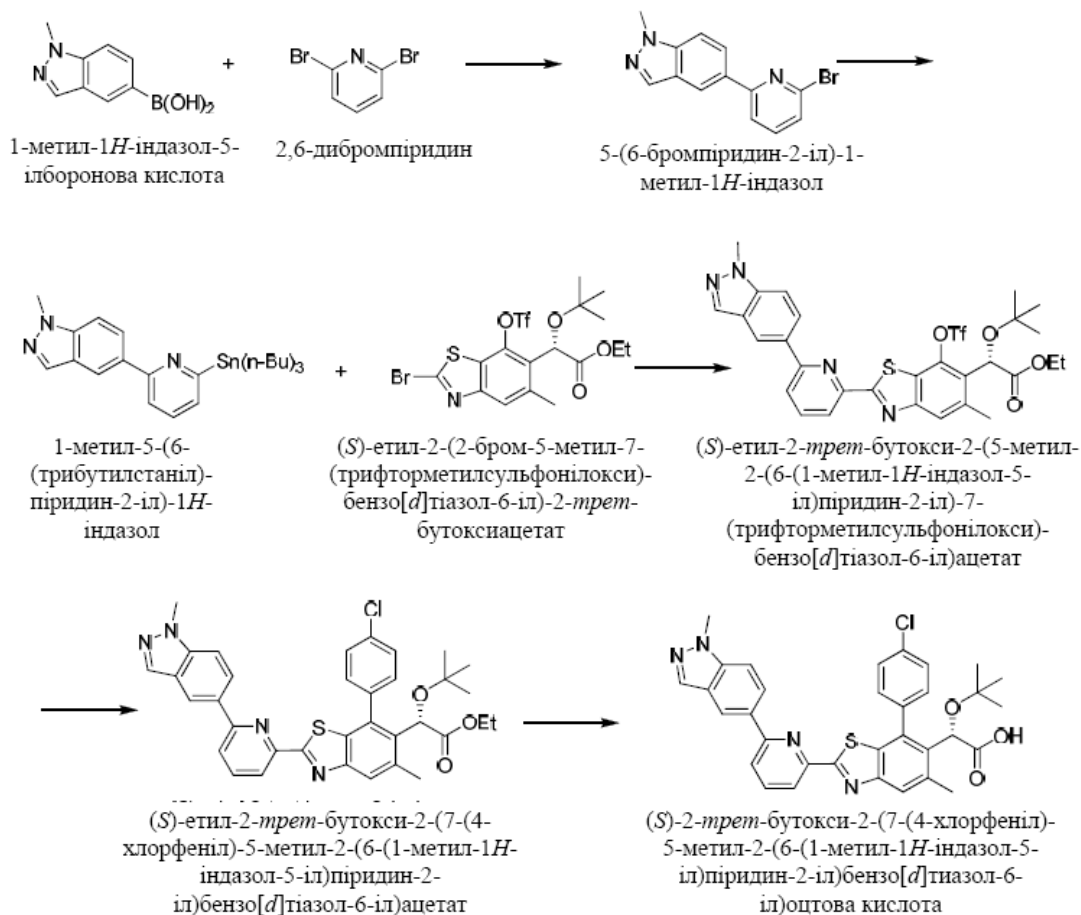


(S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота

308

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 1-ізопропілпіперазину застосовували 1-(оксетан-3-іл)піперазин. РХМС (ECI^+): розраховано для $C_{32}H_{36}ClN_4O_4S$: 607,2 ($M+H^+$); спостерігали: 607,2 ($M+H^+$); 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,70-7,81 (м, 3H), 7,64 (м, 1H), 7,49-7,56 (м, 3H), 7,04 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,88 (шир. м, 2H), 4,77 (шир. м (у розчиннику), 4H), 4,35 (м, 1H), 3,80 (шир. м, 2H), 3,24 (м, (у розчиннику) 4H), 0,93 (s, 9H).

Приклад 161. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (309).



309

Одержання 5-(6-бромпіридин-2-іл)-1-метил-1*H*-індазолу: у 10-20 мл реакційній колбі 1-метил-1*H*-індазол-5-ілборонову кислоту (500 мг, 2,73 ммоль) та 2,6-дибромпіридин (776 мг, 3,27 ммоль) розчиняли у діоксані (7 мл) у атмосфері аргону. Суміш продували аргonom впродовж 5 хвил., а потім послідовно додавали карбонат калію (754 мг, 5,46 ммоль) та каталізатор PdCl₂(dppf). Потім отриману реакційну суміш герметизували та гріли у масляній бані при 110°C впродовж 3 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (10 мл) та фільтрували, фільтрат збирали та концентрували. Залишок очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-25 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням титального продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₃H₁₀BrN₃: 288,0, 290,0 (M+H⁺); спостерігали: 288,2, 290,3 (M+H⁺).

Одержання 1-метил-5-(6-(трибутилстаніл)піридин-2-іл)-1*H*-індазолу: у 10 мл реакційній колбі 5-(6-бромпіридин-2-іл)-1-метил-1*H*-індазол (130 мг, 0,453 ммоль) розчиняли у сухому толуолі (5 мл) у атмосфері аргону. Розчин продували аргonom впродовж 5 хвил. Потім послідовно додавали Sn₂(n-Bu)₆ (415 мг, 0,358 мл, 0,68 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (16 мг, 0,014 ммоль). Отриману реакційну суміш герметизували та гріли у масляній бані при 85°C впродовж 17 год. Потім реакційну суміш концентрували та очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-20 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням титального продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₅H₃₇N₃Sn: 500,2, 498,2, 499,2, 496,2, 497,2 (M+H⁺); спостерігали: 500,1, 498,3, 499,5, 496,0, 497,0 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокс-2-(5-метил-2-(6-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)піридин-2-іл)-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: у 10 мл реакційній колбі (S)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (50 мг, 0,0938 ммоль) розчиняли у сухому діоксані (1,5 мл) у атмосфері аргону. Розчин продували аргonom впродовж 5 хвил. Потім послідовно додавали LiCl (11 мг, 0,256 ммоль), CuI (5 мг, 0,026 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 0,0085 ммоль). Потім по краплям додавали розчин 1-метил-5-(6-(трибутилстаніл)піридин-2-іл)-1*H*-індазолу (43 мг, 0,0853 ммоль) у 1,4-діоксані (1,5 мл). Потім отриману реакційну суміш герметизували та гріли у масляній бані при 100°C впродовж 3 год. Отриману реакційну суміш розводили EtOAc (5 мл) та фільтрували, фільтрат концентрували та очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-40 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням титального продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₂₉F₃N₄O₆S₂: 663,2, 664,2

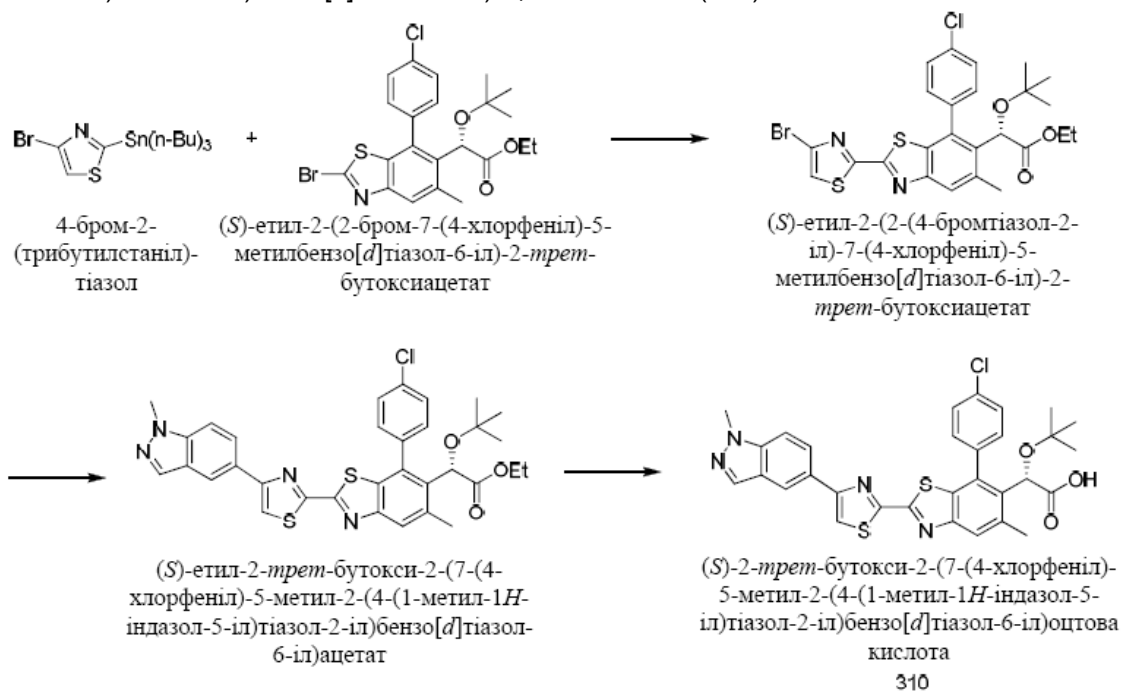
(M+H⁺); спостерігали: 663,1, 664,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у 10 мл реакційній колбі (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)-

5 (трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (33 мг, 0,050 ммоль) та п-хлорфенілборонову кислоту (48 мг, 0,20 ммоль) розчиняли у діоксані (2,5 мл) у атмосфері аргону. Розчин продували аргонном впродовж 5 хвил. Потім послідовно додавали карбонат калію (45 мг, 0,32 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 0,0075 ммоль). Реакційну суміш герметизували та гріли у масляній бані при 120°C впродовж 4,5 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (10 мл) та фільтрували для видалення твердої речовини. Фільтрат концентрували та очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-40 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням продукту. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₅H₃₃ClN₄O₃S: 625,2, 626,2, 627,2 (M+H⁺); спостерігали: 625,1, 626,2, 627,1 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у 25 мл круглодонній колбі (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (5 мг, 0,008 ммоль) розчиняли у ТГФ (0,4 мл), EtOH (0,2 мл) та воді (0,1 мл). Потім додавали водний розчин NaOH (2 н.) (0,1 мл). Реакційну суміш перемішували при 40°C у масляній бані впродовж 17 год. Отриману реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою Gilson обернено-фазової препаративної ВЕРХ із застосуванням 0-95 % сумішей CH₃CN (с 0,1 % ТФК) у воді (з 0,1 % ТФК) з одержанням продукту у вигляді ТФК солі. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₃H₂₉ClN₄O₃S: 597,2, 599,2, 598,2 (M+H⁺); спостерігали: 597,3, 599,3, 598,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,30 – 8,18 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,75 – 7,58 (m, 5H), 5,27 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 162. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (310).



Одержання (S)-етил-2-(2-(4-бромтіазол-2-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-ацетату: у 10 мл реакційній колбі 4-бром-2-(трибутилстаніл)тіазол (125 мг, 0,251 ммоль) та (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-ацетат (114 мг, 0,251 ммоль) розчиняли у діоксані (3 мл) при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Розчин продували аргонном впродовж 5 хвил. Потім послідовно додавали CuI (10,6 мг, 0,055 ммоль), LiCl (31,7 мг, 0,753 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (52,3 мг, 0,0417 ммоль). Потім реакційну суміш герметизували та гріли у масляній бані при 100°C впродовж 3,5 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (10 мл) та фільтрували, фільтрат концентрували та очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-10 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням титильної сполуки. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₂₅H₂₄BrClN₂O₃S₂: 581,0, 579,0, 582,0, 583,0, 580,0 (M+H⁺);

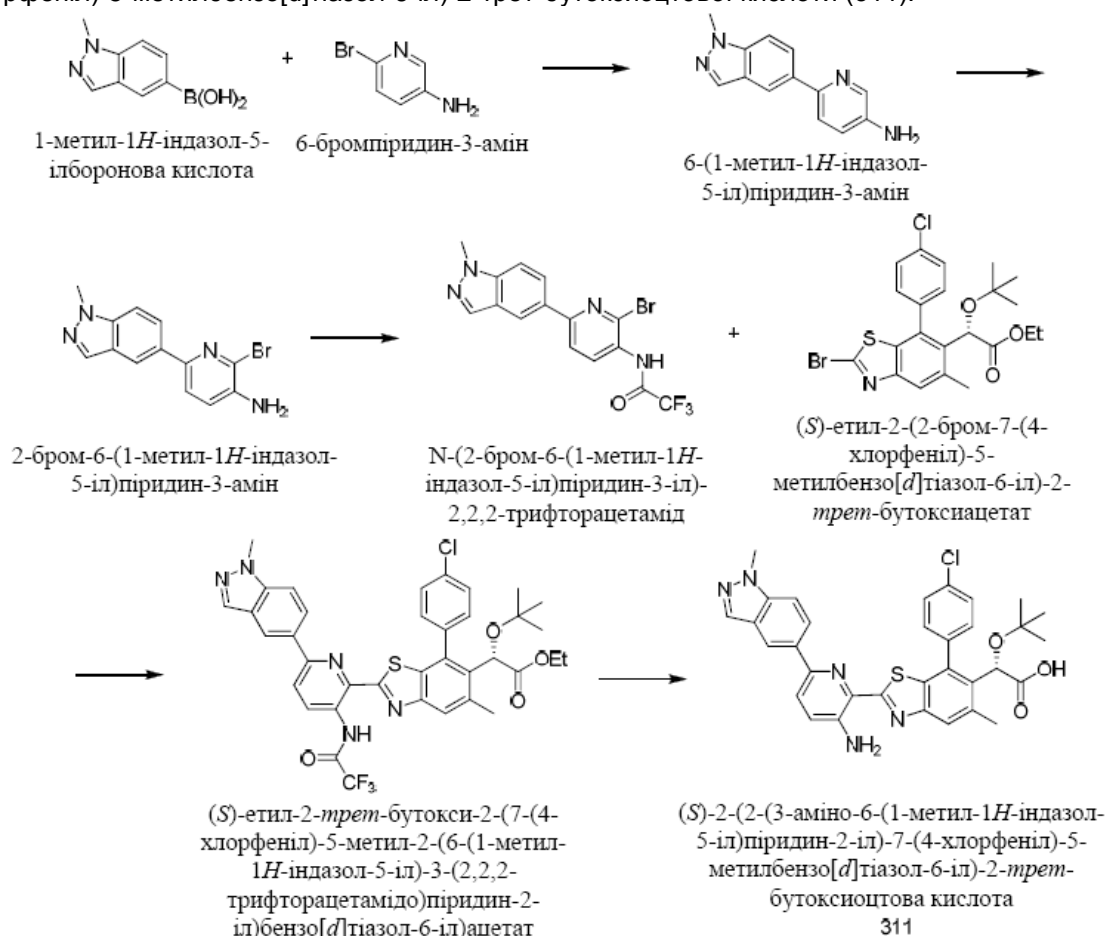
спостерігали: 581,1, 579,0, 582,2, 583,1, 580,3 ($M+H^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у 10 мл реакційній колбі 1-метил-1H-індазол-5-ілборонову кислоту (31 мг, 0,173 ммоль) та (S)-етил-2-(2-(4-бромтіазол-2-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат (100 мг, 0,173 ммоль) змішували у діоксані (5 мл) та воді (1 мл). Отриману реакційну суміш продували аргонном впродовж 5 хвил. Потім послідовно додавали карбонат калію (60 мг, 0,432 ммоль) та $Pd(PPh_3)_4$. Реакційну суміш герметизували та гріли у масляній бані при 95°C впродовж 2 год. Потім коричневу суміш розводили EtOAc (20 мл) та фільтрували, фільтрат концентрували та очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-30 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням титульної сполуки.

PXMC (ECI^+): розраховано для $C_{33}H_{31}ClN_4O_3S_2$: 631,2, 633,2, 632,2 ($M+H^+$); спостерігали: 631,0, 633,1, 632,1 ($M+H^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у 25 мл круглодонній колбі (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (74 мг, 0,117 ммоль) розчиняли у ТГФ (3 мл), EtOH (2 мл) та воді (1 мл). Потім додавали водний розчин NaOH (2 н.) (1,17 мл). Реакційну суміш перемішували при 40°C у масляній бані впродовж 17 год. Отриману реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою Gilson обернено-фазової препаративної ВЕРХ із застосуванням 0-95 % сумішей ацетонітрилу (з 0,1 % ТФК) у воді (з 0,1 % ТФК) з одержанням продукту у вигляді ТФК солі. PXMC (ECI^+): розраховано для $C_{31}H_{27}ClN_4O_3S_2$: 603,1, 605,1, 604,1 ($M+H^+$); спостерігали: 603,2, 605,2, 604,0 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,06 – 7,98 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (dd, $J=7,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 163. Одержання (S)-2-(2-(3-аміно-6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетату (311).



Одержання 6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-аміну: у 10-20 мл реакційній колбі 1-метил-1H-індазол-5-ілборонову кислоту (250 мг, 1,34 ммоль) та 6-бромпіридин-3-амін (250 мг, 1,34 ммоль) розчиняли у діоксані (7 мл) та воді (1,5 мл) у атмосфері аргону. Суміш продували

аргоном впродовж 5 хвил., а потім послідовно додавали карбонат калію (368 мг, 2,67 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (231 мг, 0,2 ммоль). Потім отриману реакційну суміш герметизували та гріли у масляній бані при 110°C впродовж 3 год. Потім реакційну суміш розподіляли між EtOAc (30 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу промивали водою (3 × 20 мл) та концентрували. Залишок очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-75 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням титульної сполуки. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$: 225,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 225,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

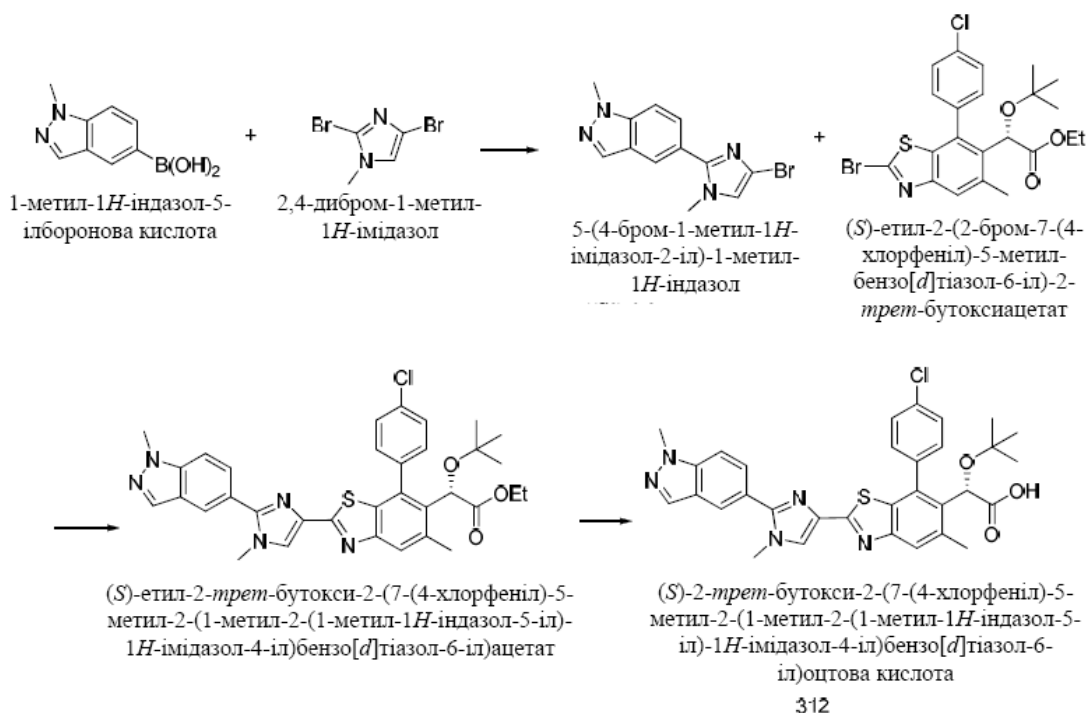
Одержання 2-бром-6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-аміну: у 50 мл круглодонній колбі 6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-амін (225 мг, 1,00 ммоль) розчиняли у ДМФА (8 мл) при кімнатній температурі та розчин охолоджували до 0°C впродовж 5 хвил. у атмосфері аргону. По краплям додавали розчин BCl (179 мг, 1,00 ммоль) у ДМФА (6 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвил., а потім вливали у насичений водний розчин NaHCO_3 (30 мл). Екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Потім органічну фазу промивали водою (2 × 20 мл) та концентрували. Залишок очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-30 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$: 303,0, 305,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 303,1, 305,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання N-(2-бром-6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифторацетаміду: у 50 мл круглодонній колбі 2-бром-6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-амін (34 мг, 0,112 ммоль) розчиняли у ДХМ (5 мл) при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Потім по краплям додавали розчин ангідриду трифтороцтової кислоти (38,5 мг, 0,183 ммоль) у ДХМ (1 мл). Додавали декілька гранул ДМАП (4-диметиламінопіридину) (каталітична кількість). Отриману реакційну суміш перемішували у атмосфері аргону впродовж 17 год. Реакційну суміш концентрували та очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-30 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$: 339,0, 401,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 339,0, 401,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-3-(2,2,2-трифторацетамідо)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у 10 мл реакційній колбі N-(2-бром-6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифторацетамід (24 мг, 0,06 ммоль) розчиняли у діоксані (3 мл) при кімнатній температурі. Розчин продували аргоном впродовж 5 хвил. Потім послідовно додавали $\text{Sn}_2(\text{n-Bu})_6$ (0,057 мл, 0,108 ммоль), LiCl (30 мг, 0,7 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6,3 мг, 0,009 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 мг, 0,009 ммоль). Отриману реакційну суміш герметизували та гріли при 90°C у масляній бані. За допомогою шприцевого насоса впродовж 1,5 год. повільно додавали розчин (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетату (44 мг, 0,09 ммоль) у діоксані (1,5 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 100°C у масляній бані впродовж 16 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл) та фільтрували для видалення твердої речовини. Фільтрат концентрували та очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-20 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 736,2, 737,2, 738,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 736,1, 737,1, 738,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-(2-(3-аміно-6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-оцтової кислоти: у 25 мл круглодонній колбі (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-3-(2,2,2-трифторацетамідо)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (9 мг, 0,0122 ммоль) розчиняли у ТГФ (1,5 мл), EtOH (0,5 мл) та воду (0,5 мл). Потім додавали водний розчин NaOH (2 н.) (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при 40°C у масляній бані впродовж 17 год. Отриману реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою Gilson обернено-фазової препаративної ВЕРХ із застосуванням 0-95 % сумішей ацетонітрилу (з 0,1 % ТФК) у воді (з 0,1 % ТФК) з одержанням продукту у вигляді ТФК солі. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 612,2, 613,2, 614,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 612,2, 613,2, 614,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,28 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,21 – 8,16 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 4H), 7,34 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 164. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-1H-імідазол-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (312).



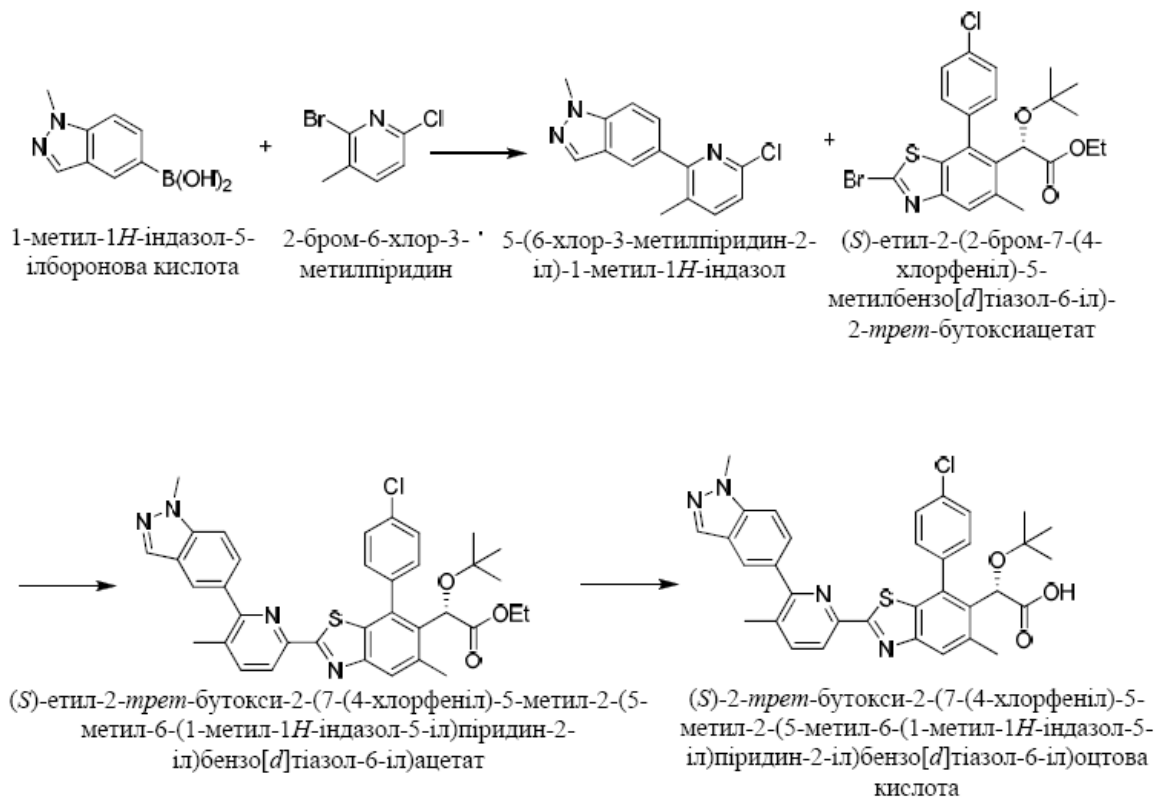
Одержання 5-(4-бром-1-метил-1*H*-імідазол-2-іл)-1-метил-1*H*-індазолу: у 10-20 мл реакційній колбі 1-метил-1*H*-індазол-5-ілборонову кислоту (169 мг, 0,966 ммоль) та 2,4-дибром-1-метил-1*H*-імідазол (300 мг, 1,25 ммоль) розчиняли у діоксані (4 мл) та воді (1 мл) у атмосфері аргону. Суміш продували аргонном впродовж 5 хвил., а потім послідовно додавали карбонат калію (400 мг, 2,895 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (167 мг, 0,145 ммоль). Потім отриману реакційну суміш герметизували та гріли у масляній бані при 110°C впродовж 1,5 год. Потім реакційну суміш розподіляли між EtOAc (30 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу промивали водою (3 × 20 мл) та концентрували. Залишок очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-50 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням цільового продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$: 291,0, 293,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 291,0, 293,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-1*H*-імідазол-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: у 10 мл реакційній колбі 5-(4-бром-1-метил-1*H*-імідазол-2-іл)-1-метил-1*H*-індазол (50 мг, 0,172 ммоль) розчиняли у діоксані (3 мл) при кт. Розчин продували аргонном впродовж 5 хвил. Потім послідовно додавали $\text{Sn}_2(\text{n-Bu})_6$ (0,136 мл, 0,259 ммоль), LiCl (60 мг, 1,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (24 мг, 0,034 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 мг, 0,0344 ммоль). Отриману реакційну суміш герметизували та гріли при 90°C у масляній бані. За допомогою шприцевого насоса впродовж 1,5 год. повільно додавали розчин (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (128 мг, 0,259 ммоль) у діоксані (1,5 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 100°C у масляній бані впродовж 16 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл) та фільтрували для видалення твердої речовини. Фільтрат концентрували та очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-20 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 628,2, 629,2, 630,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 628,1, 629,1, 630,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-1*H*-імідазол-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у 25 мл круглодонній колбі (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-(1-метил-1*H*-індазол-5-іл)-1*H*-імідазол-4-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат (15 мг, 0,024 ммоль) розчиняли у ТГФ (1,5 мл), EtOH (0,7 мл) та воді (0,5 мл). Потім додавали водний розчин NaOH (2 н.) (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 30°C у масляній бані впродовж 17 год. Отриману реакційну суміш концентрували. Залишок очищали за допомогою Gilson обернено-фазової ВЕРХ із застосуванням CH_3CN та води (10 мл) з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 600,2, 602,2, 601,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 600,3, 602,3, 601,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=1,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 3H), 7,50 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J=8,3, 5,5, 2,2$ Гц, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,03 (d, $J=0,7$ Гц, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 0,82 (s, 9H).

Приклад 165. Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метил-6-(1-

метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (313).



313

Одержання 5-(6-хлор-3-метилпіридин-2-іл)-1-метил-1H-індазолу: у 10 мл реакційній колбі 1-метил-1H-індазол-5-ілборонову кислоту (500 мг, 2,84 ммоль) та 2-бром-6-хлор-3-метилпіридин (585 мг, 2,84 ммоль) розчиняли у діоксані (7 мл) та воді (1,7 мл) у атмосфері аргону. Суміш продували аргonom впродовж 5 хвил. Потім послідовно додавали карбонат калію (979 мг, 7,1 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (49,3 мг, 0,428 ммоль). Потім отриману реакційну суміш герметизували та гріли у масляній бані при 110°C впродовж 2,5 год. Потім отриману реакційну суміш розподіляли між EtOAc (30 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу промивали водою (3 × 20 мл) та концентрували. Залишок очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-50 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням титульної сполуки. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$: 258,1 та 260,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 258,0 та 260,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

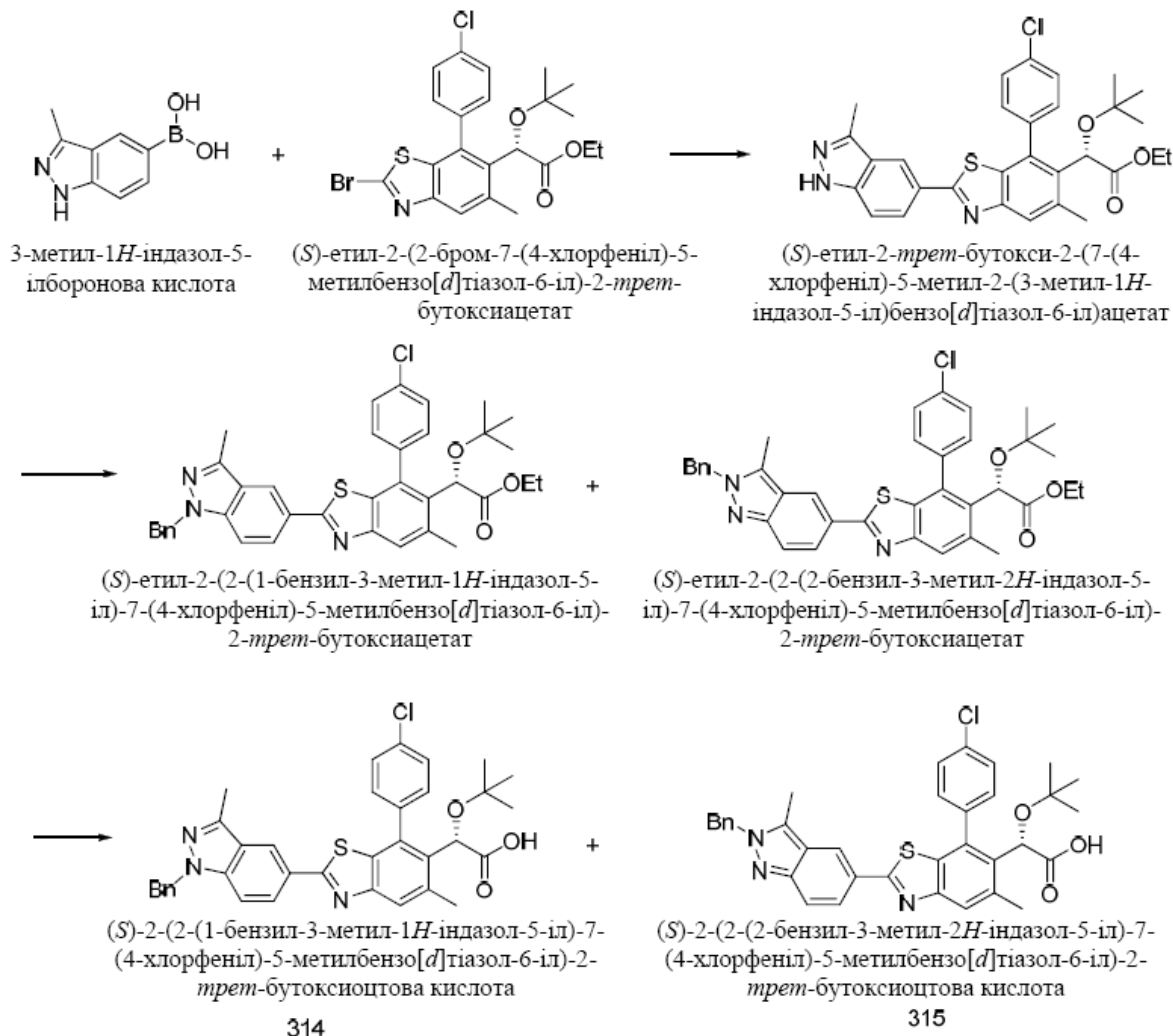
Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метил-6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у 10 мл реакційній колбі 5-(6-хлор-3-метилпіридин-2-іл)-1-метил-1H-індазол (100 мг, 0,389 ммоль) розчиняли у діоксані (5 мл) при кт. Розчин продували аргonom впродовж 5 хвил. Потім послідовно додавали $\text{Sn}_2(\text{n-Bu})_6$ (0,253 мл, 0,508 ммоль), LiCl (100 мг, 2,38 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (27 мг, 0,039 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (45 мг, 0,039 ммоль). Отриману реакційну суміш герметизували та гріли при 90°C у масляній бані. За допомогою шприцевого насоса впродовж 1,5 год. повільно додавали розчин (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (289 мг, 0,583 ммоль) у діоксані (5 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при 100°C у масляній бані впродовж 16 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл) та фільтрували для видалення твердої речовини. Фільтрат концентрували та очищали на колонці з силікагелем із застосуванням 0-20 % сумішей EtOAc/гексани з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 639,2, 640,2, 641,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 639,1, 640,1, 641,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-метил-6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піридин-2-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у 25 мл круглодонній колбі (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-1H-імідазол-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (49 мг, 0,768 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл), EtOH (1 мл) та воді (0,5 мл). Потім додавали водний розчин NaOH (1 н.) (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 30°C у масляній бані впродовж 17 год. Отриману реакційну суміш концентрували. Залишок розтирали з CH_3CN (10 мл) та водою (10 мл) та фільтрували. Збирали тверду речовину з одержанням натрієвої солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 611,2, 612,2,

613,2 (M+H⁺); спостерігали: 611,1, 612,1, 613,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,16 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,05 – 8,01 (m, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,79 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,8, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (dt, J=8,7, 0,9 Гц, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,67 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,47 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).

5

Приклад 166. Одержання (S)-2-(2-(1-бензил-3-метил-1H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти (314) та (S)-2-(2-(2-бензил-3-метил-2H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти (315).



10 Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату із застосуванням 3-метил-1H-індазол-5-ілборонової кислоти замість 1,3-диметил-1H-індазол-6-ілборонової кислоти. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,07 (dd, J=8,8, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 – 7,44 (m, 5H), 5,17 (s, 1H), 4,22 (dt, J=10,8, 7,4, 3,7 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (s, 9H).

15

Одержання (S)-етил-2-(2-(1-бензил-3-метил-1H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату та (S)-етил-2-(2-(2-бензил-3-метил-2H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату: до розчину (S)-етил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (219 мг, 0,4 ммоль) у АЦН (5 мл) при перемішуванні додавали K₂CO₃ (166 мг, 1,2 ммоль) та бензилбромід (71 мкл, 0,6 ммоль). Потім реакційну суміш гріли при 75 °C впродовж 27 годин. Після охолодження до кімнатної температури тверді речовини відфільтровували, неочищену реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-20 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням (S)-етил-2-(2-(1-бензил-3-метил-1H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 4H), 7,35 – 7,27 (m, 4H), 7,22 – 7,18

25

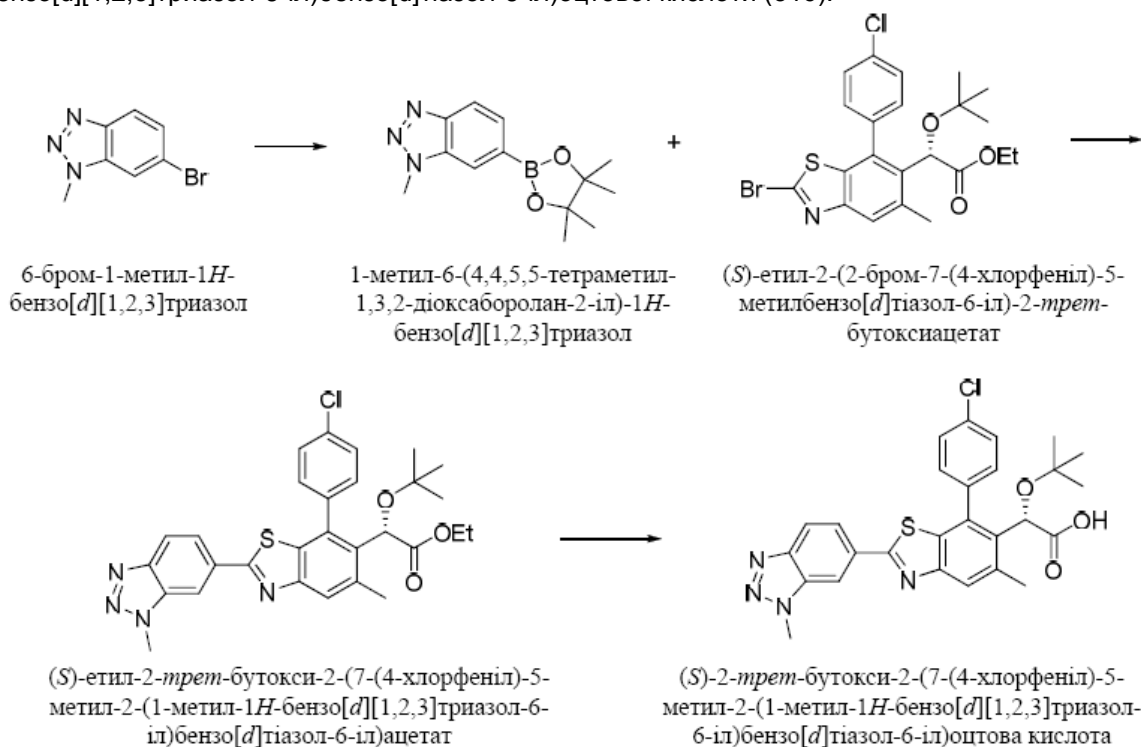
(m, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,21 (dtt, J=10,9, 7,4, 3,7 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,98 (s, 9H).

Також виділяли (S)-етил-2-(2-(2-бензил-3-метил-2H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,92 (d, J=9,4 Гц, 2H), 7,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,62 – 7,43 (m, 4H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 7,17 (dd, J=7,5, 1,0 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,21 (dtt, J=10,7, 7,0, 3,6 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,98 (s, 9H).

Одержання (S)-2-(2-(1-бензил-3-метил-1H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиоцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти із застосуванням (S)-етил-2-(2-(1-бензил-3-метил-1H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату замість (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECl⁺): розраховано для C₃₅H₃₃ClN₃O₃S: 610,2 (M+H⁺); спостерігали: 610,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,12 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, J=10 Гц, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 4H), 7,40 – 7,27 (m, 4H), 5,66 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Одержання (S)-2-(2-(2-бензил-3-метил-2H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиоцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти із застосуванням (S)-етил-2-(2-(2-бензил-3-метил-2H-індазол-5-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату замість (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECl⁺): розраховано для C₃₅H₃₃ClN₃O₃S: 610,2 (M+H⁺); спостерігали: 610,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,99 (dd, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,59 (t, J=3,4 Гц, 3H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 7,17 (d, J=7,0 Гц, 2H), 5,65 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 167. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (316).



316

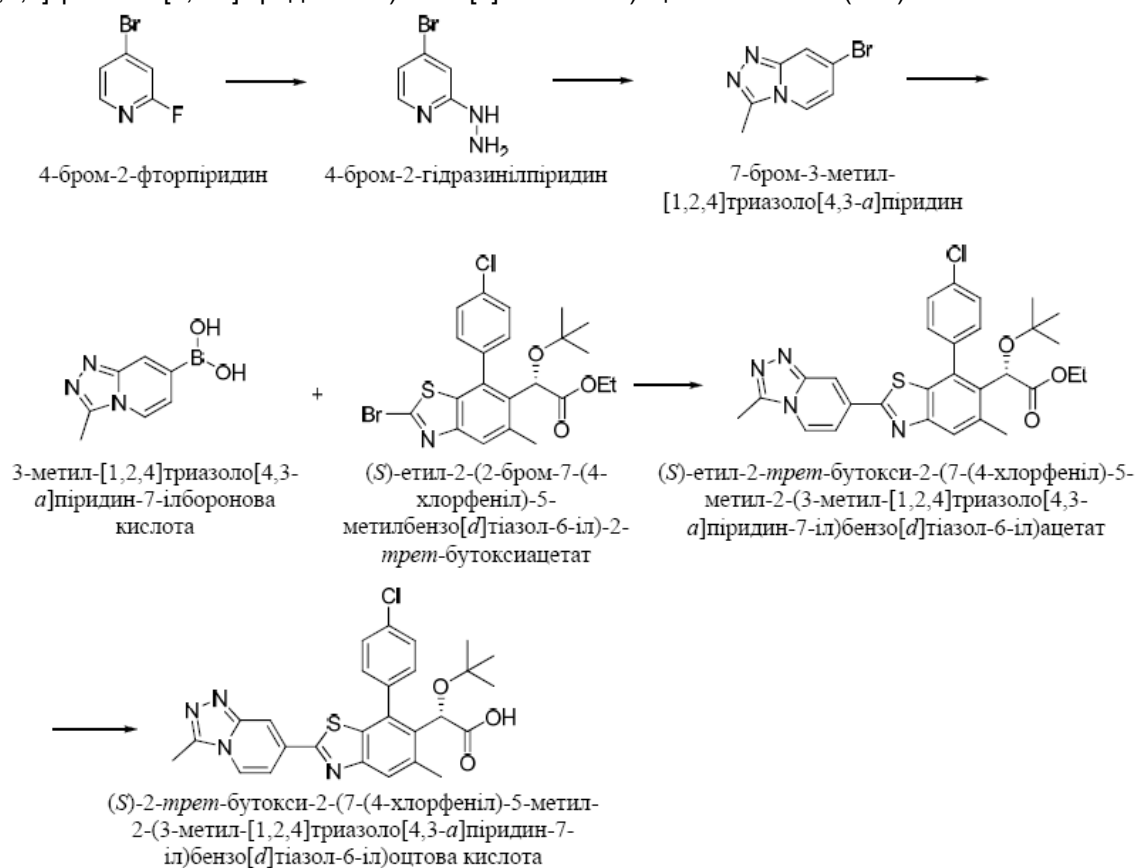
Одержання 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-бензо[d][1,2,3]тріазолу: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання 1-метил-3-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-індазолу із застосуванням 6-бром-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]тріазолу замість 5-бром-1-метил-3-феніл-1H-індазолу. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (dd, J=6,8, 1,6 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,33 (s, 3H), 1,39 (s,

12H).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату із застосуванням 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d][1,2,3]триазолу замість 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d][1,2,3]триазолу. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,96 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,60 – 7,45 (m, 4H), 5,18 (s, 1H), 4,39 (s, 3H), 4,28 – 4,17 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,26 (t, J=8 Гц, 3H), 0,99 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти із застосуванням (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату замість (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₇H₂₆ClN₄O₃S: 521,0 (M+H⁺); спостерігали: 521,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,12 (dd, J=8,8, 1,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,39 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 168. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-1,2,4)триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (317).



317

Одержання 4-бром-2-гідразинілпіридину: до розчину гідразину моногідрату (16 мл) при перемішуванні додавали 4-бром-2-фторпіридин (3,4 мл, 33,1 ммоль). Після перемішування впродовж 23 годин при кімнатній температурі 4 додавали М розчин NaOH (15 мл) та воду (30 мл) та густу суспензію енергійно перемішували впродовж 15 хвилин. Осаджені тверді речовини відфільтровували та сушили з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=5,4, 1,5 Гц, 1H), 6,05 (шир. s, 1H), 3,65 (шир. s, 2H).

Одержання 7-бром-3-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридину: у продукту аргонем колбу додавали 4-бром-2-гідразинілпіридин (1,88 г, 10 ммоль) та оцтову кислоту (2,5 мл). Суміш кип'ятили при 125 °C у атмосфері аргону впродовж 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури оцтову кислоту відганяли та до залишку додавали насичений розчин NaHCO₃ (150

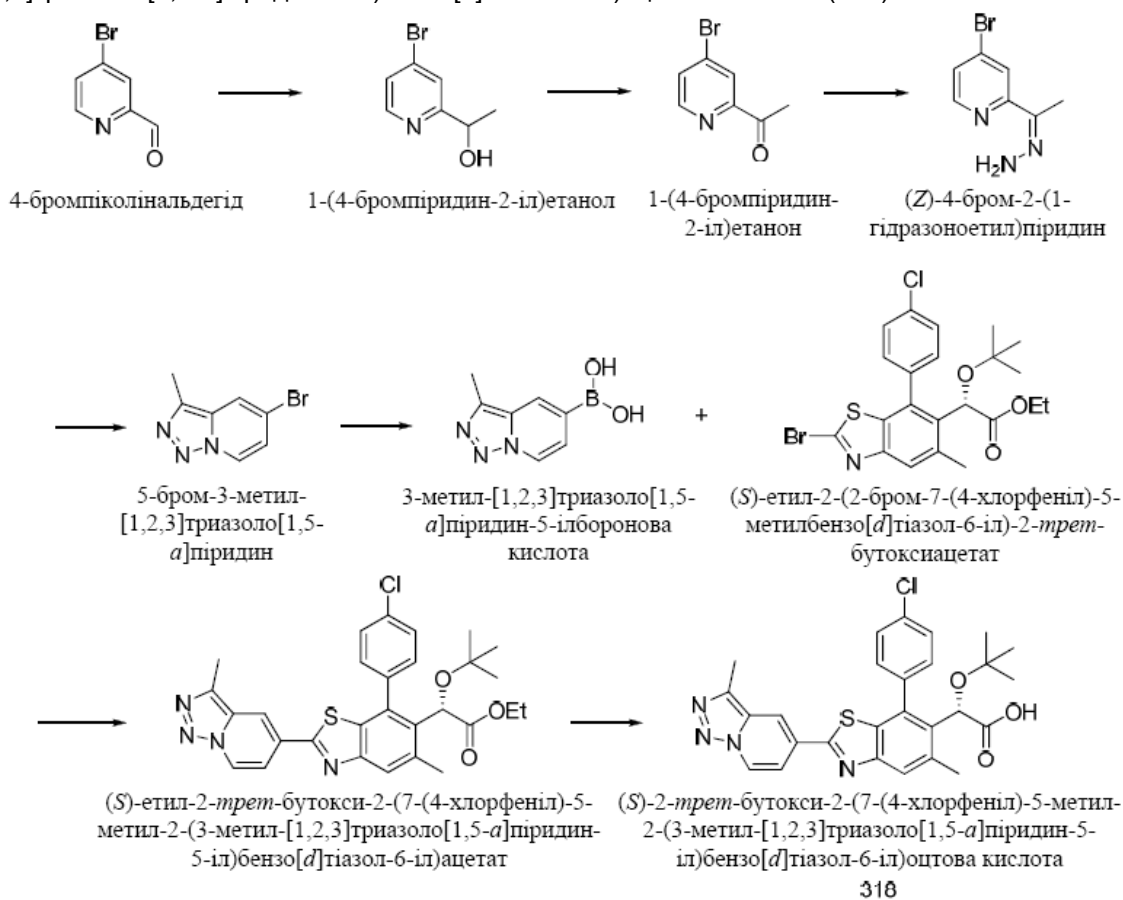
мл) та ДХМ (150 мл). Водний шар екстрагували ДХМ, органічні екстракти об'єднували, сушили над MgSO_4 та концентрували з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,73 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=7,3, 1,7$ Гц, 1H), 2,74 (s, 3H).

Одержання 3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-ілборонової кислоти: у продукту аргонном колбу додавали 7-бром-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (318 мг, 1,5 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (245 мг, 0,3 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (508 мг, 2 ммоль) та KOAc (442 мг, 4,5 ммоль). Додавали безводний діоксан (8 мл) та суміш гріли при 100°C впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через шар целіту та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{BN}_3\text{O}_2$: 178,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 178,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату із застосуванням 3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-ілборонової кислоти замість 1,3-диметил-1H-індазол-6-ілборонової кислоти. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 3H), 7,49 – 7,44 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,26 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,98 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти із застосуванням (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату замість (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 521,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 521,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 169. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (318).



Одержання 1-(4-бромпіридин-2-іл)етанолу: висушену у сушильній шафі колбу охолоджували у атмосфері аргону та додавали 4-бромпіколінальдегід (2,98 г, 16 ммоль) та безводний ТГФ (50 мл). Суміш охолоджували до -78 °С та по краплям додавали 3 М розчин метилмагнійброміду у Et₂O (6,4 мл). Потім суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, а потім гасили

насиченим розчином NH₄Cl. Водний шар екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-60 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,38 (dd, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 4,88 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,84 (шир. s, 1H), 1,51 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Одержання 1-(4-бромпіридин-2-іл)етанону: до розчину 1-(4-бромпіридин-2-іл)етанолу (2,93 г, 14,5 ммоль) у ДХМ (50 мл) при перемішуванні порціями впродовж декількох хвилин додавали перйодинан Десса-Мартіна (12,93 г, 30,5 ммоль). Потім реакцію гасили насиченим 1:1 розчином Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (200 мл) та перемішували до припинення виділення газу. Водний шар екстрагували ДХМ, сушили над MgSO₄ та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-10 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=5,2, 1,9 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H).

Одержання (Z)-4-бром-2-(1-гідразоноетил)піридину: до розчину 1-(4-бромпіридин-2-іл)етанону (2,4 г, 12 ммоль) у MeOH (40 мл) при перемішуванні однією порцією додавали гідразину моногідрат (2,9 мл, 60 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин суміш концентрували з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=5,3, 1,8 Гц, 1H), 5,66 (шир. s, 2H), 2,23 (s, 3H).

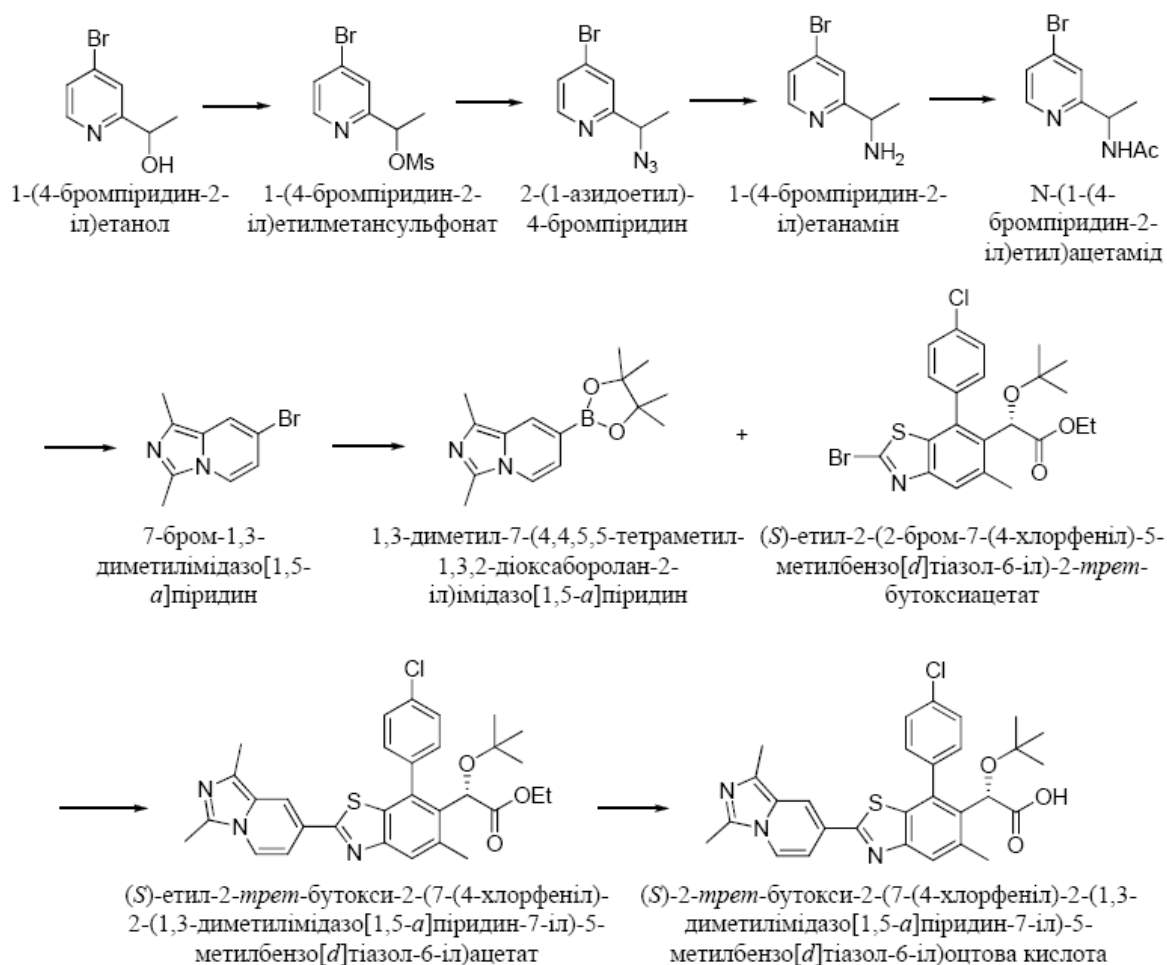
Одержання 5-бром-3-метил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридину: до розчину (Z)-4-бром-2-(1-гідразоноетил)піридину (2,53 г, 11,8 ммоль) у ДХМ (40 мл) при перемішуванні невеликими порціями впродовж декількох хвилин додавали (діацетоксид)бензол (3,8 г, 11,8 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин. Реакцію гасили насиченим 1:1 розчином Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (40 мл) та перемішували до припинення виділення газу. Водний шар екстрагували ДХМ, сушили над MgSO₄ та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-45 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (d, J=6,9 Гц, 2H), 7,79 (s, 2H), 6,97 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 7H).

Одержання 3-метил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілборонової кислоти: у продукту аргонем колбу додавали 5-бром-3-метил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин (424 мг, 2 ммоль), PdCl₂(dppf)•ДХМ (327 мг, 0,4 ммоль), біс(пінаколато)диборон (660 мг, 2,6 ммоль) та KOAc (589 мг, 6 ммоль). Додавали безводний діоксан (10 мл) та суміш гріли при 100 °С впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через шар целіту та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₇H₉BN₃O₂: 178,1 (M+H⁺); спостерігали: 178,04 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату із застосуванням 3-метил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілборонової кислоти замість 1,3-диметил-1H-індазол-6-ілборонової кислоти. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (dd, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 3H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,30 – 1,22 (m, 3H), 0,99 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти із застосуванням (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-метил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату замість (S)-етил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-індазол-6-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₂₇H₂₆ClN₄O₃S: 521,0 (M+H⁺); спостерігали: 521,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,87 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (dd, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 170. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметилімідазо[1,5-а]піридин-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (319).



319

Одержання 1-(4-бромпіридин-2-іл)етилметансульфонату: розчин 1-(4-бромпіридин-2-іл)етанолу (3,72 г, 18,41 ммоль) та ДМАП (4,5 г, 36,82 ммоль) у 75 мл дихлорметану при перемішуванні охолоджували до 0 °С. До розчину по краплям додавали мезилхлорид (1,71 мл, 22,09 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С впродовж 10 хвилин, а потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 15 хвил. Реакцію гасили 50 мл льодяної води, шари розділяли та водний шар екстрагували дихлорметаном (50 мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-45 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=5,3, 1,8 Гц, 1H), 5,75 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,75 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Одержання 2-(1-азидоетил)-4-бромпіридину: до розчину 1-(4-бромпіридин-2-іл)етилметансульфонату (4,68 г, 16,71 ммоль) у безводному ДМФА (45 мл) при перемішуванні додавали азид натрію (2,17 г, 33,41 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім реакційну суміш розводили 80 мл води та екстрагували EtOAc (2 × 75 мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,65 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,60 (dd, J=6,8, 0,8 Гц, 3H).

Одержання 1-(4-бромпіридин-2-іл)етанаміну: до розчину 2-(1-азидоетил)-4-бромпіридину (4,08 г, 16,54 ммоль) у ТГФ (100 мл) та воді (10 мл) додавали полімер-зв'язаний трифенілфосфін (200-400 меш, завантаження ~3 ммоль/г; 10,97 г, 32,94 ммоль). Потім суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 7 годин. Реакційну суміш двічі фільтрували через великопористий фільтр, а потім концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (dd, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 4,13 (q, J=6,7 Гц, 1H), 1,83 (шир. s, 2H), 1,41 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Одержання N-(1-(4-бромпіридин-2-іл)етил)ацетаміду: до розчину 1-(4-бромпіридин-2-

іл)етанаміну (2,3 г, 11,44 ммоль) у хлороформі (30 мл) по краплям при 0 °С додавали ангідрид оцтової кислоти (2,16 мл, 22,88 ммоль). Потім реакцію гасили льодяною водою (40 мл) та суміш екстрагували хлороформом (2 × 50 мл). Органічні екстракти об'єднували, а потім промивали 1 М розчином NaOH (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-5 % сумішами MeOH/ДХМ) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (dd, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 6,71 (шир. s, 1H), 5,10 (p, J=7,0 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,8 Гц, 3H).

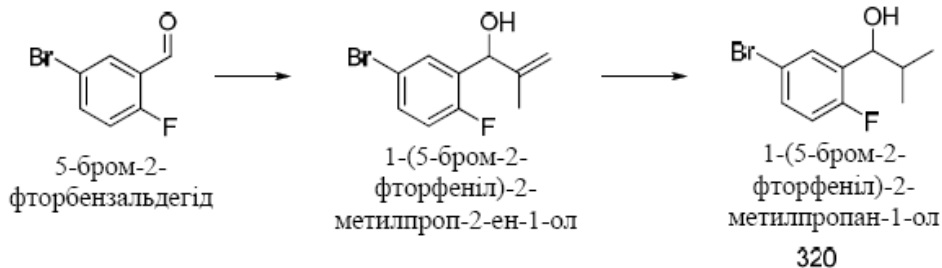
Одержання 7-бром-1,3-диметилімідазо[1,5-а]піридину: N-(1-(4-бромпіридин-2-іл)етил)ацетамід (2,28 г, 9,38 ммоль) суспендували у безводному бензолі (20 мл), а потім додавали оксихлорид фосфору (2,2 мл, 23,6 ммоль) та реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 3 годин. Потім неочищену реакційну суміш порціями додавали до 1 М розчину карбонату калію (60 мл) та перемішували до припинення виділення газу. Потім за допомогою карбонату калію рН доводили 10. Водний шар екстрагували ДХМ (50 мл × 2), органічні екстракти об'єднували, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням продукту, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₉H₁₀BrN₂: 225,1 (M+H⁺); спостерігали: 225,05 (M+H⁺).

Одержання 1,3-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)імідазо[1,5-а]піридину: у продукту аргонем колбу додавали 7-бром-1,3-диметилімідазо[1,5-а]піридин (360 мг, 1,6 ммоль), PdCl₂(dppf)•ДХМ (340 мг, 0,416 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (609 мг, 2,4 ммоль) та KOAc (628 мг, 6,4 ммоль). Додавали безводний діоксан (10 мл) та суміш гріли при 100 °С впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через шар целіту та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₁₅H₂₂BN₂O₂: 273,2 (M+H⁺); спостерігали: 273,21 (M+H⁺).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметилімідазо[1,5-а]піридин-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату із застосуванням 1,3-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)імідазо[1,5-а]піридину замість 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d][1,2,3]тріазолу. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (dt, J=14,3, 7,8 Гц, 5H), 5,15 (s, 1H), 4,21 (dd, J=5,9, 3,5 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,25 (t, J=6,0 Гц, 3H), 0,98 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметилімідазо[1,5-а]піридин-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти із застосуванням (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметилімідазо[1,5-а]піридин-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату замість (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₂₉H₂₉ClN₃O₃S: 534,1 (M+H⁺); спостерігали: 534,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 2H), 7,60 (d, J=6,4 Гц, 3H), 5,27 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 171. Одержання 1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-метилпропан-1-олу (320).

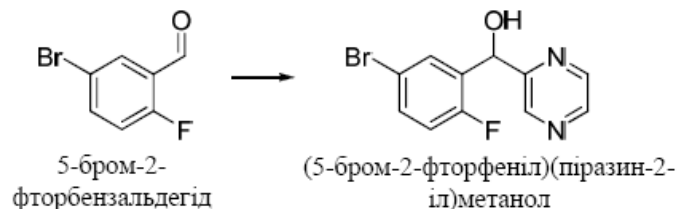


Одержання 1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-метилпропан-1-олу: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (5-бром-2-фторфеніл)(феніл)метанолу із застосуванням 0,5 М розчину ізопропенілмагнійброміду у ТГФ замість 1 М розчину фенілмагнійброміду у ТГФ. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,36 (ddd, J=8,7, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 2,10 (шир. s, 1H), 1,66 (s, 3H).

Одержання 1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-метилпропан-1-олу: у колбу вносили 1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-метилпроп-2-ен-1-ол (5,39 г, 22 ммоль), ТГФ (120 мл) та воду (120 мл). При

інтенсивному перемішуванні послідовно додавали п-толуолсульфонілгідрозид (20,5 г, 110 ммоль) та NaOAc (18,05 г, 220 ммоль). Потім суміш кип'ятили при 70 °С впродовж 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали насичений розчин K₂CO₃ та суміш перемішували впродовж 5 хвилин. Потім водний шар екстрагували Et₂O, сушили над MgSO₄ та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-15 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,34 (ddd, J=8,5, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 4,71 (d, J=6,6 Гц, 1H), 1,97 (dq, J=13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,84 (шир. s, 1H), 0,98 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,88 (d, J=6,8 Гц, 3H).

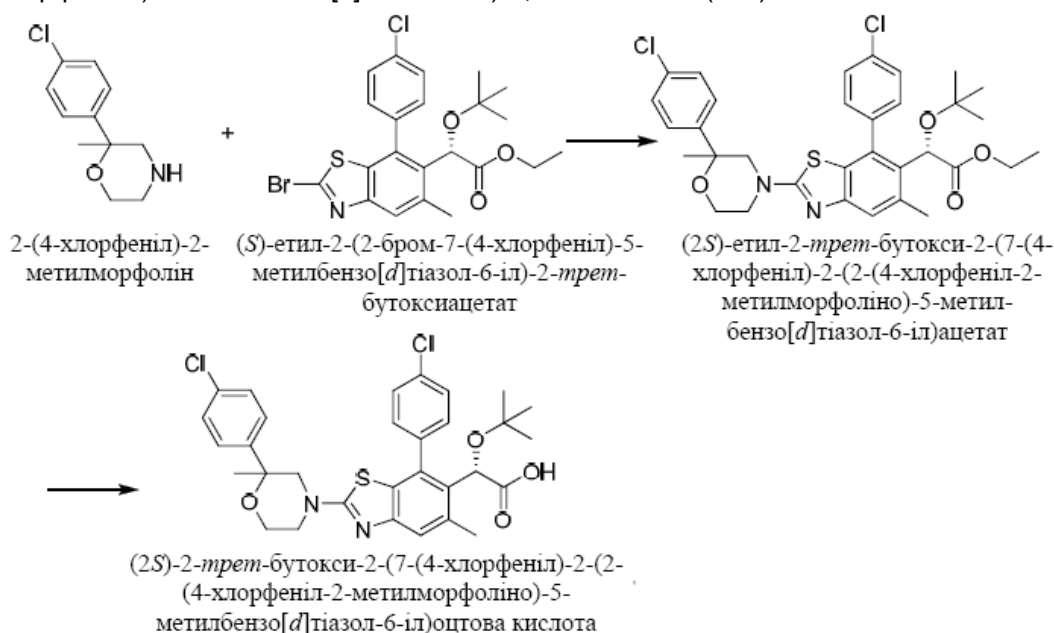
Приклад 172. Одержання (5-бром-2-фторфеніл)(піразин-2-іл)метанолу (321).



321

Одержання (5-бром-2-фторфеніл)(піразин-2-іл)метанолу: у висушену у сушильний шафі колбу додавали безводний ТГФ (60 мл) та 2-йодпіразин (3 мл, 20 ммоль). Колбу охолоджували до 0 °С, а потім по краплям впродовж декількох хвилин додавали 2 М розчин н-бутилмагнійхлориду у ТГФ (11 мл). Суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, а потім додавали 5-бром-2-фторбензальдегід (2,4 мл, 20 ммоль). Після перемішування впродовж 2 годин при 0 °С реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Водний шар екстрагували EtOAc, сушили над MgSO₄ та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-50 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,59 (dd, J=6,4, 2,5 Гц, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 6,98 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,17 (s, 1H).

Приклад 173. Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (322).



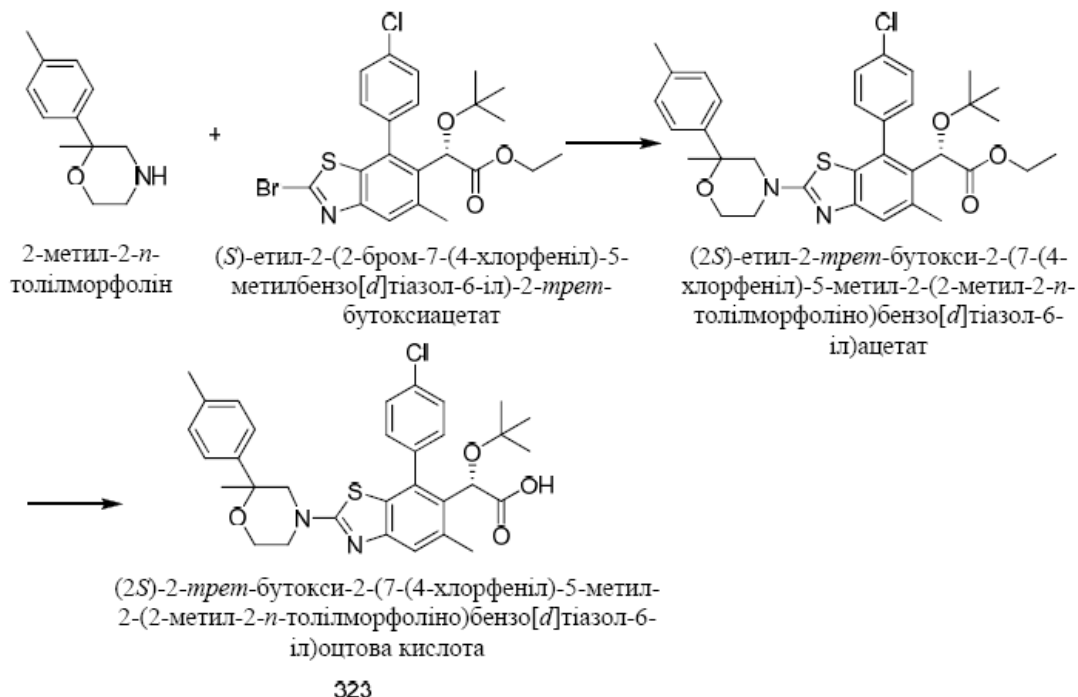
322

Одержання (2S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату, 2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліну та iPr₂NEt (20,1 мг, 0,156 ммоль) у ДМФА гріли при 100 °С впродовж 10 годин. Суміш випарювали досуха та розділяли за допомогою Combi Flash, елюючи 0-70 % сумішами EtOAc/гексани, з одержанням титульної сполуки. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₃H₃₆Cl₂N₂O₄S: 627,2, 629,2 (M+H⁺); спостерігали: 627,3, 629,3 (M+H⁺).

Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліно)-5-

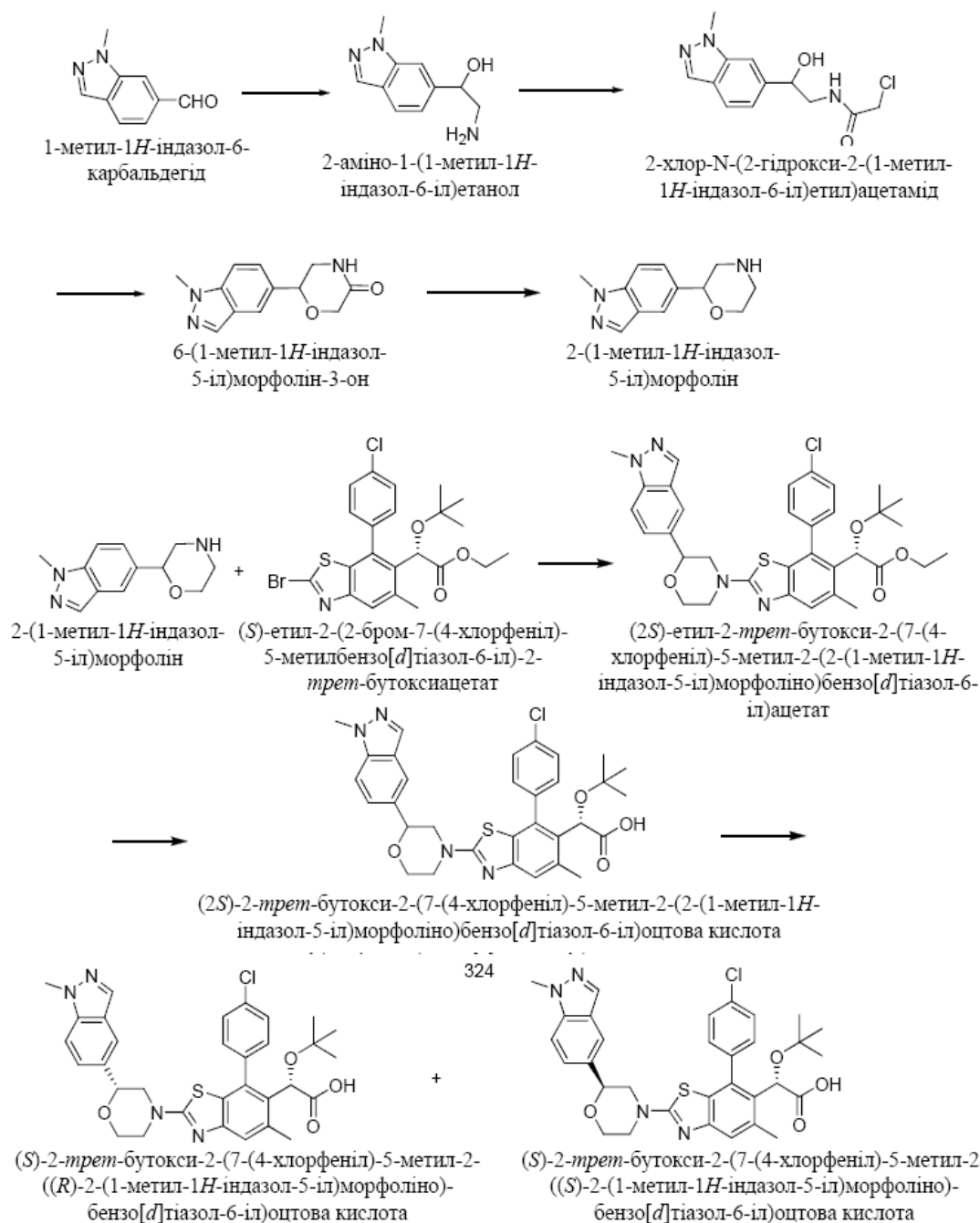
метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (2S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (63,7 мг, 0,101 ммоль) у суміші CH₃OH/ТГФ (1:1, 4 мл) додавали NaOH (2 н., 1 мл, 2 ммоль), отриману суміш гріли при 50 °С впродовж 14 год. Суміш випарювали до невеликого об'єму, підкисляли до рН 3 та розподіляли між CH₂Cl₂ та соловим розчином. Органічний шар відділяли, сушили (Na₂SO₄), фільтрували та випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою Combi Flash (50 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₁H₃₂Cl₂N₂O₄S: 599,2, 601,2 (M+H⁺); спостерігали: 599,2, 601,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 7,62 (m, 1H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,32 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,31 (t, J=14,4 Гц, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

Приклад 174. Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-2-п-толилморфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (323).



Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-2-п-толилморфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-2-п-толилморфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліну застосовували 2-(4-метилфеніл)-2-метилморфолін. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₂H₃₅ClN₂O₄S: 579,2, 581,2 (M+H⁺); спостерігали: 579,4, 581,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 7,62 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,31 (t, J=12,8 Гц, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,40-3,51 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

Приклад 175. Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (324), (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((R)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)-бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (325) та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((S)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (326).



Одержання 2-хлор-N-(2-гідрокси-2-(1-метил-1*H*-індазол-6-іл)етил)ацетаміду: до розчину 1-метил-1*H*-індазол-6-карбальдегіду (532,8 мг, 3,3 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) при 0 °C додавали ZnI_2 (106,1 мг, 0,33 ммоль) та ціанотриметилсилан (0,499 мл, 3,99 ммоль), отриману суміш перемішували при 0 °C впродовж 2 год. та дані РХ/МС свідчили про повне утворення ТМС-ціаногідрину. Приблизно 3 мл суміші випарювали досуха, а потім повторно розчиняли у ТГФ, додавали LiAlH_4 (2 мл, 1 н. розчин у ТГФ, 2 ммоль) додавали та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакцію гасили EtOAc , до суміші додавали 0,075 мл H_2O , 0,075 мл NaOH (15 %мас./мас.) та 0,225 мл H_2O , а потім фільтрували через целіт. Фільтрат та промивні розчини збирали та випарювали досуха з одержанням неочищеного сполуки. Неочищений продукт, що містить приблизно 50 % 2-аміно-1-(1-метил-1*H*-індазол-6-іл)етанолу, застосовували на наступній стадії без очищення або ідентифікації.

Потім до неочищеного 2-аміно-1-(1-метил-1*H*-індазол-6-іл)етанолу (390,8 мг, ~50 %, ~1 ммоль) у ДМФА додавали 2-хлорацетилхлорид (138,7 мг, 1,2 ммоль) та $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,347 мл, 2 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Потім суміш розподіляли між EtOAc та сольовим розчином. Органічний шар відділяли та водний шар двічі

екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували та випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою Combi Flash (50 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням 2-хлор-N-(2-гідрокси-2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)етил)ацетаміду. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 268,1, 270,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 268,2, 270,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Одержання 6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфолін-3-ону: до розчину 2-хлор-N-(2-гідрокси-2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)етил)ацетаміду (70,1 мг, 0,26 ммоль) у ТГФ додавали tBuOK (38,3 мг, 0,31 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 7 год. Суміш розподіляли між CH_2Cl_2 та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою Combi Flash (50 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням 6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфолін-3-ону. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: 232,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 232,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Одержання 2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліну: до розчину 6-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфолін-3-ону (17,8 мг, 0,077 ммоль) у ТГФ додавали BH_3 у ТГФ (1 М, ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 год. Неочищений продукт випарювали досуха та застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: 218,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 218,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

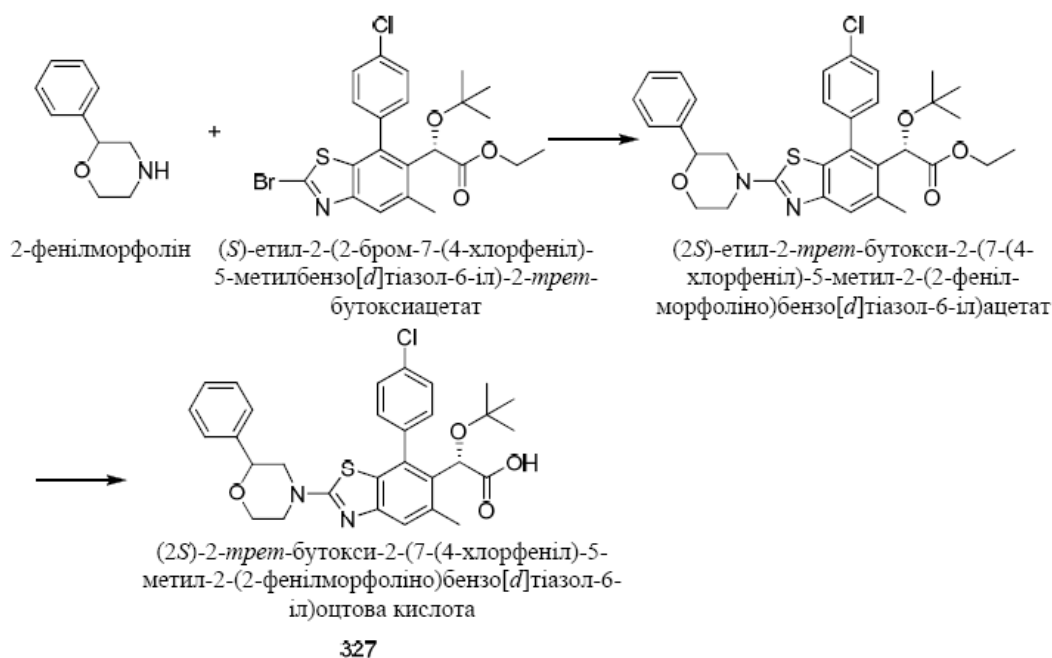
Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліну застосовували 2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфолін. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 605,2, 607,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 605,3, 607,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,56 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,30 (t, J=12 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,94 (s, 9H).

25 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((R)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((S)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: діастереомерну суміш (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти розділяли за допомогою НФХ (надкритичної флюїдної хроматографії) із застосуванням 35 % розчину CH_3OH (що містить 0,01 % ТФК) з одержанням енантіомерно чистих (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((R)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((S)-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)морфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти, відповідно.

30 Фракція із швидким елююванням: РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 605,2, 607,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 605,3, 607,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,00 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,57 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,76 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,47-3,64 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,94 (s, 9H).

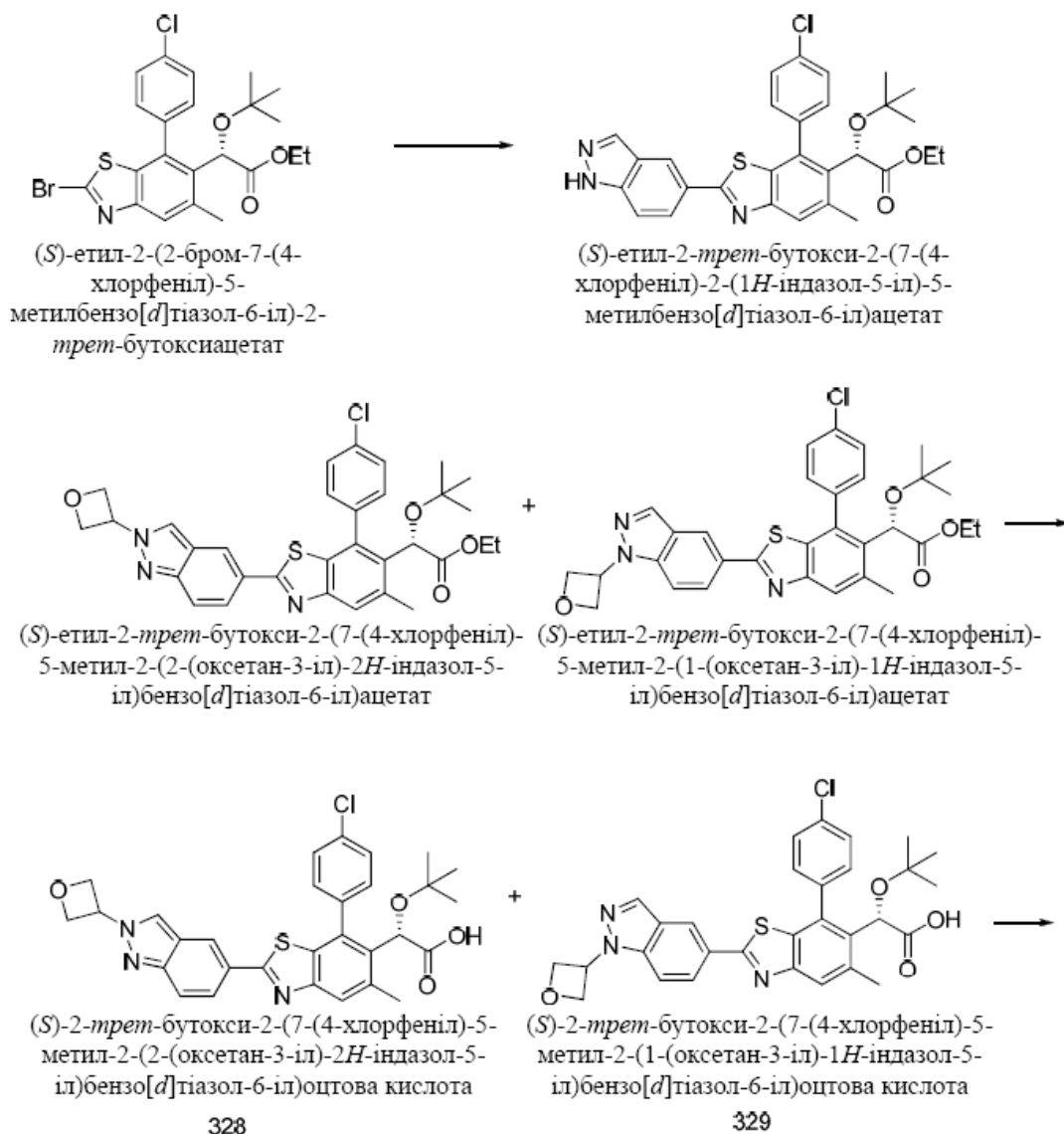
40 Фракція із повільним елююванням: РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 605,2, 607,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 605,3, 607,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,47-7,57 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,76 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,15 (t, J=14,4 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,46-3,64 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,94 (s, 9H).

45 Приклад 176. Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-фенілморфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (327).



Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-фенілморфоліно)-бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-фенілморфоліно)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість 2-(4-хлорфеніл)-2-метилморфоліну застосовували 2-(4-метилфеніл)-2-метилморфолін. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₁ClN₂O₄S: 551,2, 553,2 (M+H⁺); спостерігали: 551,3, 553,3 (M+H⁺). ¹Н-ЯМР: 400 МГц, (CD₃Cl) δ: 7,62 (dd, J₁=2,4 Гц, J₂=10 Гц, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 6H), 5,13 (s, 1H), 4,58 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,08 (dd, J₁=12,8 Гц, J₂=10,8 Гц, 1H), 50 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 0,93 (s, 9H).

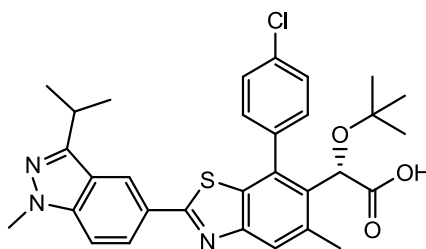
Приклад 177. Спосіб АQ: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(оксетан-3-іл)-2H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (328) та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(оксетан-3-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (329).



Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: (S)-етил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетат (300,0 мг, 0,604 ммоль), 1H-індазол-5-боронову кислоту (117,3 мг, 0,725 ммоль), карбонат калію (250,3 мг, 1,811 ммоль) та тетракс(трифенілфосфін)паладій(0) (104,7 мг, 0,091 ммоль) вносили у колбу для мікрохвильового реактора, колбу вакуумували та тричі продували аргонном. До суміші додавали дегазований 1,4-діоксан (6 мл) та дегазовану воду (1,5 мл). Реакційну суміш гріли при 95°C впродовж 6,5 год., а потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. PXMC (ECI⁺): розраховано для C₂₉H₂₉ClN₃O₃S: 534,2 (M+H⁺); спостерігали: 533,8 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(оксетан-3-іл)-2H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-(оксетан-3-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: отримували із застосуванням способу, аналогічного способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,2-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату застосовували (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат та замість йодметану застосовували 3-бромоксетан.

Приклад 178. Спосіб BB: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-ізопропіл-1-метил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (330).



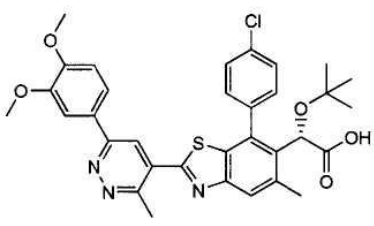
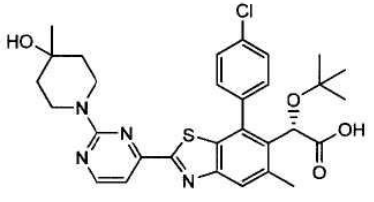
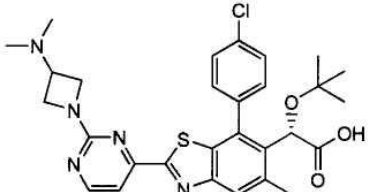
330

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-ізопропіл-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-ізопропіл-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували із застосуванням способу одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1Н-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти за виключенням того, що замість (5-бром-2-фторфеніл)(піридин-3-іл)метанолу застосовували 1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-метилпропан-1-ол. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₃ClN₃O₃S: 562,2 (M+H⁺); спостерігали: 562,3 (M+H⁺); ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 (dd, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=9,4, 6,9 Гц, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,45 (hept, J=7,0 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Гц, 6H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 179. Способи синтезу та дослідні дані для сполук 331-463. У таблиці зазначені сполуки, отримані за допомогою загального способу. На основі загальних способів, описаних вище, спеціаліст у даній галузі здатен визначити відповідні реагенти, що підходять для одержання описаних сполук.

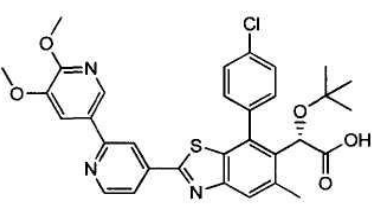
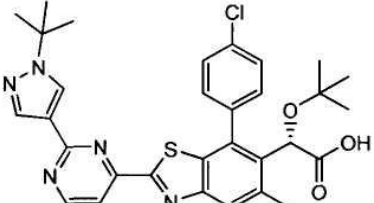
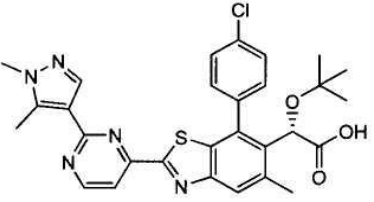
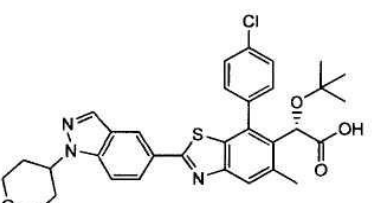
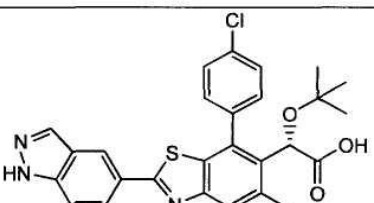
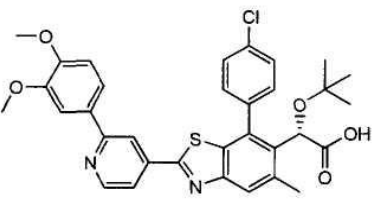
Загальні способи одержання

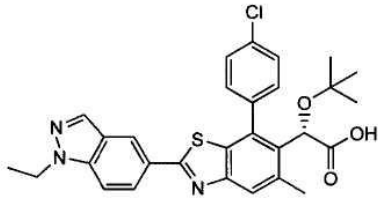
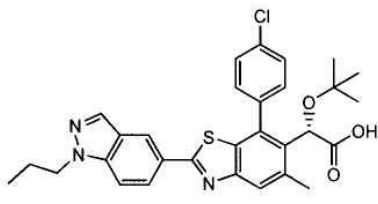
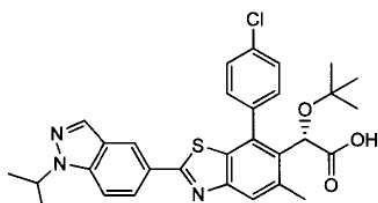
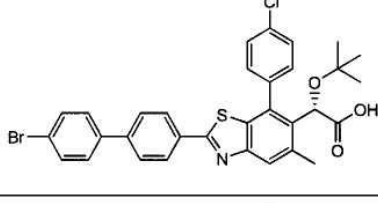
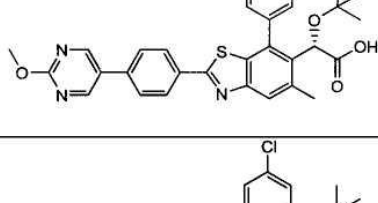
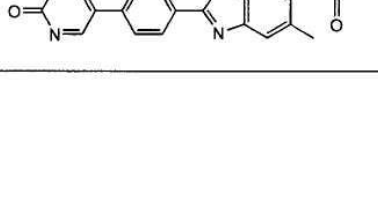
(Спосіб С (приклад 15), Спосіб F (приклад 18), Спосіб H (приклад 20), Спосіб J (приклад 22), Спосіб O (приклад 46), Спосіб P (приклад 47), Спосіб V (приклад 50), Спосіб W (приклад 51), Спосіб Y (приклад 52), Спосіб AA (приклад 54), Спосіб AG (приклад 57), Спосіб AJ (приклад 60), Спосіб AK (приклад 61), Спосіб AL (приклад 62), Спосіб AM (приклад 63), Спосіб AN (приклад 64), Спосіб AO (приклад 65), Спосіб AP (приклад 66), Спосіб AQ (приклад 177), Спосіб AR (приклад 67), Спосіб AS (приклад 68), Спосіб при (приклад 69), Спосіб AU (приклад 70), Спосіб AV (приклад 71), Спосіб AW (приклад 72), Спосіб AX (приклад 73), Спосіб AY (приклад 74), Спосіб AZ (приклад 75), Спосіб BA (приклад 76), Спосіб BC (приклад 78), Спосіб BE (приклад 80), Спосіб BF (приклад 81), Спосіб BG (приклад 82).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ)	¹ Н-ЯМР
331		AR	618,14	618,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 0,94 (s, 9H).
332		AS	581,13	581,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,47 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 3H), 7,42 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 2H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,72 – 1,52 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
333		AS	566,11	566,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,59 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,54 – 4,44 (m, 2H), 4,34 – 4,15 (m, 3H), 2,95 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

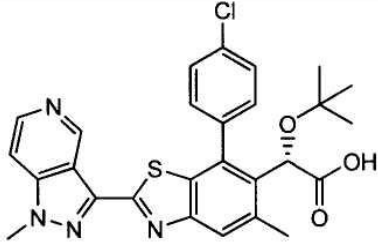
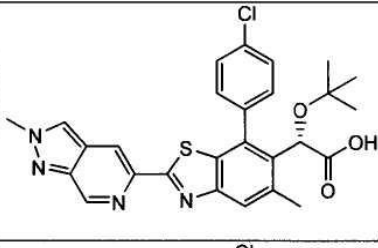
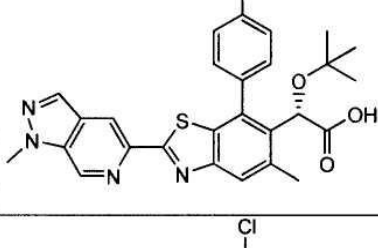
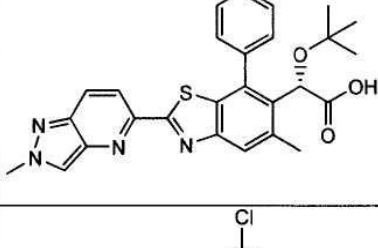
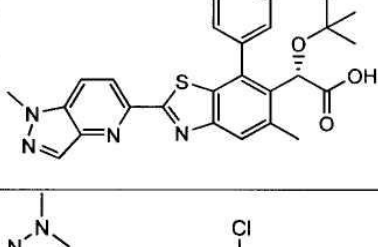
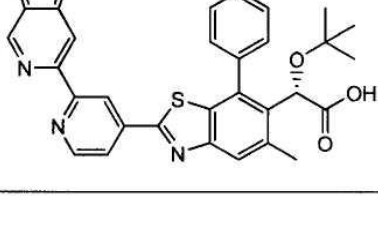
№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ)	¹ Н-ЯМР
334		AS	594,17	593,8	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,55 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,48 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,02 (шир. d, J = 13,9 Гц, 2H), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,16 (шир. d, J = 10,6 Гц, 2H), 1,72 – 1,55 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).
335		AR	612,14	611,9	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,28 – 8,21 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).
336		AS	608,15	608,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,62 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,93 – 4,88 (m, 2H), 4,83 – 4,77 (m, 2H), 4,57 – 3,46 (m, 5H), 3,22 (шир. s, 4H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
337		AS	580,14	580,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,63 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 4H), 5,33 – 5,26 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 3,65 – 3,45 (m, 2H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,37 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 0,98 (s, 9H).
338		AR	604,12	604,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,67 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

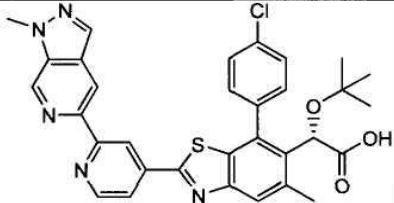
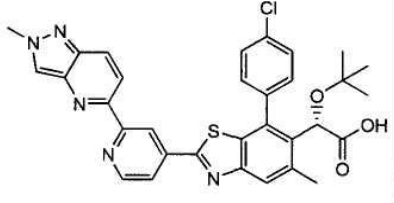
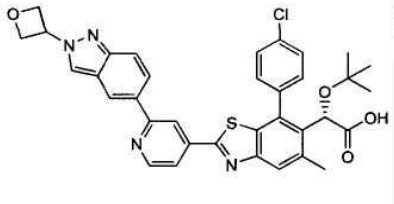
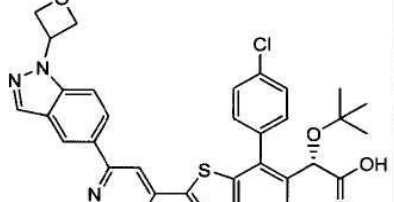
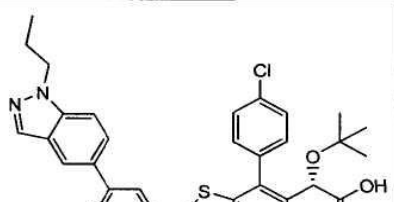
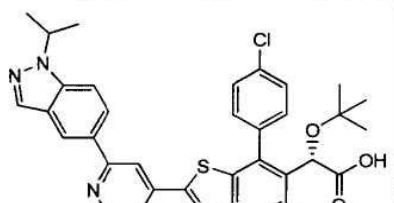
№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
339		AS	592,15	592,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,62 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,11 (шир. s, 3H), 3,46 (m, 5H), 2,77 (шир. s, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 13H).
340		AV	552,08	552,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,90 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,05 (dt, J = 11,5, 3,2 Гц, 2H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 4H), 0,98 (s, 9H).
341		AT	550,07	550,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,90 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 2H), 3,97 – 3,87 (m, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
342		AT	563,11	563,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,97 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,16 (шир. s, 1H), 3,94 (шир. s, 1H), 3,75 (шир. s, 1H), 3,27 – 2,85 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
343		AS	553,07	553,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,52 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,84 – 3,69 (m, 8H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
344		AS	566,11	566,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,62 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,95 (шир. s, 2H), 3,58 (шир. s, 2H), 3,15 (шир. s, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
345		F	604,12	604,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,76 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 5,4, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
346		AT	590,14	590,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,87 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,57 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,65 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).
347		AT	562,08	561,4	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,89 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
348		AQ	590,13	590,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,45 – 8,43 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,94 – 4,86 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 11,6, 4,5 Гц, 2H), 3,69 (td, J = 12,4, 2,1 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,40 – 2,25 (m, 2H), 1,98 (dd, J = 12,6, 4,0 Гц, 2H), 0,98 (s, 9H).
349		J	506,02	506,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 16,2, 8,8 Гц, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
350		F	603,13	603,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,73 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 – 7,57 (m, 6H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,65 (s,

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
					3H), 0,99 (s, 9H).
351		J	534,07	534	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,43 – 8,41 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,50 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,98 (s, 9H).
352		J	548,1	548,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,46 – 8,44 (m, 1H), 8,15 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 2H), 7,65 – 7,55 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,43 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,07 – 1,83 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
353		J	548,1	548,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 2H), 7,64 – 7,56 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 5,01 (hept, J = 6,3 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 0,98 (s, 9H).
354		AU	620,98	621,5	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,10 – 8,05 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 7H), 5,26 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
355		AU	574,09	574	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,92 (s, 2H), 8,16 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,89 – 7,78 (m, 3H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
356		AU	560,06	560	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,74 (s, 2H), 8,14 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,79 – 7,66 (m, 3H), 7,64 – 7,55 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

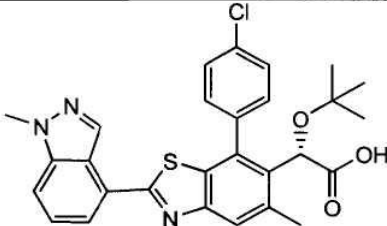
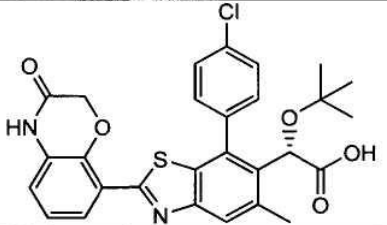
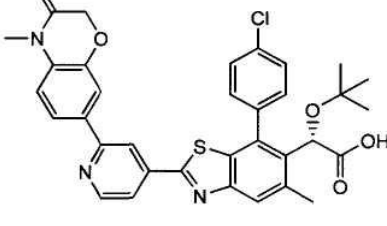
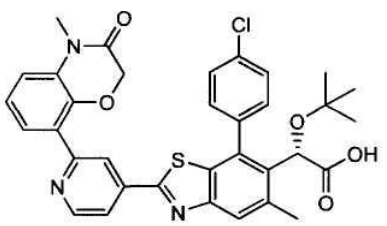
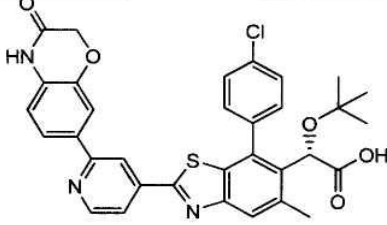
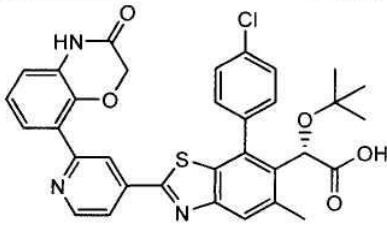
№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ')	¹ Н-ЯМР
357		H	598,11	598,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,90 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,0, 1,7 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,68 – 7,61 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).
358		F	535,15	535,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72-7,55 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 0,98 (s, 9H).
359		F	535,15	535,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,63 (s, J = 2,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72-7,61 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
360		F	604,16	604,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,26-8,24 (m, 1H), 8,14-8,12 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 3H), 5,17 (s, 1H), 9,63-4,91 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,24-2,21 (m, 2H), 0,87 (s, 9H).
361		F	604,16	604,4	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,50 (s, 1H), 8,20-8,08 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,60-7,58 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 3H), 5,17 (s, 1H), 4,84-4,83 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,49-2,41 (m, 4H), 0,87 (s, 9H).
362		F	521,03	521,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 9,80 (s, 1H), 8,43 (d, J = 3 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 5,19 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
363		F	521,03	521,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 9,84 (s, 1H), 8,45 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,753 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).
364		F	521,03	521,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 9,10 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,60-7,58 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
365		F	521,03	521,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,88 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67-7,49 (m, 5H), 5,17 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).
366		F	521,03	521,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,34-8,32 (m, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
367		F	521,03	521,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,37 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
368		P	598,11	598,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 0,923 (S, 1H), 8,71-8,50 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 7,701 (s, 1H), 7,62-7,43 (m, 4J), 5,18 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСТ)	¹ Н-ЯМР
369		P	598,11	598,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 0,916 (s, 1H), 8,72-8,69 (m, 3H), 8,20 (s, 1H), 7,89-7,55 (m, 6H), 5,26 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).
370		P	598,11	598,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,45 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).
371		O	639,16	639,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,61 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,42-8,31 (m, 3H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,72 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 3H), 5,80-5,75 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,09-5,05 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).
372		O	639,16	639,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,67 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 5,96-5,92 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,16-5,06 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).
373		F	625,18	625,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,77 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,04 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,62-7,61 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,99-1,64 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,925 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
374		F	625,18	625,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,74 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,95-7,94 (m, 2H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
					9H).
375		H	597,13	597,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 3H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,52-7,51 (m, 3H), 5,18 (s, 1H), 4,04 (3H), 2,53 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).
376		C	561,09	561,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,69 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 3H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
377		AN	618,23	618,39	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,93 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71-3,48 (m, 6H), 3,13-3,01 (m, 5H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
378		AN	615,22	615,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,96 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,85-7,60 (m, 6H), 6,31 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
379		AN	520,04	520,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ)	¹ Н-ЯМР
380		AO	597,13	597,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,79-8,76 (m, 2H), 8,50-8,48 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,91-7,62 (m, 5H), 6,32 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
381		AM	538,03	538,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,44-8,41 (m, 1H), 8,29 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,57 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
382		AL	615,12	615,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,75-8,56 (m, 3H), 8,34-8,24 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,83-7,58 (m, 5H), 5,09 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).
383		AO	612,14	612,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,74 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15-7,62 (m, 7H), 7,51 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
384		AM	520,04	520,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,98 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78-7,37 (m, 7H), 5,26 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
385		AL	611,15	611,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,85 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,49 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,90-7,51 (m, 6H), 7,15 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 0,89 (s, 9H).
386		AL	611,15	611,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,92 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,77-8,70 (m, 2H), 8,58 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,02-7,61 (m, 6H), 7,24 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,39 (d, J = 0,8 Гц, 3H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
					H), 0,98 (s, 9H).
387		AM	520,04	520,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,70 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66-7,39 (m, 7H), 5,17 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).
388		J	537,03	537,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,75 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 5H), 7,96 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).
389		F	628,14	628,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,71 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
390		F	628,14	628,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,79 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).
391		F	614,11	614,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,69 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
392		F	614,11	614,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,74 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66-7,44 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ)	¹ Н-ЯМР
393		F	628,14	628,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,82 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73-7,71(m, 2H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,008 (s, 9H).
394		F	614,11	614,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,70 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 4H), 7,54-7,53(m, 1H), 7,09(d, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,64(s, 2H), 2,63(s, 3H), 0,97 (s, 9H).
395		H	614,15	614,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,36 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,56-7,50(m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,23(d, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,54(dd, 2H), 3,40 (dd, 2H), 2,97(s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
396		F	615,14	615,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,68 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,69-7,67(m, 1H), 7,61-7,58(m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,36(dd, 2H), 3,75 (dd, 2H), 3,30(s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
397		F	598,15	598,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,57 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,05-8,04 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,68-7,66 (m, 3H), 6,64(d, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,61-3,57(dd, 2H), 3,14-3,10 (dd, 2H), 2,94(s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,04(s, 9H).
398		F	598,15	598,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,77 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,58-7,56(m, 3H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,56-3,53(dd,

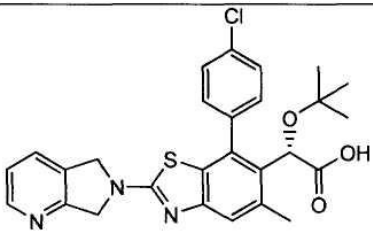
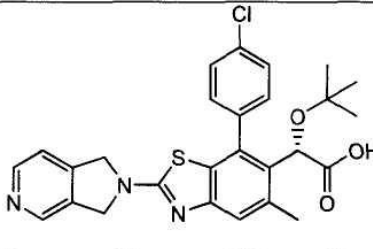
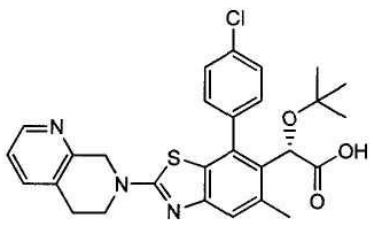
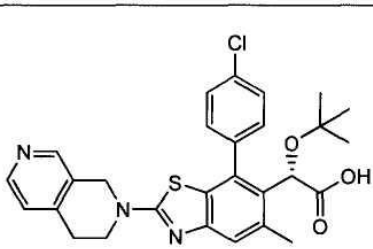
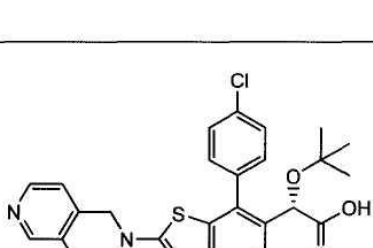
№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
					2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,96(s, 3H), 2,61(s, 3H), 0,96(s, 9H).
399		F	598,15	598,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,65 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,60-7,53(m, 3H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,45-3,44(dd, 2H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,88(s, 3H), 2,60(s, 3H), 0,97(s, 9H).
400		F	614,15	614,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,38 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,51-7,47(m, 3H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,66-6,64 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,14-4,12(dd, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,88(s, 3H), 2,52(s, 3H), 0,88(s, 9H).
401		F	642,16	642,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,67(d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,96-7,94(m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,12(d, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,49-4,472(dd, 2H), 3,66-3,63 (dd, 2H), 3,20(s, 3H), 2,57(s, 3H), 0,96(s, 9H).
402		F	575,08	575,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 9,22 (s, 2H), 8,75-8,74 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,68-7,67(m, 1H), 7,60-7,58 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,08(s, 3H), 2,61(s, 3H), 0,97(s, 9H).
403		F	589,1	589,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 9,22 (s, 2H), 8,77-8,76 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 2,61(s, 3H), 1,45(dd, 3H), 0,97(s, 9H).

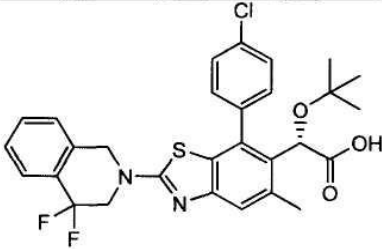
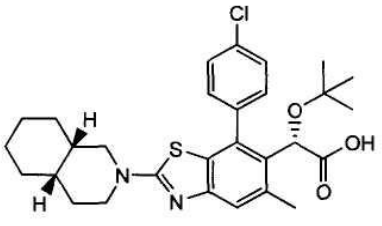
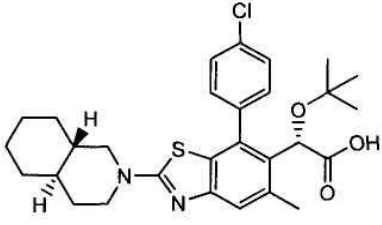
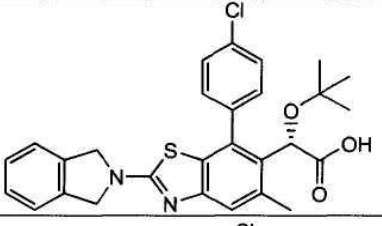
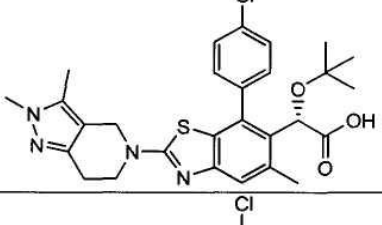
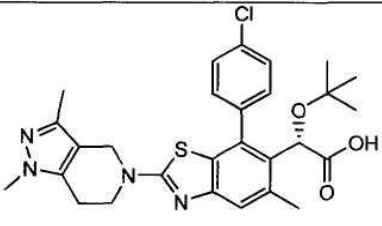
№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
404		F	614,15	614,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,48 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89-7,88 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,13-7,12 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,21-4,19 (dd, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).
405		H	598,11	598,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 9,00 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32-8,30 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).
406		H	598,11	598,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 9,34 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
407		F	598,11	598,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,80 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 7,80-7,99 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,37 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
408		F	589,15	589,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,62 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,98-7,97 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,62-7,609 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,66 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).
409		BG	560,17	560,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, J = 12 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 12 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ)	¹ Н-ЯМР
410		BG	562,19	562,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,41 (s, 1H), 8,14-8,23 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,77 (d, J = 8 Гц, 6H), 0,98 (s, 9H).
411		BG	562,19	562,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,70 (quint, J = 6,8 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 0,97 (s, 9H).
412		AP	604,16	604,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,64 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 8,8, 1,2 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 11,2, 4,0 Гц, 2H), 3,71 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,04 (шир. d, J = 8,4 Гц, 2H), 0,98 (s, 9H).
413		AP	617,2	617,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,48 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,79 (шир. m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (шир. m, 2H), 0,98 (s, 9H).
414		AP	603,17	603,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСТ)	¹ Н-ЯМР
415		BG	520,04	520,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 9,20 (шир. s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
416		BF	611,15	611,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,83 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 6,0, 2,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
417		BF	611,15	611,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,84 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 5,6, 1,6 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 5H), 5,28 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
418		BF	611,15	611,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,81 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,26 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
419		BF	611,15	611,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,84 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
420		F	597,13	597,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,83 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 5,6, 2,0 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

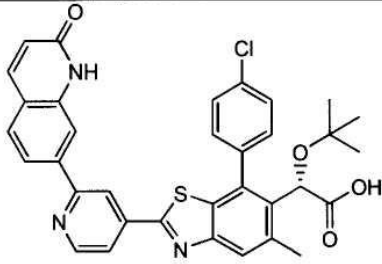
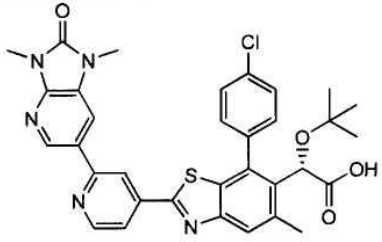
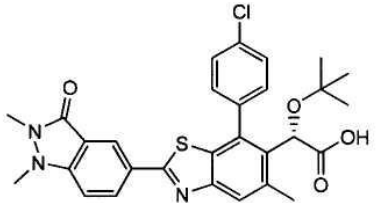
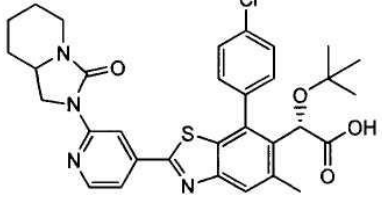
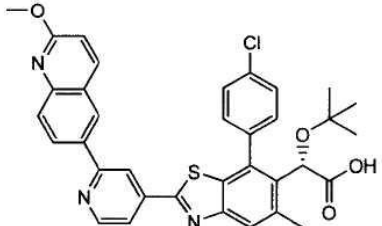
№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ)	¹ Н-ЯМР
421		F	597,13	597,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,87 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 6,0, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 5H), 5,28 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
422		F	597,13	597,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,76 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
427		BA	517,04	517,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,61 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 8,47 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (s, 3H), 5,28 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).
428		BC	598,11	598,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,34 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 7,66 – 7,57 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
429		BA	523,07	523,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,68 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,16 (dt, J = 8,5, 5,0 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 6,2, 3,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 5,27 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
430		AZ	520,04	520,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,93 – 7,76 (m, 3H), 7,69 (dd, J = 6,4, 3,1 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 3,7 Гц, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

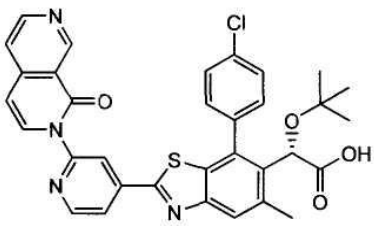
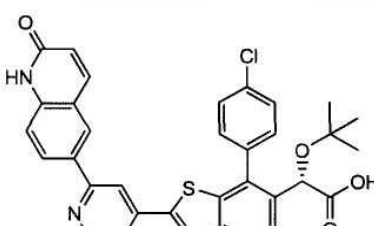
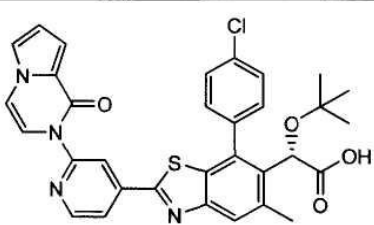
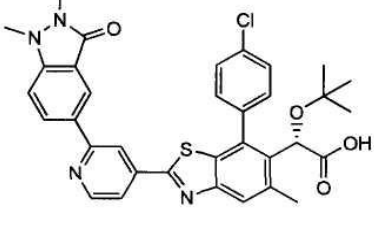
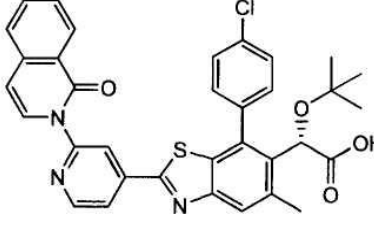
№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ')	¹ Н-ЯМР
431		AX	508,03	508,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,50 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 1H), 7,57 (app. d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,86 (s, 4H), 2,51 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).
432		AX	508,03	508,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,13 – 4,98 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).
433		AX	522,06	522,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,52 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,91 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,12 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).
434		AX	522,06	522,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,25 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).
435		AX	522,06	522,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,17 (dd, J = 14,1, 8,3 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
436		AX	557,05	557,1	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,71 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,3, 6,4 Гц, 1H), 7,59 – 7,32 (m, 7H), 5,16 (s, 1H), 4,89 – 4,83 (m, 2H), 4,30 (td, J = 11,1, 2,6 Гц, 2H), , 2,52 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).
437		AY	527,12	527,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,69 – 7,52 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,11 – 3,94 (m, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 1H), 3,02 – 2,82 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,92 – 1,53 (m, 5H), 1,53 – 1,20 (m, 5H), 1,06 (s, 2H), 0,95 (s, 3H).
438		AY	527,12	527,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,69 – 7,54 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 9,8, 5,1 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,92 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,63 – 3,36 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,11 – 1,83 (m, 3H), 1,78 – 1,24 (m, 9H), 0,95 (s, 9H).
439		AY	507,04	507,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,71 – 7,47 (m, 4H), 7,47 – 7,32 (m, 5H), 5,17 (s, 1H), 5,03 – 4,87 (m, J = 22,4 Гц, 4H), 2,52 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).
440		AX	539,09	539,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,69 – 7,45 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,86 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).
441		AX	539,09	539,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,71 – 7,42 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,87 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
442		AX	526,05	526,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,68 – 7,46 (m, J = 9,3, 2,7 Гц, 4H), 7,41 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,20 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 4,11 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).
443		F	611,15	611,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,76 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 – 8,04 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (dt, J = 18,8, 7,8 Гц, 5H), 5,28 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
444		AW	549,08	549,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,09 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, J = 6,1 Гц, 3H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).
445		AW	549,08	549,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).
446		J	524,03	524,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,35-4,25 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).
447		Y	611,11	611,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,09 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 9,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 6,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

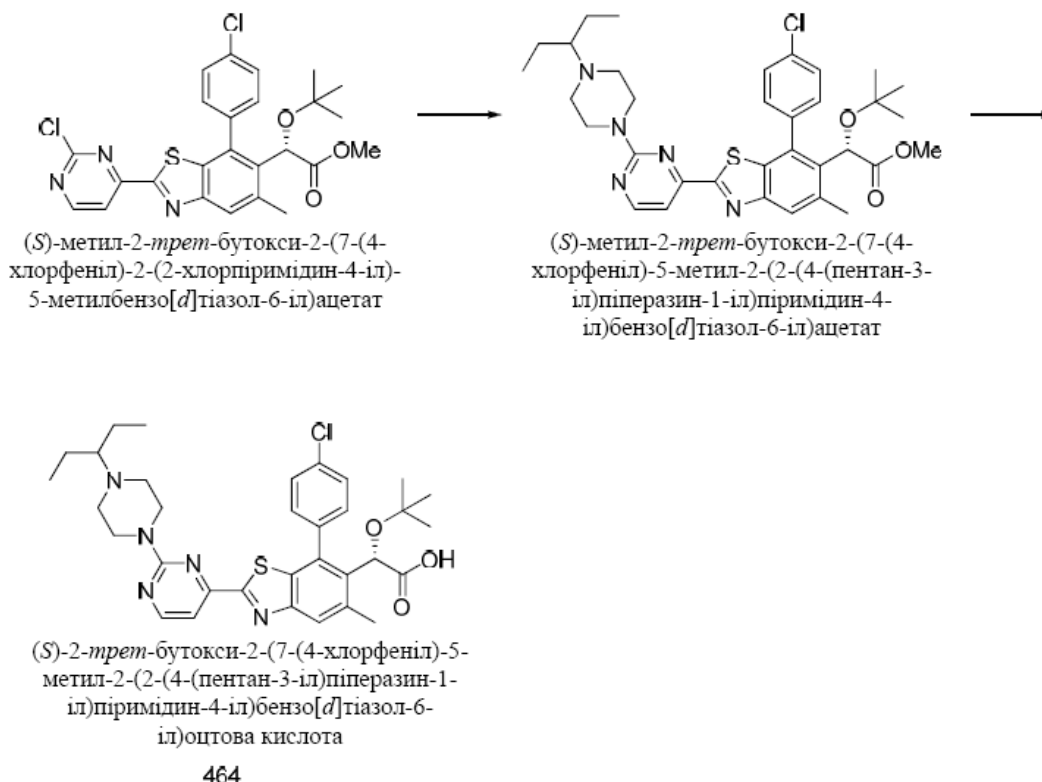
№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
448		AG	624,15	624,4	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,52 – 8,50 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).
449		W	610,12	610,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 2H), 8,55 – 8,52 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 4H), 6,76 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,34 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).
450		AK	534,03	534,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,69 (s, 1H), 9,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 3H), 6,93 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,36 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).
451		AG	624,15	624,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,10 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,13 – 8,09 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).
452		AG	624,15	624,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,03 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 3H), 7,58 – 7,49 (m, 3H), 6,90 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСГ)	¹ Н-ЯМР
453		W	610,12	610,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 4H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 0,94 (s, 9H).
454		W	628,14	628,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,96 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).
455		AJ	550,07	550,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,48 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).
456		Y	605,15	605,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,01 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,51 – 4,45 (m, 1H), 4,04 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,91 – 3,86 (m, 1H), 3,81 – 3,76 (m, 1H), 2,93 – 2,87 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,06 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,01 – 1,96 (m, 1H), 1,78 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 1,55 – 1,38 (m, 3H), 1,01 (s, 9H).
457		W	624,15	624,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,05 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 – 7,20 (m, 3H), 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 6,05 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ)	¹ Н-ЯМР
458		Y	611,11	611,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,83 (шир., s., 1H), 9,67 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,69 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, J = 5,2, 1,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 6,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).
459		W	610,12	610,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,83 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 8,25 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 4H), 6,81 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).
460		Y	599,1	599,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,82 – 7,80 (m, 2H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 3H), 7,37 – 7,33 (m, 3H), 7,13 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,60 – 6,58 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).
461		AA	627,15	627,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,56 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25 – 8,23 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 5,6, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 – 7,58 (m, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 3H), 7,37 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).
462		Y	610,12	610,2	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,49 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 4H), 6,61 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 0,86 (s, 9H).

№ Сполу ки	Структура сполуки	Спосіб	Вихід на MW	РХМС (ЕСІ ⁺)	¹ Н-ЯМР
463		V	613,13	613,3	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,71 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 5,6, 1,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,65 – 7,60 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 180. Одержання (S)-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(пентан-3-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (464).



5

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(пентан-3-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до (S)-метил-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (40,0 мг, 0,077 ммоль) додавали 1-(3-пропіл)-піперазин (60,5 мг, 0,387 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвил., а потім при 40°C впродовж 1 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₄H₄₃ClN₅O₃S: 636,3 (M+H⁺); спостерігали: 636,2 (M+H⁺).

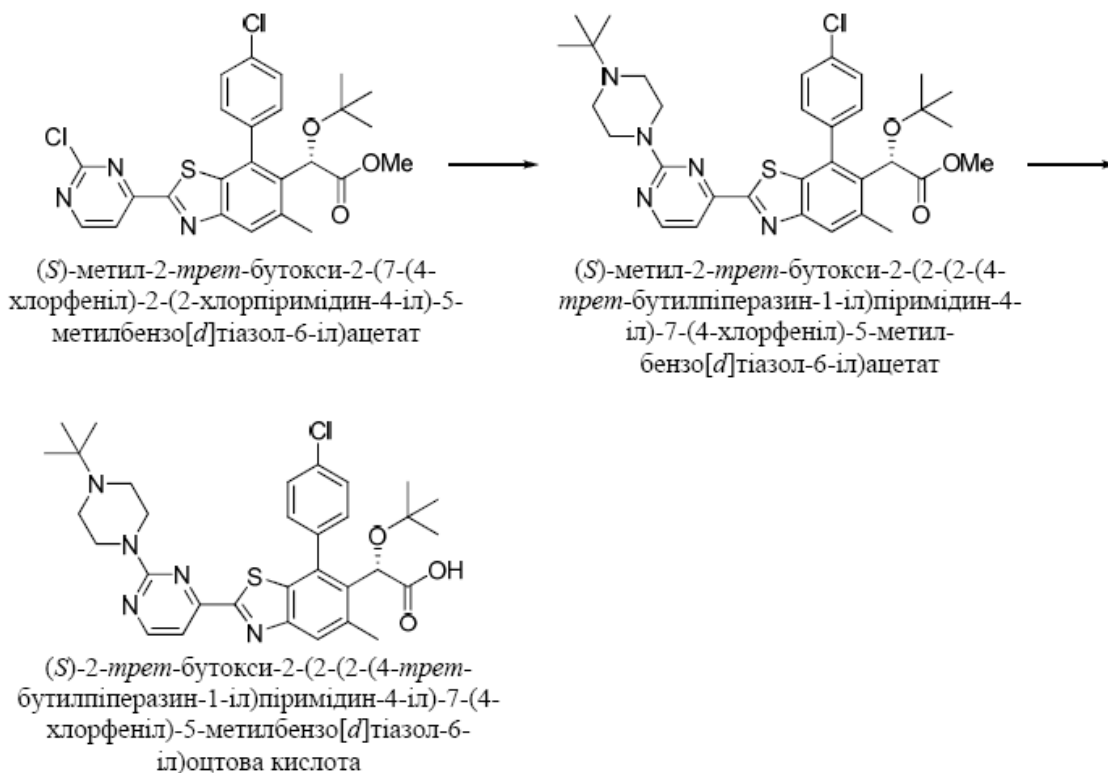
10

Одержання (S)-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(пентан-3-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксн-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(пентан-3-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,4 мл) та метанолі (0,4 мл) додавали NaOH (0,39 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₄₁ClN₅O₃S: 622,3 (M+H⁺); спостерігали: 622,3 (M+H⁺). ¹Н-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,62 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 5,08 – 4,92 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,08

20

(m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Гц, 6H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 181. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(2-(2-(4-трет-бутилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (465).



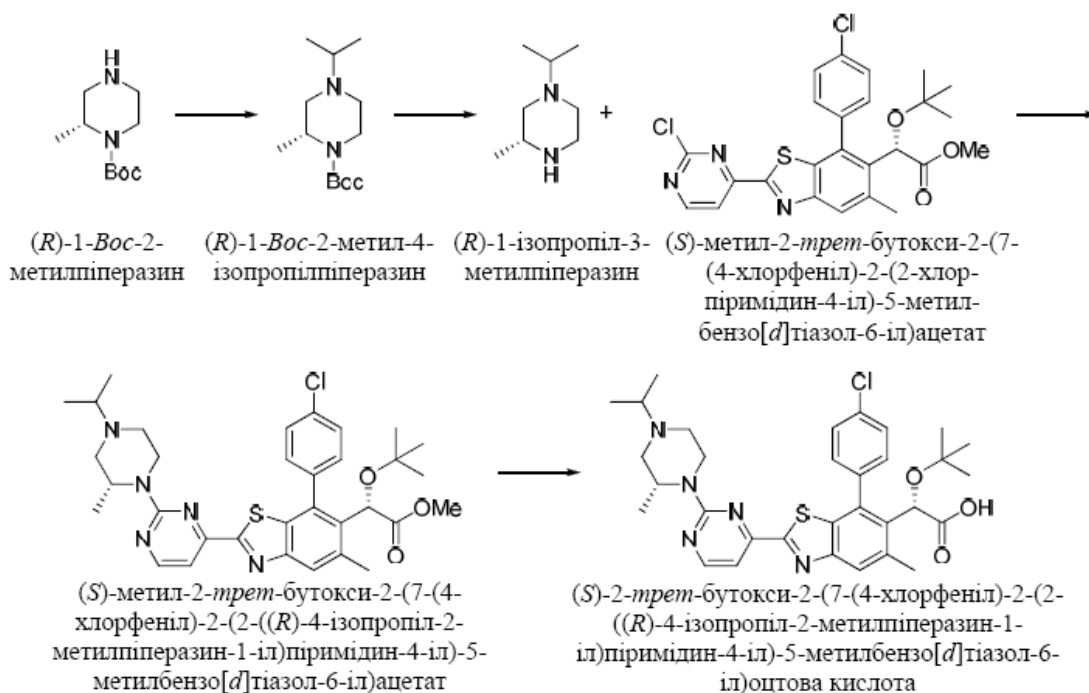
465

- 5 Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(2-(2-(4-трет-бутилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу вносили (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (40,0 мг, 0,077 ммоль) та 1-трет-бутилпіперазин (33,1 мг, 0,232 ммоль). Додавали 1,4-діоксан (1 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ЕІ⁺): розраховано для C₃₃H₄₁ClN₅O₃S: 622,3 (M+H⁺); спостерігали: 622,2 (M+H⁺).

- 10 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(2-(2-(4-трет-бутилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(2-(2-(4-трет-бутилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,4 мл) та метанолі (0,4 мл) додавали NaOH (0,39 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ЕІ⁺): розраховано для C₃₂H₃₉ClN₅O₃S: 608,2 (M+H⁺); спостерігали: 608,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,62 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 – 7,49 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 5,04 (d, J=14,0 Гц, 2H), 3,72 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,26 (d, J=13,8 Гц, 2H), 3,21 – 3,08 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

- 20 Приклад 182. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (466).

25



466

Одержання (R)-1-*Boc*-2-метил-4-ізопропілпіперазину: до (R)-1-*Boc*-2-метилпіперазину (200,0 мг, 0,999 ммоль) та триацетоксиборгідриду натрію (444,5 мг, 2,097 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали ацетон (116 мг, 0,147 мл, 1,997 ммоль) та оцтову кислоту (90,0 мг, 86 мкл, 1,498 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60°C впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили водою та тричі екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$: 243,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 243,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

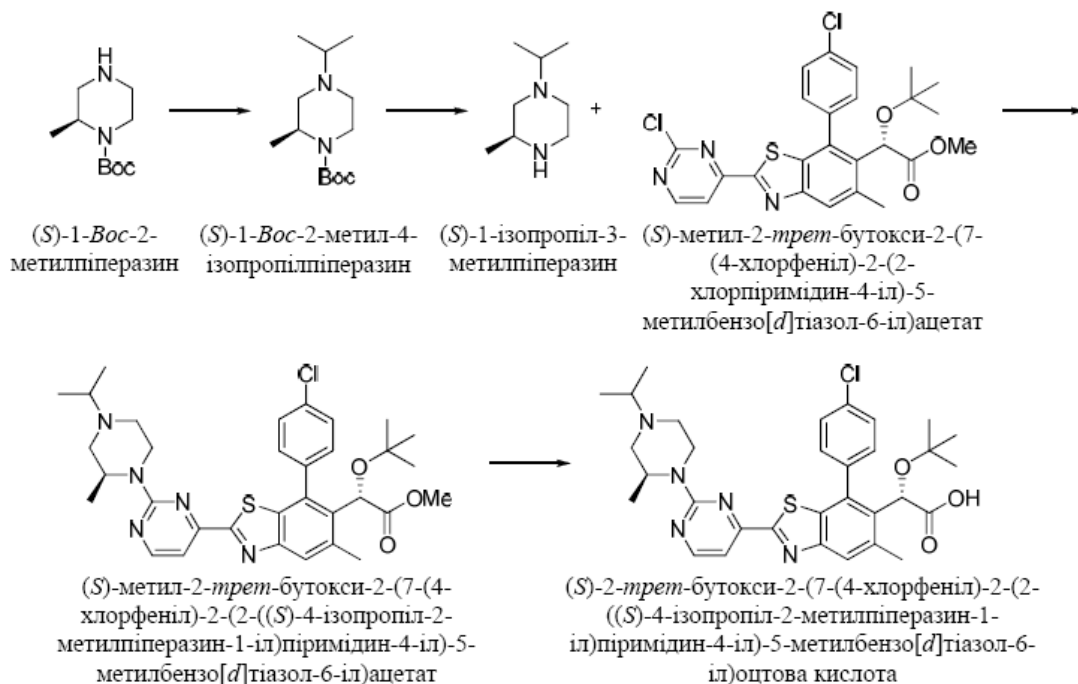
Одержання (R)-1-ізопропіл-3-метилпіперазину: до неочищеного (R)-1-*Boc*-2-метил-4-ізопропілпіперазину у 1,4-діоксані (10 мл) додавали HCl (5 мл 4 М розчину у 1,4-діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 28 год., а потім концентрували. Отриману тверду речовину суспендували у діетиловому ефірі, концентрували та сушили під глибоким вакуумом впродовж 1 дня. Отриману тверду речовину вносили у 2 н. вод. розчин NaOH та розчин тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням продукту у формі вільної основи, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2$: 143,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 143,7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: до (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (40,0 мг, 0,077 ммоль) додавали (R)-1-ізопропіл-3-метилпіперазин (33,1 мг, 0,232 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл) та триетиламіні (15,7 мг, 22 мкл, 0,155 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C впродовж 4 днів, після чого реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 622,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 622,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,4 мл) та метанолі (0,4 мл) додавали NaOH (0,39 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 608,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 608,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,63 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 4H), 5,31 (шир. s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,95 (d, $J=15,0$ Гц, 1H), 3,63 – 3,46 (m, 3H), 3,45 – 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,11 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,45 – 1,32 (m, 9H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 183. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-2-

метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (467).



467

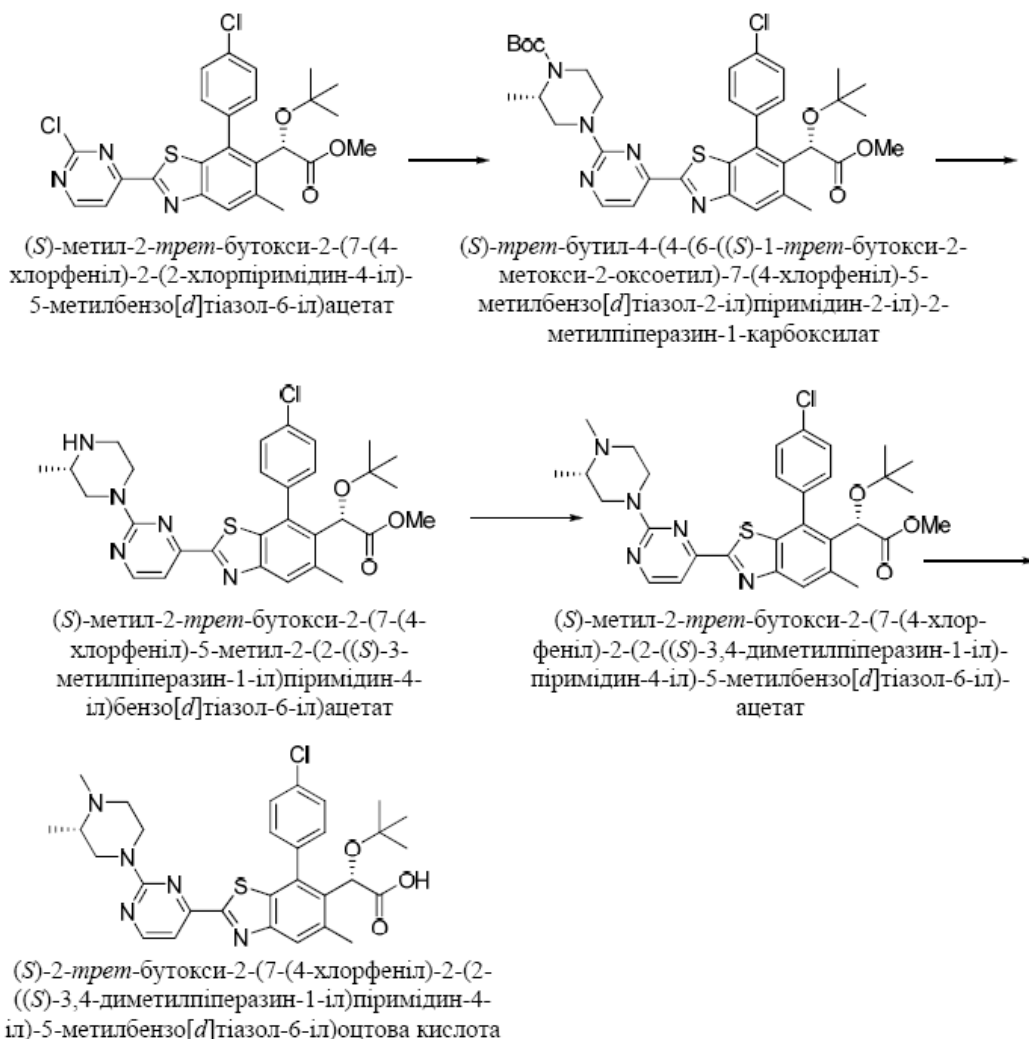
Одержання (S)-1-*Boc*-2-метил-4-ізопропілпіперазину: до (R)-1-*Boc*-2-метилпіперазину (200,0 мг, 0,999 ммоль) та триацетоксидборгідриду натрію (444,5 мг, 2,097 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали ацетон (116 мг, 0,147 мл, 1,997 ммоль) та оцтову кислоту (90,0 мг, 86 мкл, 1,498 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60°C впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили водою та тричі екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$: 243,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 243,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-1-ізопропіл-3-метилпіперазину: до неочищеного (S)-1-*Boc*-2-метил-4-ізопропілпіперазину у 1,4-діоксані (10 мл) додавали HCl (5 мл 4 М розчину у 1,4-діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 28 год., а потім концентрували. Отриману тверду речовину суспендували у діетиловому ефірі, концентрували та сушили під глибоким вакуумом впродовж 1 дня. Отриману тверду речовину вносили в 2 н. вод. розчин NaOH та розчин тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням продукту у формі вільної основи, який застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2$: 143,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 143,7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (40,0 мг, 0,077 ммоль) додавали (S)-1-ізопропіл-3-метилпіперазин (33,1 мг, 0,232 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл) та триетиламіні (15,7 мг, 22 мкл, 0,155 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C впродовж 4 днів, після чого реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 622,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 622,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,4 мл) та метанолі (0,4 мл) додавали NaOH (0,39 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 608,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 608,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,63 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 4H), 5,31 (шир. s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,95 (d, $J=14,6$ Гц, 1H), 3,63 – 3,46 (m, 3H), 3,45 – 3,34 (m, 1H), 3,29 – 3,11 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,46 – 1,37 (m, 9H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 184. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (468).



468

Одержання (S)-трет-бутил-4-(4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піримідин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (80,0 мг, 0,155 ммоль) та (S)-1-Бос-2-метилпіперазину (93,1 мг, 0,465 ммоль) у 1,4-діоксані (2 мл) додавали триетиламін (156,8 мг, 0,19 мл, 1,549 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40°C впродовж 4 год., при кімнатній температурі впродовж ночі, а потім при 40°C впродовж додаткових 7 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 680,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 680,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

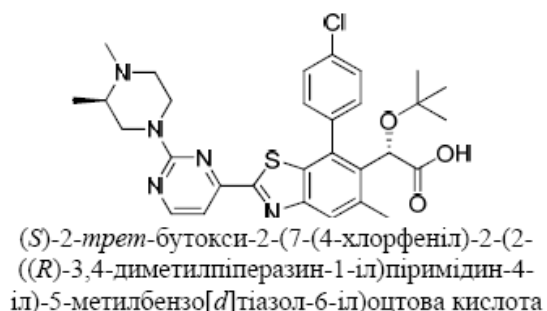
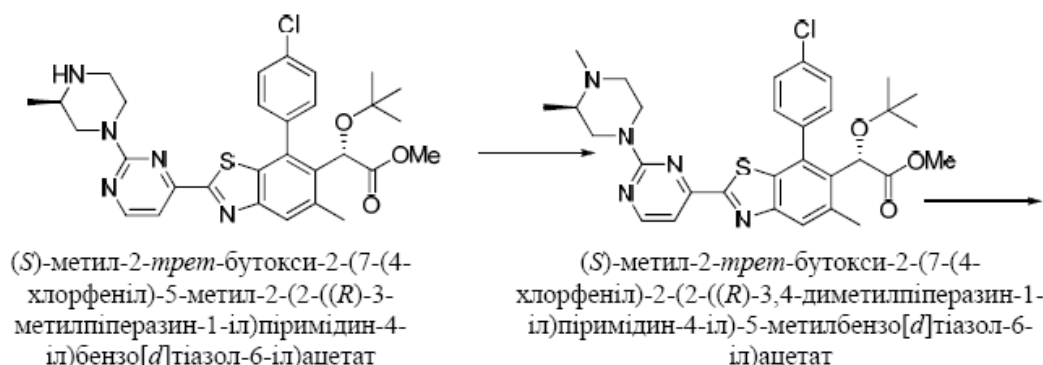
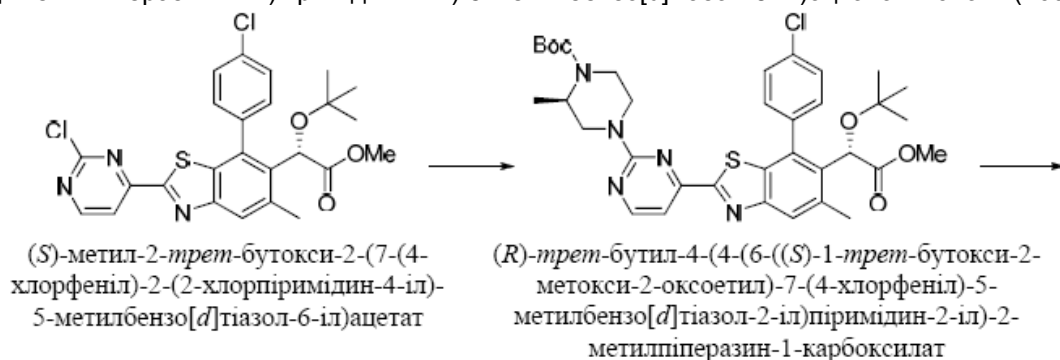
Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до неочищеного (S)-трет-бутил-4-(4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піримідин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату у 1,4-діоксані (1,25 мл) додавали HCl (0,78 мл 4 М розчину у 1,4-діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год., а потім концентрували. Отриману тверду речовину суспендували у діетиловому ефірі, концентрували та сушили під глибоким вакуумом впродовж ночі. Отриману тверду речовину вносили у воду, підлучували 2 н. розчином NaOH та тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксид-

2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)-піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (43,8 мг, 0,075 ммоль) та триацетоксиборгідриду натрію (80,1 мг, 0,377 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали оцтову кислоту (22,7 мг, 21,6 мкл, 0,377 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C, а потім по краплях впродовж 1 хвил. додавали 37 %мас./мас. вод. розчин формальдегіду (9,1 мг, 21,6 мкл, 0,302 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60°C впродовж 2 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 100:5:1 сумішей EtOAc/MeOH/NH₄OH (0-100 %) у EtOAc отримували продукт. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₁H₃₇ClN₅O₃S: 594,2 (M+H⁺); спостерігали: 593,6 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,3 мл) та метанолі (0,3 мл) додавали NaOH (0,30 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₀H₃₅ClN₅O₃S: 580,2 (M+H⁺); спостерігали: 580,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,62 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 3H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,01 – 4,73 (m, 2H), 3,61 (шир. s, 1H), 3,46 – 3,02 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,44 (шир. s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 185. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (469).



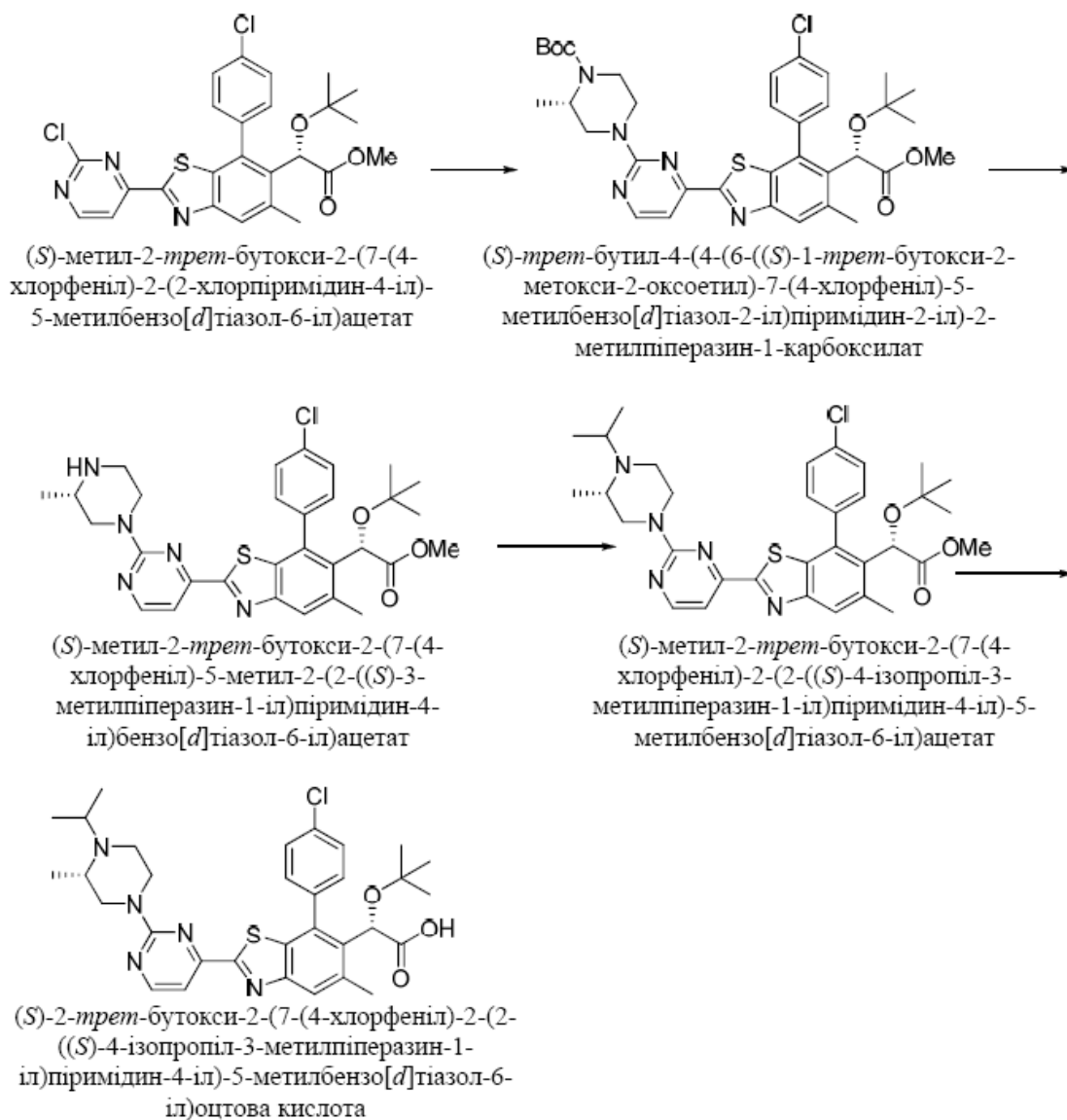
Одержання (R)-трет-бутил-4-(4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піримідин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (80,0 мг, 0,155 ммоль) та (R)-1-Вос-2-метилпіперазину (93,1 мг, 0,465 ммоль) у 1,4-діоксані (2 мл) додавали триетиламін (156,8 мг, 0,19 мл, 1,549 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40°C впродовж 4 год., при кімнатній температурі впродовж ночі, а потім при 40°C впродовж додаткових 7 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 680,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 680,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до неочищеного (R)-трет-бутил-4-(4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піримідин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату у 1,4-діоксані (1,25 мл) додавали HCl (0,78 мл 4 М розчину у 1,4-діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год., а потім концентрували. Отриману тверду речовину суспендували у діетиловому ефірі, концентрували та сушили під глибоким вакуумом впродовж ночі. Отриману тверду речовину вносили у воду, підлужували 2 н. розчином NaOH та тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (45,8 мг, 0,079 ммоль) та триацетоксиборгидриду натрію (83,7 мг, 0,395 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали оцтову кислоту (23,7 мг, 22,6 мкл, 0,395 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C, а потім по краплях впродовж 1 хвил. додавали 37 %мас./мас. вод. розчин формальдегіду (9,48 мг, 23,5 мкл, 0,316 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60°C впродовж 2 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 100:5:1 сумішей EtOAc/MeOH/ NH_4OH (0-100 %) у EtOAc отримували продукт. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 594,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 593,7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,3 мл) та метанолі (0,3 мл) додавали NaOH (0,30 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 580,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,62 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 3H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,07 – 4,70 (m, 2H), 3,61 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,37 – 3,03 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,53 – 1,37 (m, 3H), 0,97 (s, 9H).

Приклад 186. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (470).



470

Одержання (S)-трет-бутил-4-(4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піримідин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (80,0 мг, 0,155 ммоль) та (S)-1-Вос-2-метилпіперазину (93,1 мг, 0,465 ммоль) у 1,4-діоксані (2 мл) додавали триетиламін (156,8 мг, 0,19 мл, 1,549 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40°C впродовж 4 год., при кімнатній температурі впродовж ночі, а потім при 40°C впродовж додаткових 7 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 680,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 680,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

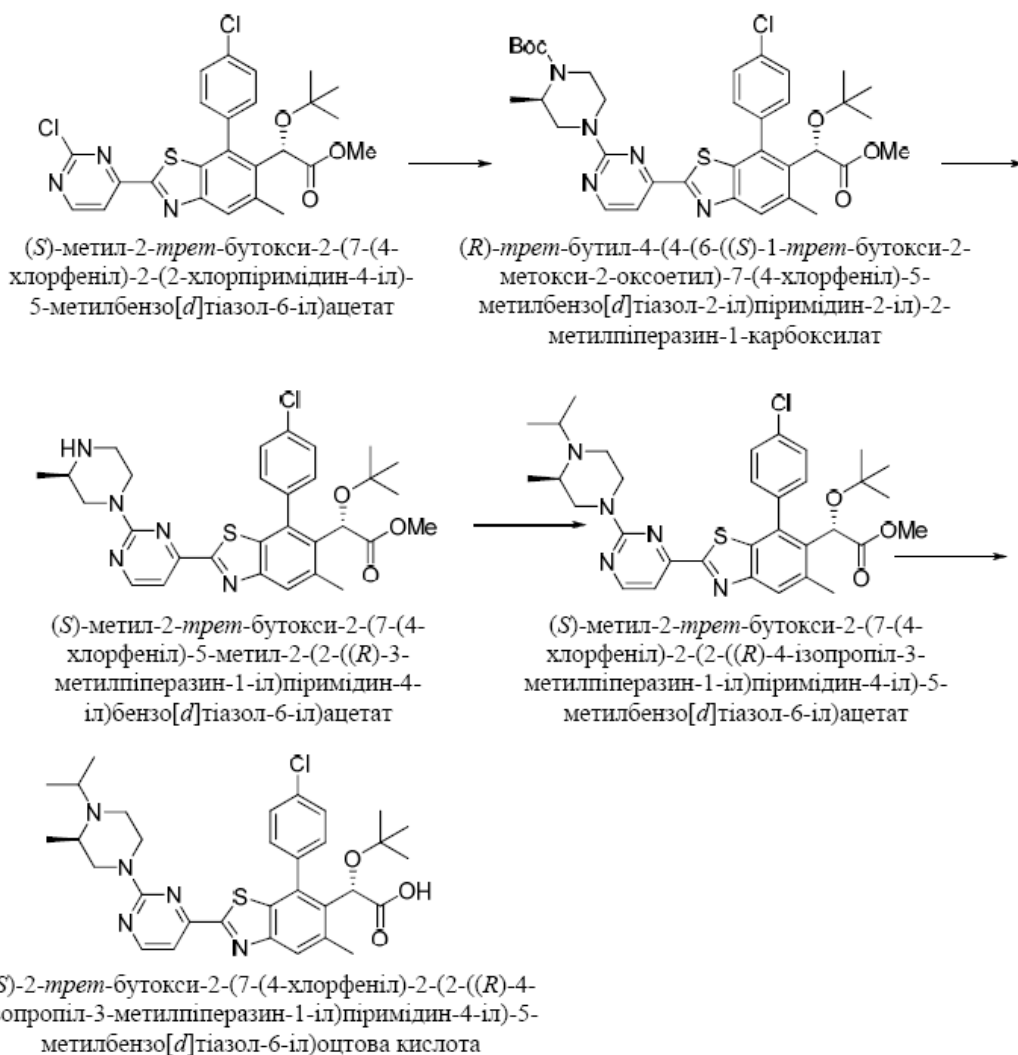
Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до неочищеного (S)-трет-бутил-4-(4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піримідин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату у 1,4-діоксані (1,25 мл) додавали HCl (0,78 мл 4 М розчину у 1,4-діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год., а потім концентрували. Отриману тверду речовину суспендували у діетиловому ефірі, концентрували та сушили під глибоким вакуумом впродовж ночі. Отриману тверду речовину вносили у воду, підлучували 2 н. розчином NaOH та тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-4-ізопропіл-3-

метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (43,8 мг, 0,075 ммоль) та триацетоксиборгидриду натрію (80,1 мг, 0,377 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали оцтову кислоту (22,7 мг, 21,6 мкл, 0,377 ммоль) та ацетон (17,6 мг, 22,2 мкл, 0,302 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60°C впродовж 6,5 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 100:5:1 сумішей EtOAc/MeOH/NH₄OH (0-100 %) у EtOAc отримували продукт. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₃H₄₁ClN₅O₃S: 622,3 (M+H⁺); спостерігали: 622,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,3 мл) та метанолі (0,3 мл) додавали NaOH (0,35 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₂H₃₉ClN₅O₃S: 608,2 (M+H⁺); спостерігали: 608,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,62 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 3H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,03 – 4,75 (m, 2H), 4,11 – 3,93 (m, 1H), 3,70 – 3,05 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 6H), 1,34 – 1,23 (m, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 187. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (471).



471

25

Одержання

(R)-трет-бутил-4-(4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-

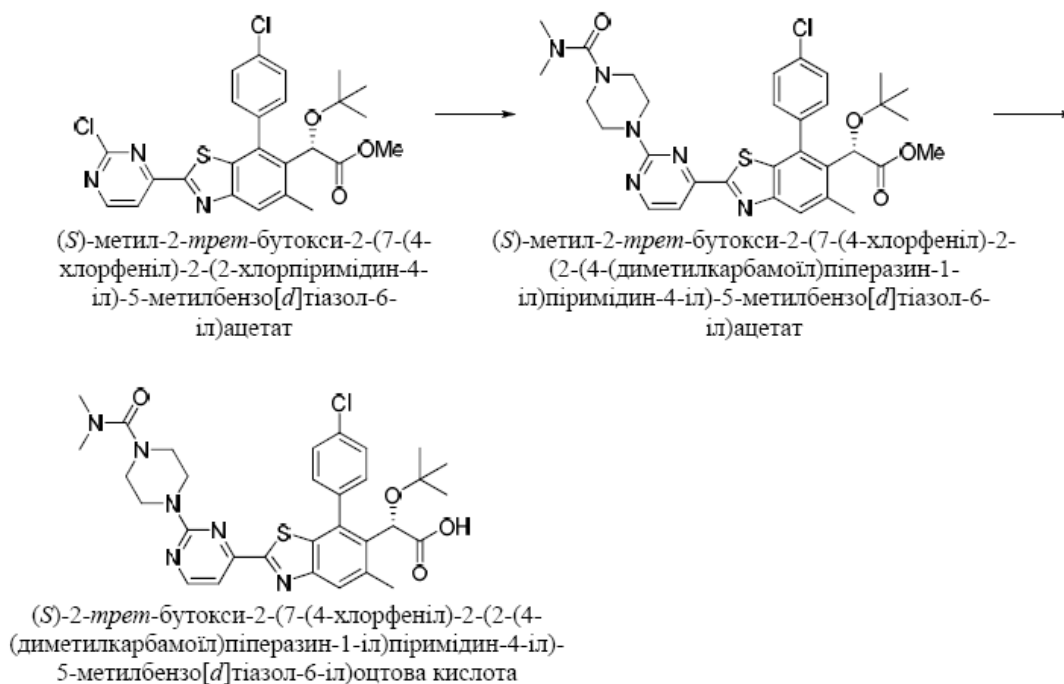
хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піримідин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (80,0 мг, 0,155 ммоль) та (R)-1-Вос-2-метилпіперазину (93,1 мг, 0,465 ммоль) у 1,4-діоксані (2 мл) додавали триетиламін (156,8 мг, 0,19 ммоль, 1,549 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40°C впродовж 4 год., при кімнатній температурі впродовж ночі, а потім при 40°C впродовж додаткових 7 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$: 680,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 680,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до неочищеного (R)-трет-бутил-4-(4-(6-((S)-1-трет-бутоксид-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-іл)піримідин-2-іл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату у 1,4-діоксані (1,25 мл) додавали HCl (0,78 мл 4 М розчину у 1,4-діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год., а потім концентрували. Отриману тверду речовину суспендували у діетиловому ефірі, концентрували та сушили під глибоким вакуумом впродовж ночі. Отриману тверду речовину вносили у воду, підлужували 2 н. розчином NaOH та тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 580,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (45,8 мг, 0,079 ммоль) та триацетоксиборгидриду натрію (83,7 мг, 0,395 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали оцтову кислоту (23,7 мг, 22,6 мкл, 0,395 ммоль) та ацетон (18,3 мг, 23,2 мкл, 0,316 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60°C впродовж 6,5 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 100:5:1 сумішей EtOAc/MeOH/NH₄OH (0-100 %) у EtOAc отримували продукт. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 622,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 622,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,33 мл) та метанолі (0,33 мл) додавали NaOH (0,33 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 608,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 608,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,62 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 3H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,04 – 4,76 (m, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 1H), 3,69 – 3,04 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 6H), 1,34 – 1,23 (m, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 188. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-(диметилкарбамоїл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (472).

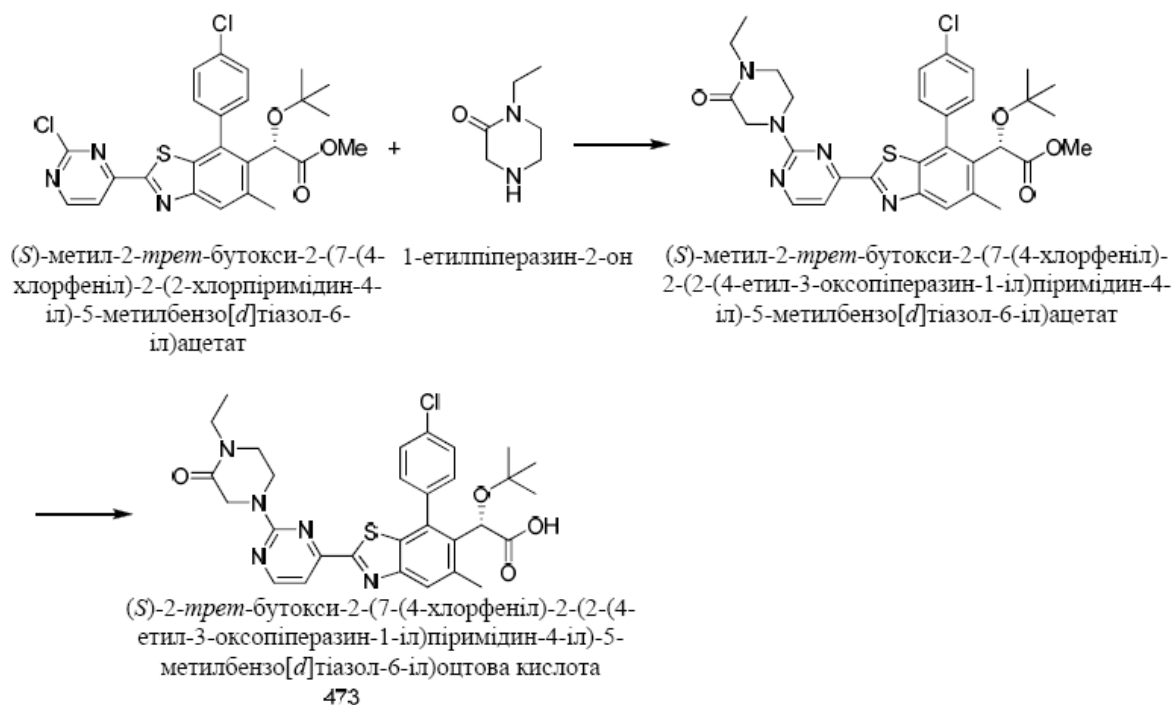


472

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-(диметилкарбамоїл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (30,0 мг, 0,058 ммоль) додавали диметиламід піперазин-1-карбонової кислоти (36,6 мг, 0,232 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 40°C впродовж 4 год., а потім при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 637,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 637,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-(диметилкарбамоїл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-(диметилкарбамоїл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,3 мл) та метанолі (0,3 мл) додавали NaOH (0,29 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 40°C впродовж 4 год., а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 623,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 623,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,95 (шир. s, 1H), 8,60 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,43 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 4H), 3,22 – 3,13 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).

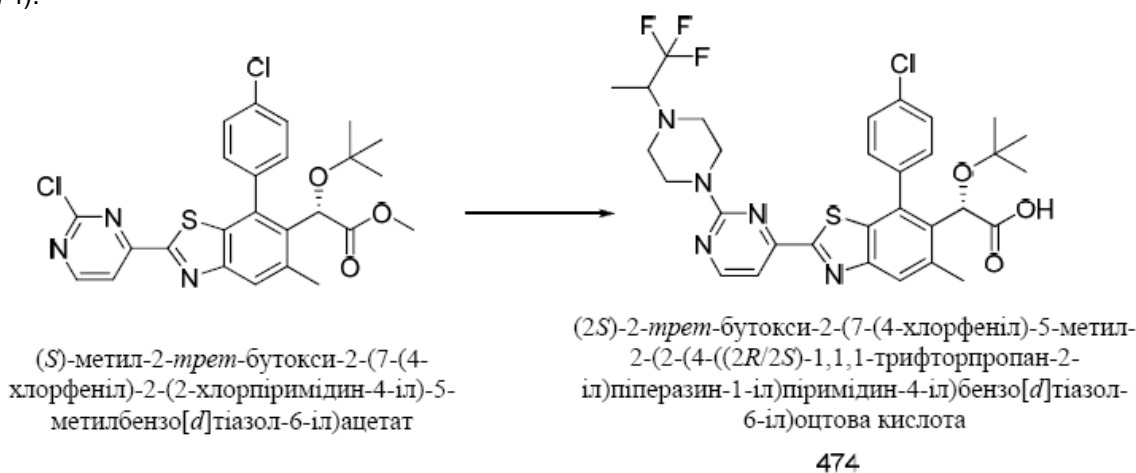
Приклад 189. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етил-3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (473).



Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етил-3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (15,0 мг, 0,029 ммоль) у ДМФА (0,4 мл) додавали 1-етилпіперазин-2-он (7,4 мг, 0,058 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силикагель, 0-100 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 608,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 608,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

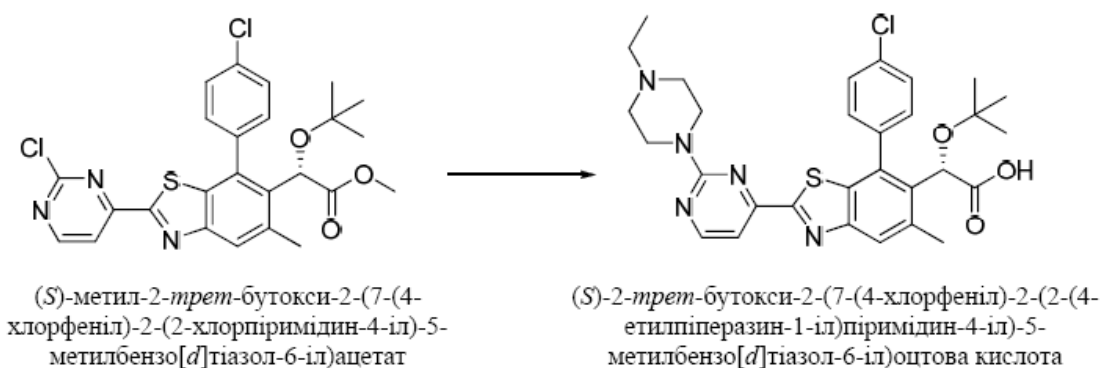
Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етил-3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етил-3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (4,1 мг, 0,007 ммоль) у піридині (0,4 мл) додавали LiI (50 мг, надлишок). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 170 °C впродовж 90 хвил. Суміш концентрували у вакуумі, а потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 0-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 – 7,48 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,07 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,55 – 3,43 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,16 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,97 (s, 9H); РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 594,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 594,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 190. Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-((2R/2S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (474).



Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-((2R/2S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили розчин (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (10 мг), діоксан (500 мкл), H₂O (200 мкл), Et₃N (50 мкл) та 1-((2R/2S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піперазин (30 мг). Реакційну суміш гріли при 60 °С впродовж 1 год. Додавали етанол (абсолютний, 500 мкл) та 5 М вод. розчин NaOH (500 мкл) та реакційну суміш гріли при 60 °С впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) з одержанням титильної сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70-7,51 (m, 5H), 7,43 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,92 – 3,71 (m, 4H), 2,94 – 2,70 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,97 (s, 9H). РХМС (ECl⁺): розраховано для C₃₁H₃₄ClF₃N₅O₃S: 648,2, 650,2 (M+H⁺); спостерігали: 648,2, 650,2 (M+H⁺).

Приклад 191. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (475).

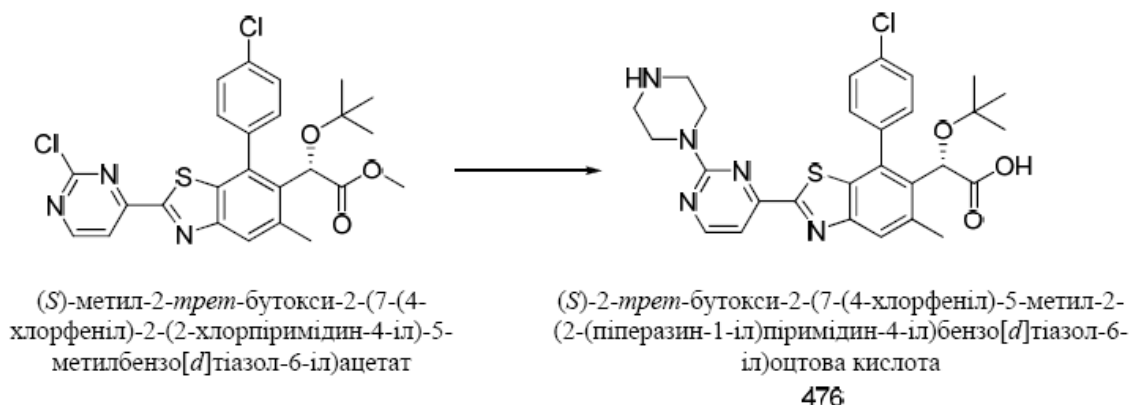


475

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили твердий LiAlH₄ (100 мг). При 23 °С по краплям впродовж 2 хвил. додавали розчин N-ацетилпіперазину (120 мг) у безводному Et₂O (4,0 мл). Колбу поміщали у атмосферу N₂ та перемішували впродовж 30 хвил. Додавали воду (100 мкл) та суміш перемішували впродовж 3 хвил. Додавали 10 М вод. розчин NaOH (50 мкл) та суміш перемішували впродовж 5 хвил. Додавали H₂O (300 мкл), суміш перемішували впродовж 15 хвил. та фільтрували. Фільтрат концентрували та сушили у вакуумі (недовго, оскільки продукт є легколетким) з одержанням N-етилпіперазину, який відразу застосовували у наступній реакції.

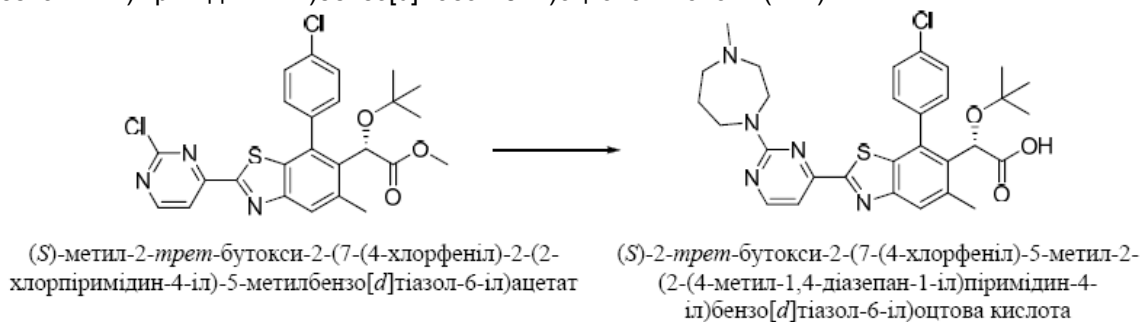
Додавали (S)-Метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (10 мг), діоксан (500 мкл) та H₂O (200 мкл). Реакційну суміш гріли при 90 °С впродовж 1 год. Додавали етанол (абсолютний, 500 мкл) та 5 М вод. розчин NaOH (500 мкл) та реакційну суміш гріли при 90 °С впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) з одержанням титильної сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 – 7,49 (m, 5H), 5,24 (s, 1H), 3,37 – 3,28 (m, 8H), 3,24 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,3 Гц, 2H), 0,97 (s, 9H). РХМС (ECl⁺): розраховано для C₃₀H₃₅ClN₅O₃S: 580,2, 582,2 (M+H⁺); спостерігали: 580,4, 582,2 (M+H⁺).

Приклад 192. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (476).



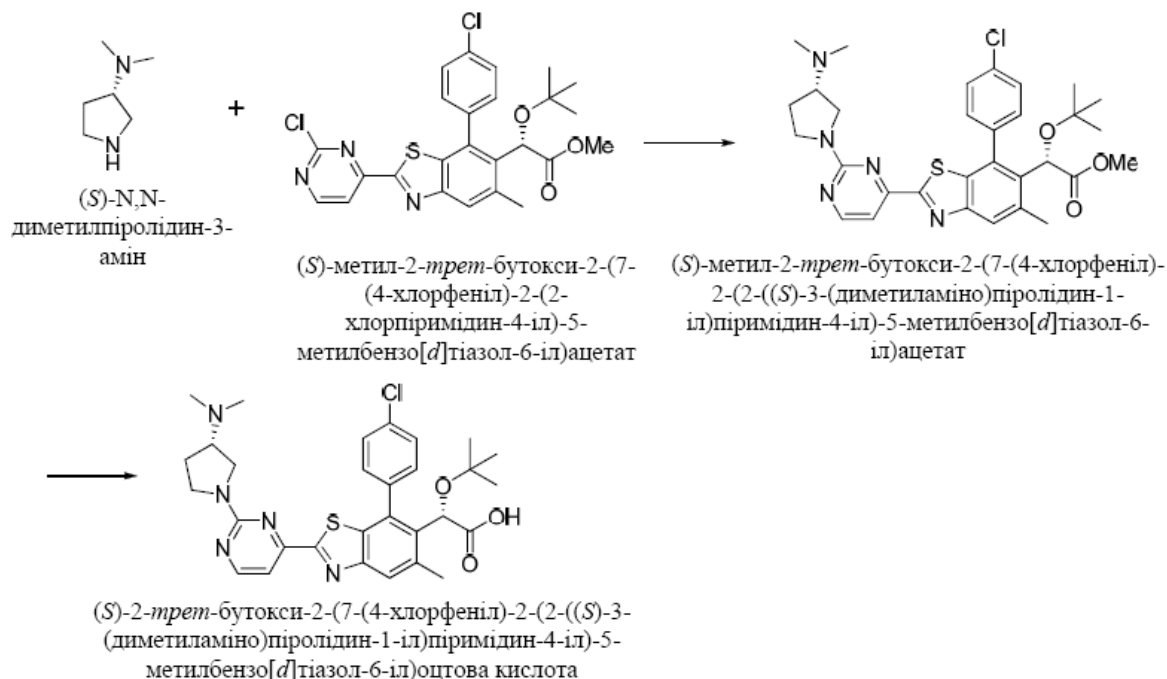
Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили розчин (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (10 мг), діоксан (500 мкл), H₂O (200 мкл), Et₃N (50 мкл) та піперазин (40 мг). Реакційну суміш гріли при 60 °С впродовж 1 год. Додавали етанол (абсолютний, 500 мкл) та 5 М вод. розчин NaOH (500 мкл). Реакційну суміш гріли при 60 °С впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) з одержанням титильної сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 – 7,44 (m, 3H), 7,41 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,92 – 3,69 (m, 4H), 2,85 (dd, J=18,8, 13,9 Гц, 4H), 2,66 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₈H₃₁ClN₅O₃S: 552,2, 554,2 (M+H⁺); спостерігали: 552,2, 552,2 (M+H⁺).

Приклад 193. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (477).



Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили розчин (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (10 мг), діоксан (500 мкл), H₂O (200 мкл), Et₃N (50 мкл) та 1-метил-1,4-діазепан (40 мг). Реакційну суміш гріли при 90 °С впродовж 1 год. Додавали етанол (абсолютний, 500 мкл) та 5 М вод. розчин NaOH (500 мкл). Реакційну суміш гріли при 90 °С впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) з одержанням титильної сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 – 7,47 (m, 5H), 5,24 (s, 1H), 4,67 – 3,39 (m, 6H), 3,39-3,20 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,29-2,10 (m, 2H), 0,97 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₅ClN₅O₃S: 580,2, 582,2 (M+H⁺); спостерігали: 580,4, 582,2 (M+H⁺).

Приклад 194. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-((S)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (478).



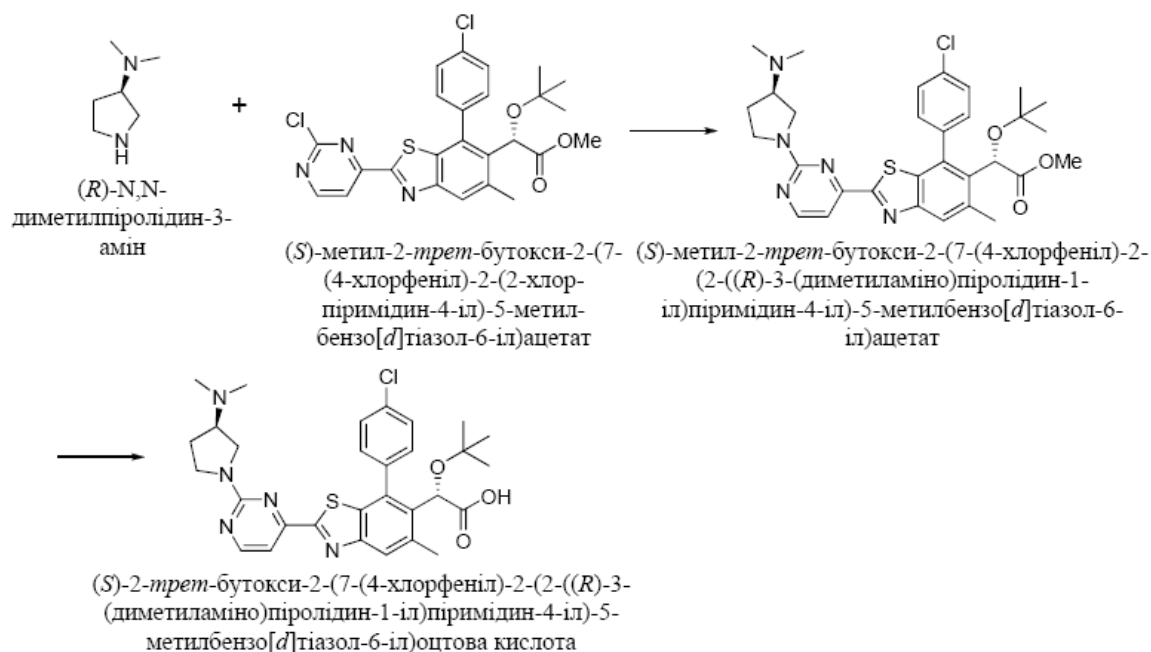
478

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (40 мг, 0,08 ммоль)

у діоксані (1 мл) при кімнатній температурі додавали (S)-N, N-диметилпіролідин-3-амін (89 мг, 0,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж додаткових 30 хвилин, а потім концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₇ClN₅O₃S: 594,2 (M+H⁺); спостерігали: 594,4 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((S)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (46 мг, 0,08 ммоль) у 1:5 суміші ТГФ/MeOH (1,2 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) та суміш перемішували при 40°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,53 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,13 – 3,95 (m, 2H), 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,76 (dd, J=11,4, 5,7 Гц, 1H), 3,60 (dt, J=11,4, 7,9 Гц, 1H), 2,97 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,40 – 2,17 (m, 1H), 0,97 (s, 9H); РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₅ClN₅O₃S: 580,2 (M+H⁺); спостерігали: 580,3 (M+H⁺).

Приклад 195. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (479).

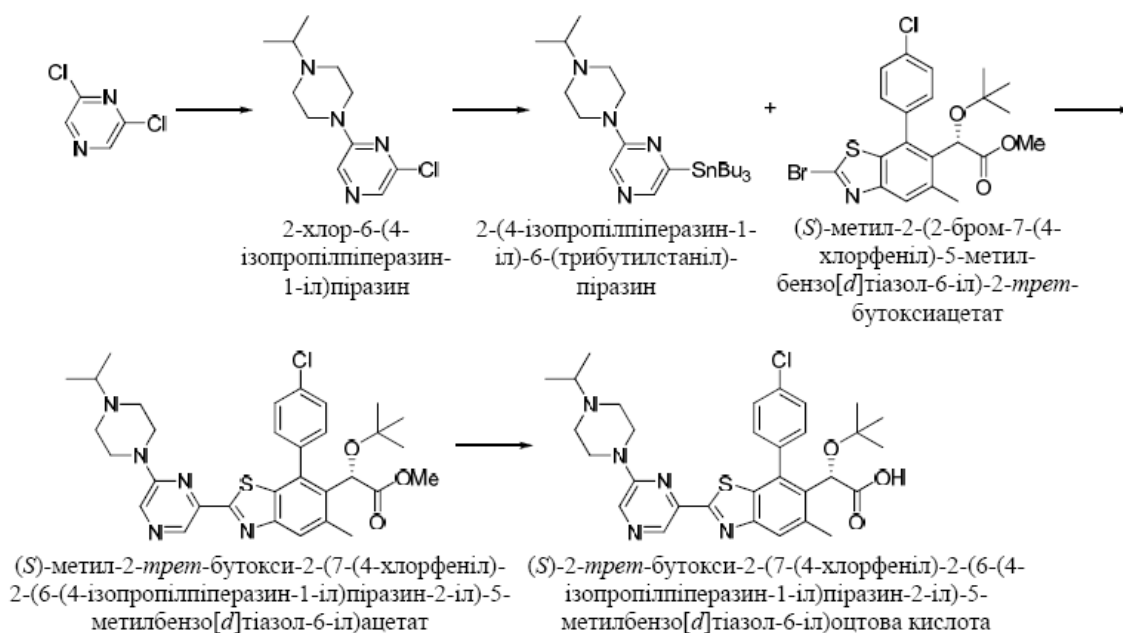


479

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (37 мг, 0,07 ммоль) у діоксані (1 мл) при кімнатній температурі додавали (*R*)-*N,N*-диметилпіролідин-3-амін (89 мг, 0,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж додаткових 30 хвилин, а потім концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₇ClN₅O₃S: 594,2 (M+H⁺); спостерігали: 594,4 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-((R)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (43 мг, 0,07 ммоль) у 1:5 суміші ТГФ/MeOH (1,2 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) та перемішували при 40°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,97 – 3,80 (m, 1H), 3,75 (dd, J=11,1, 5,5 Гц, 1H), 3,58 (dt, J=11,4, 8,0 Гц, 1H), 2,97 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 0,97 (s, 9H); РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₅ClN₅O₃S: 580,2 (M+H⁺); спостерігали: 580,3 (M+H⁺).

Приклад 196. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (480).



480

Одержання 2-хлор-6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піразину: до 2,6-дихлорпіразину (250,0 мг, 1,678 ммоль) у 1,4-діоксані (2 мл) додавали 1-ізопропілпіперазин (0,29 мл, 2,014 ммоль) та триетиламін (0,70 мл, 5,034 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 дня та фільтрували через целіт (1,4-діоксан як елюент), а потім концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 100:5:1 сумішей EtOAc/MeOH/NH₄OH (0-100 %) у EtOAc отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₁H₁₈ClN₄: 241,1 (M+H⁺); спостерігали: 241,2 (M+H⁺).

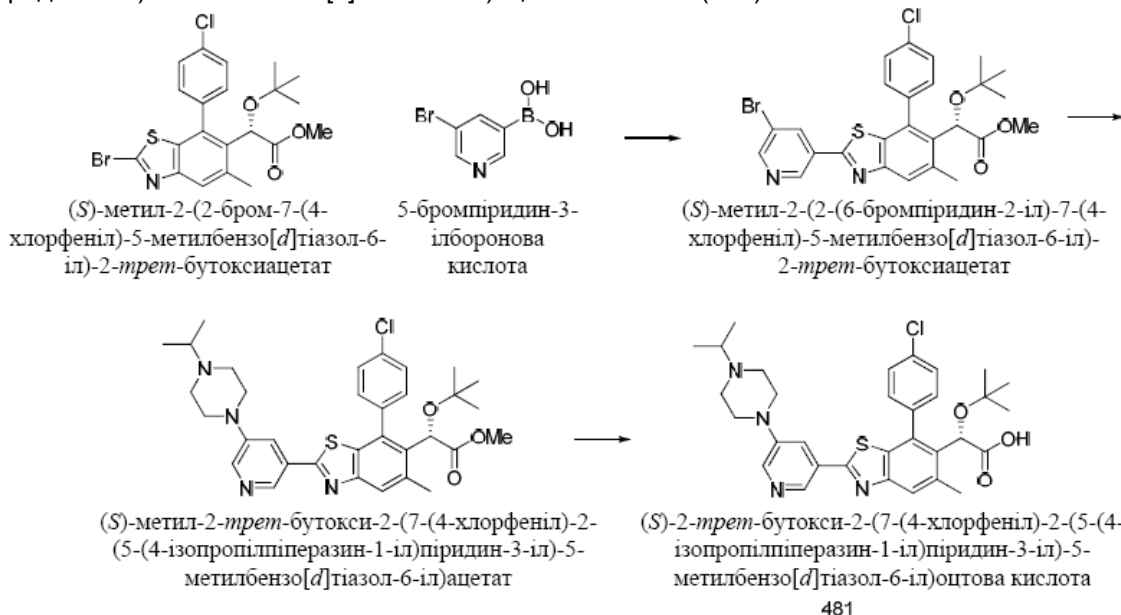
Одержання 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-(трибутилстаніл)піразину: тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (120,0 мг, 0,104 ммоль) та LiCl (132,1 мг, 3,115 ммоль) вносили у колбу для мікрохвильового реактору, колбу вакуумували та тричі продували аргонном. До суміші додавали 2-хлор-6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піразин (250,0 мг, 1,038 ммоль) та гексабутилдіолово (903,7 мг, 0,79 мл, 1,558 ммоль) у толуолі (10 мл). Реакційну суміш гріли при 140°C впродовж 1,5 год., фільтрували через целіт та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 79:20:1 сумішей ДХМ/MeOH/NH₃ (0-100 %) у ДХМ отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₃H₄₄N₄Sn: 497,3 (M+H⁺); спостерігали: 496,6 (M+H⁺).

Одержання (*S*)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: (*S*)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетат (60,0 мг, 0,124 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (21,5 мг, 0,019 ммоль), хлорид літію (15,8 мг, 0,373 ммоль) та йодид міді (І) (7,1 мг, 0,037 ммоль) вносили у колбу для мікрохвильового реактора, колбу вакуумували та тричі продували аргонном. До суміші додавали 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-(трибутилстаніл)піразин (73,9 мг, 0,149 ммоль) у діоксані (1,5 мл) та отриману суміш перемішували при 100°C впродовж 4,5 год. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі із застосуванням 79:20:1 сумішей ДХМ/MeOH/NH₃ (0-100 %) у ДХМ отримували продукт. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₂H₃₉ClN₅O₃S: 608,2 (M+H⁺); спостерігали: 608,3 (M+H⁺).

Одержання (*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до (*S*)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (52,9 мг, 0,087 ммоль) у ТГФ (0,45 мл) та метанолі (0,45 мл) додавали NaOH (0,44 мл 2 н. розчина). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₇ClN₅O₃S: 594,2 (M+H⁺); спостерігали: 594,4 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,63 – 7,48 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,68 (шир. s, 2H), 3,76 – 3,50 (m, 3H), 3,26 (шир. s, 4H), 2,63

(s, 3H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 197. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (481).



5 Одержання (S)-метил-2-(2-(6-бромпіридин-2-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетату: до розчину (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетату (121 мг, 0,25ммоль) та 5-бромпіридин-3-ілборонової кислоти (61 мг, 0,30 ммоль) у 1,4-діоксані (3 мл) додавали розчин карбонату калію (0,50 мл, 2 М водний розчин) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (14 мг, 0,013 ммоль).

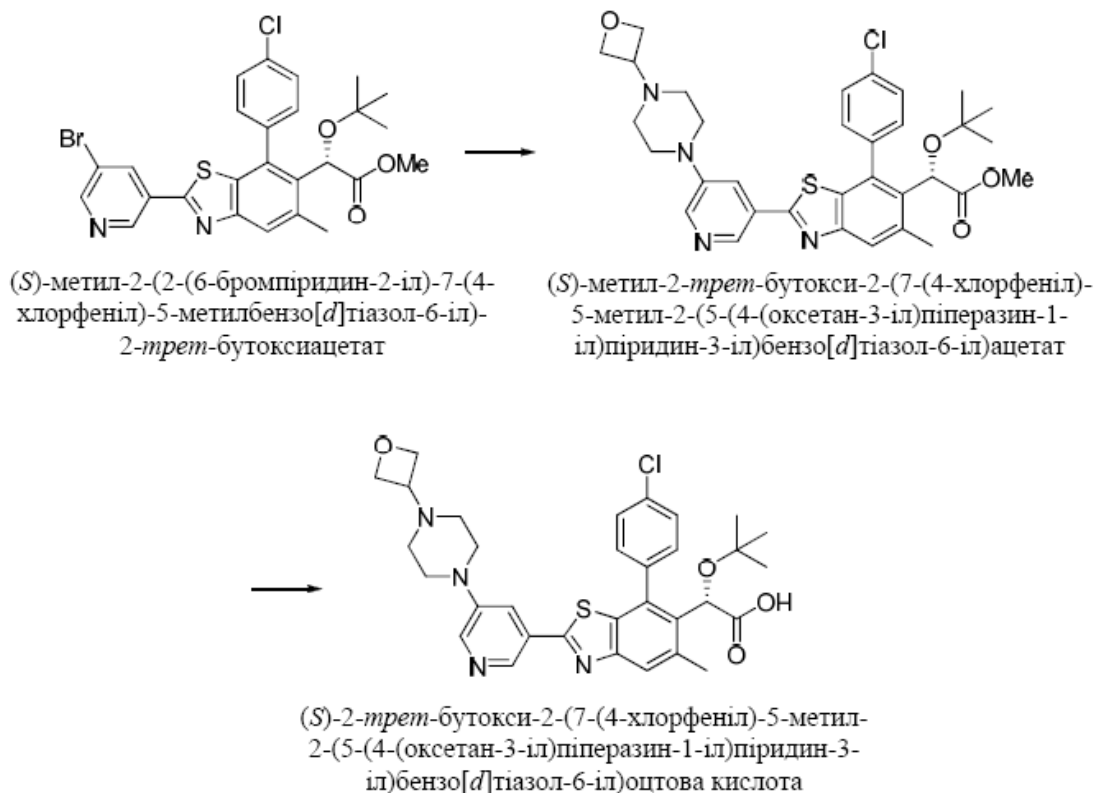
10 Реакційну суміш перемішували при 105 °С впродовж 3 год. Розводили сольовим розчином та EtOAc. Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою CombiFlash (сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₆H₂₅ClBrN₂O₃S: 559,0 (M+H⁺); спостерігали: 559,1 (M+H⁺).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-(2-(6-бромпіридин-2-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетату (54 мг, 0,096 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл) додавали ізопропілпіперазин (16 мг, 0,13 ммоль), карбонат цезію (41 мг, 0,13 ммоль) та прекаталізатор Pd BrettPhos (2 мг, 0,003 ммоль). Реакційну суміш перемішували у герметизованій колбі при 110 °С впродовж 20 год. та застосовували без очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₄₀ClN₄O₃S: 607,2 (M+H⁺); спостерігали: 607,3 (M+H⁺).

20 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до описаної вище реакційної суміші додавали MeOH (2 мл), а потім розчин гідроксиду натрію (0,20 мл, 2 М водний розчин). Суміш перемішували при 60 °С впродовж 4 год., а потім фільтрували та очищали за допомогою

25 обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 2-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (шир. s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,20 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,43 (d, J=7 Гц, 6 H), 0,97 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₂H₃₈ClN₄O₃S: 593,2 (M+H⁺); спостерігали: 593,3 (M+H⁺).

30 Приклад 198. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (482).

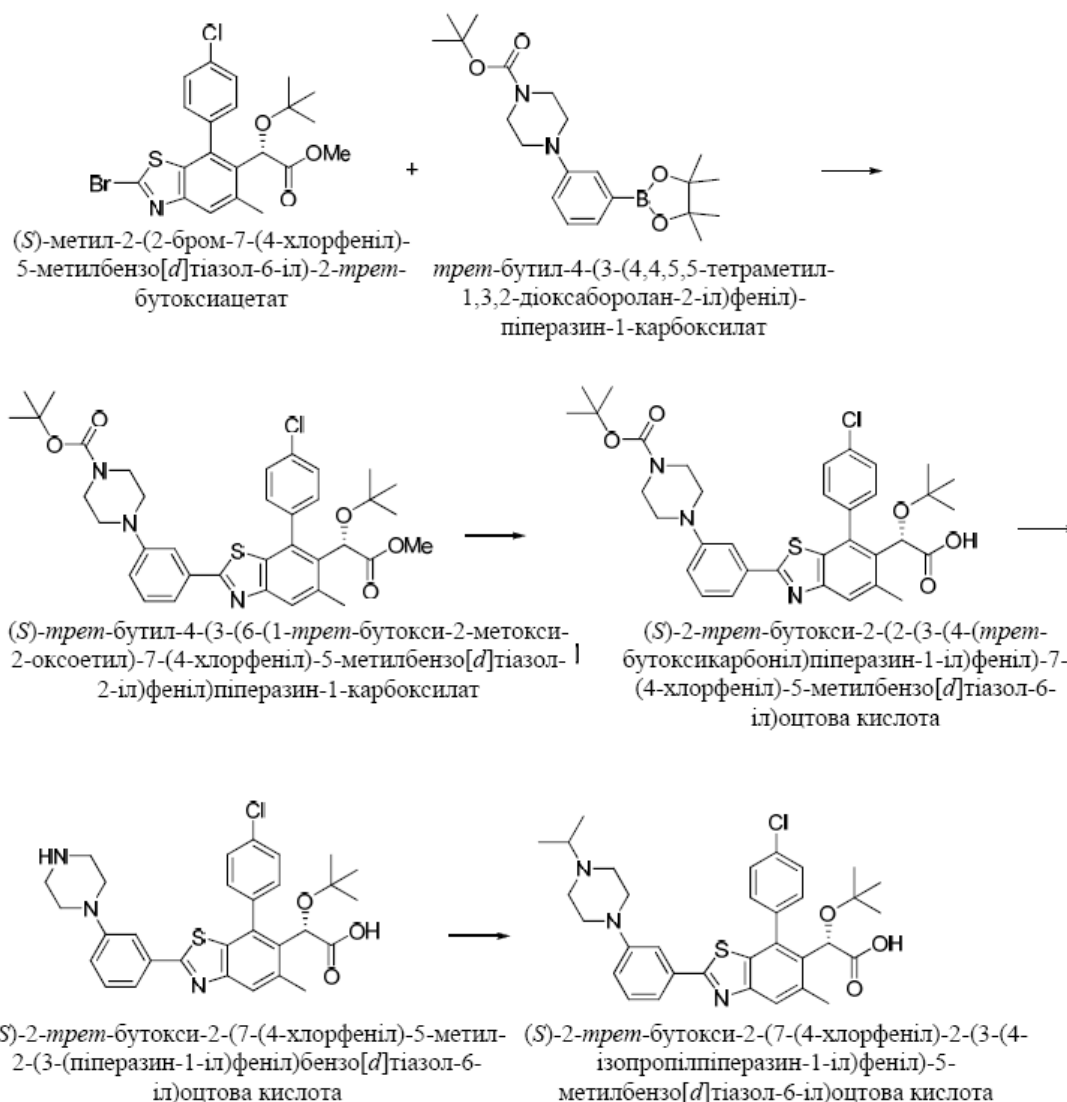


482

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-(2-(6-бромпіридин-2-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіяцетату (54 мг, 0,096 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл) додавали 1-(оксетан-3-іл)піперазин (18 мг, 0,13 ммоль), карбонат цезію (41 мг, 0,13 ммоль) та прекаталізатор Pd BrettPhos (2 мг, 0,003 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С у герметизованій колбі впродовж 20 год. та застосовували без очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 621,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 621,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(5-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до описаної вище реакційної суміші додавали MeOH (2 мл), а потім розчин гідроксиду натрію (0,20 мл, 2 М водний розчин). Суміш перемішували при 60 °С впродовж 4 год., а потім фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 2-100 % сумішами ацетонітрилу у H_2O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 607,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 607,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 199. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (483).



483

Одержання (*S*)-трет-бутил-4-(3-(6-(1-трет-бутоксі-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилату: до розчину (*S*)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (193 мг, 0,40 ммоль) та трет-бутил-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилату (217 мг, 0,56 ммоль) у 1,4-діоксані (3 мл) додавали розчин карбонату калію (0,80 мл, 1,6 ммоль, 2 М водний розчин) та Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 105 °С впродовж 3 год. Суміш розводили сольовим розчином (5 мл) та EtOAc (5 мл). Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували, концентрували у вакуумі та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₆H₄₃ClN₃O₅S: 664,3 (M+H⁺); спостерігали: 664,3 (M+H⁺).

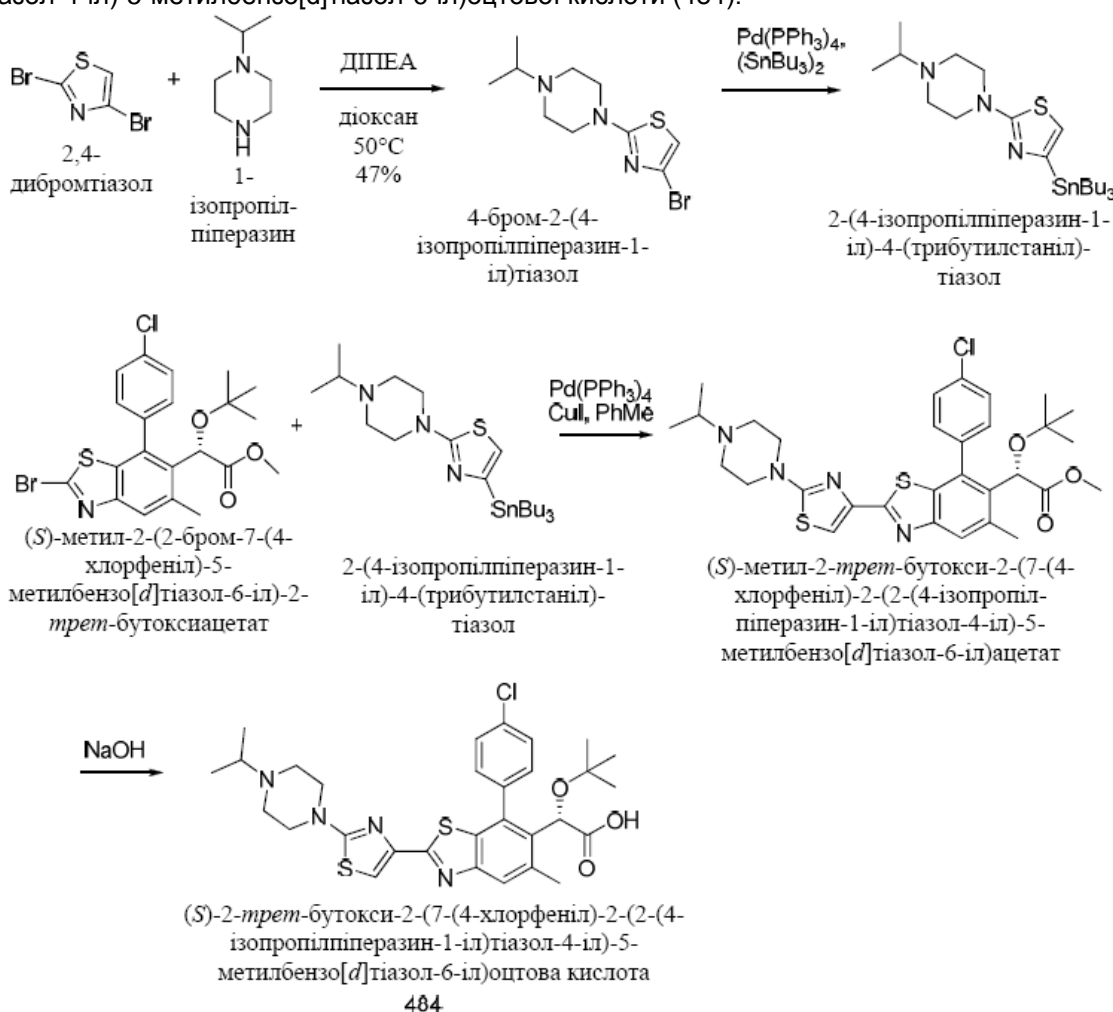
Одержання (*S*)-2-трет-бутоксі-2-(2-(3-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (*S*)-трет-бутил-4-(3-(6-(1-трет-бутоксі-2-метокси-2-оксоетил)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилату (з попередньої реакції) у ТГФ (4 мл) та метанолі (4 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (1,0 мл, 2 ммоль, 2 М водний розчин). Суміш перемішували при 60 °С впродовж 18 год. Додавали насичений розчин NH₄Cl (20 мл) та EtOAc (15 мл). Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували, концентрували у вакуумі та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₅H₄₁ClN₃O₂S: 650,2 (M+H⁺); спостерігали: 650,2 (M+H⁺).

Одержання (*S*)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піперазин-1-іл)феніл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (*S*)-2-трет-бутоксі-2-(2-(3-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)феніл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової

кислоти (з попередньої реакції) у 1,4-діоксані (5 мл) додавали 4 М розчин HCl у 1,4-діоксані (1 мл, 4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт впродовж 6 год. Обережно додавали насичений розчин NaHCO₃ (10 мл). Шари розділяли, органічний шар сушили, фільтрували, концентрували у вакуумі та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₃ClN₃O₃S: 550,2 (M+H⁺); спостерігали: 550,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)феніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(3-(піперазин-1-іл)феніл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (30 мг, 0,055 ммоль) у MeOH (1 мл) додавали ацетон (0,20 мл), оцтову кислоту (0,08 мл) та триацетоксиборгідрид натрію (58 мг, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при кт впродовж 18 год., а потім при 60 °C впродовж 3 год. (реакція не завершилась). Додавали H₂O (1 мл) та суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 2-100 % сумішами ацетонітрилу у H₂O з 0,1 % ТФК, з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,43 (t, J=8 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,12 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,43 (d, J=7 Гц, 6H), 0,97 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₉ClN₃O₃S: 592,2 (M+H⁺); спостерігали: 592,3 (M+H⁺).

Приклад 200. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (484).



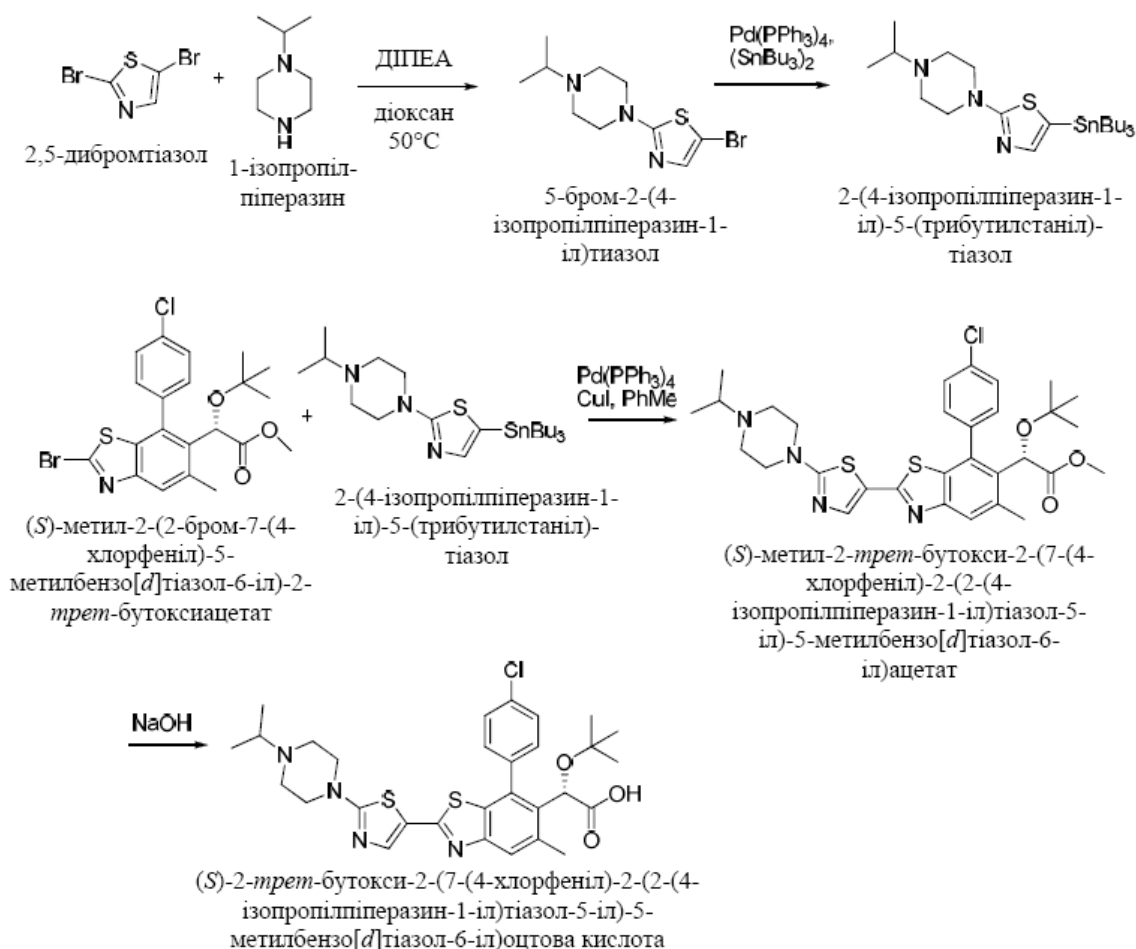
Одержання 4-бром-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазолу: у 50 мл круглодонній колбі 1-ізопропілпіперазин (306 мг, 2,38 ммоль) розчиняли у 4 мл діоксану. Додавали 2,4-дибромтіазол (870 мг, 1,5 екв.) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Дані ТШХ та РХ-МС свідчили про утворення цільового продукту. Додавали ДІПЕА (0,83 мл, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, а потім гріли при 50°C впродовж 5 годин. Реакційну суміш охолоджували та екстрагували етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар концентрували та очищали за допомогою Combiflash з одержанням цільової сполуки. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₀H₁₇BrN₃S: 290,0 (M+H⁺); спостерігали: 290,2 (M+H⁺).

Одержання 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-4-(трибутилстаніл)тіазолу: у 5 мл пробірку для мікрохвильового реактору вносили 4-бром-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол (61 мг, 0,21 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37 мг, 15 %мол.), біс(трибутилполово) (183 мг, 2 екв.) та толуол (1,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 140°C у масляній бані впродовж 1 години. Дані РХ-МС свідчили про утворення цільового продукту. Реакційну суміш розводили етилацетатом, додавали насичений водний розчин NaF та перемішували впродовж 30 хвилин. Екстрагували етилацетатом, органічний шар концентрували та очищали за допомогою Combiflash (0-100 % сумішами етилацетат у гексанах) з одержанням цільової сполуки. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{SSn}$: 502,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 502,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у 5 мл пробірку для мікрохвильового реактору вносили 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-4-(трибутилстаніл)тіазол (33 мг, 0,066 ммоль), (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетат (40 мг, 1,2 екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 мг, 15 %мол.), CuI (5 мг, 30 %мол.) та діоксан (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110°C у масляній бані впродовж 1 години. Реакційну суміш розводили етилацетатом, додавали насичений водний розчин NaF та перемішували впродовж 30 хвилин. Екстрагували етилацетатом, органічний шар концентрували та очищали за допомогою Combiflash (0-100 % сумішами етилацетат у гексанах) з одержанням цільової сполуки. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$: 613,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 613,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-4-іл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (30 мг, 0,04 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/MeOH (1,5 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) та перемішували при 40°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,67 (s, 1 H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,51-3,49 (m, 1 H), 3,33 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,65 Гц, 6H), 0,86 (s, 9H); РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$: 599,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 599,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 201. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (485).



485

Одержання 5-бром-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазолу: у 50 мл круглодонній колбі 1-ізопропілпіперазин (224 мг, 1,74 ммоль) розчиняли у 4 мл діоксану. Додавали 2,5-дибромтіазол (650 мг, 1,5 екв.) та ДІПЕА (670 мг, 3 екв.) та реакційну суміш гріли при 50°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували та екстрагували етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар концентрували та очищали за допомогою Combiflash з одержанням цільової сполуки. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₀H₁₇BrN₃S: 290,0 (M+H⁺); спостерігали: 290,2 (M+H⁺).

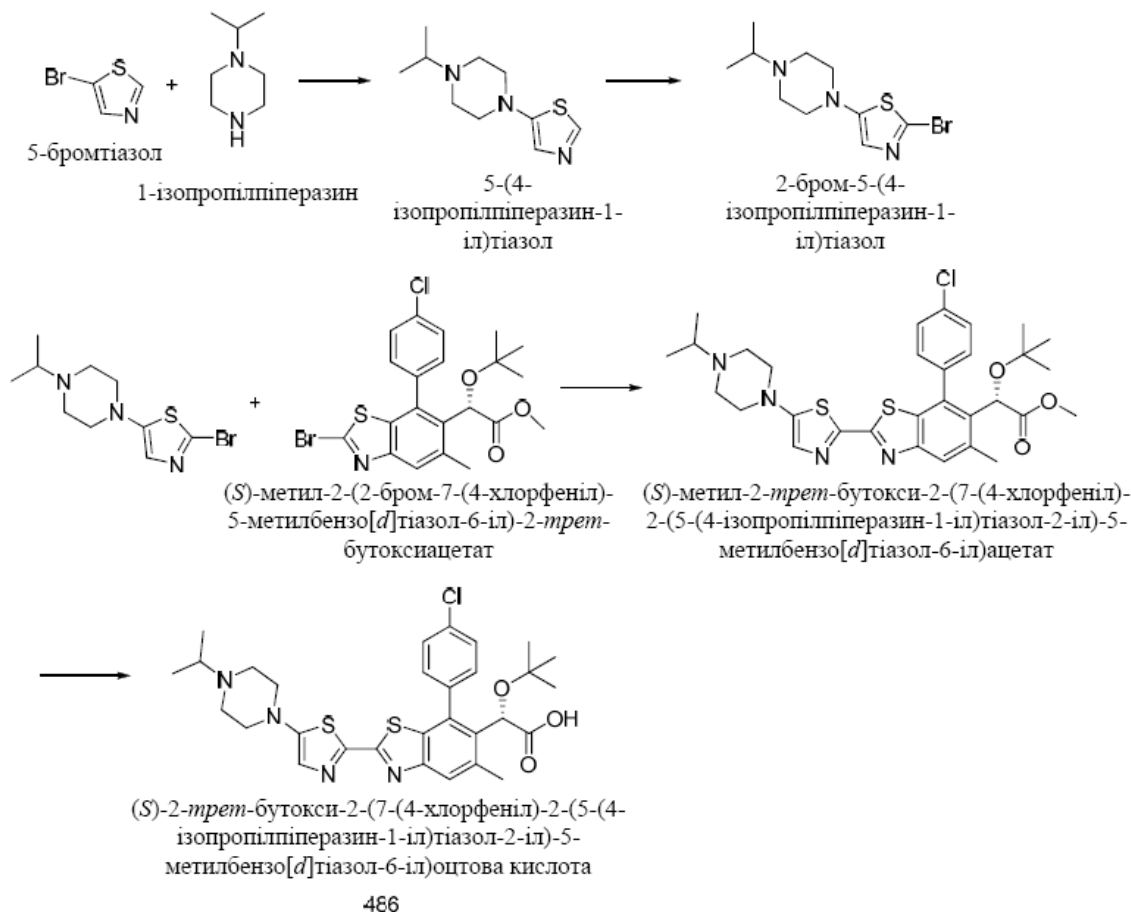
Одержання 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-5-(трибутилстаніл)тіазолу: у 5 мл пробірку для мікрохвильового реактору вносили 5-бром-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол (100 мг, 0,34 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (60 мг, 15 %мол.), біс(трибутилолово) (300 мг, 2 екв.) та толуол (1,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 140°C у масляній бані впродовж 1 години. Дані РХ-МС свідчили про утворення цільового продукту. Реакційну суміш розводили етилацетатом, додавали насичений водний розчин NaF та перемішували впродовж 30 хвилин. Екстрагували етилацетатом, органічний шар концентрували та очищали за допомогою Combiflash (0-100 % сумішами етилацетат у гексанах) з одержанням цільової сполуки. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₂H₄₄N₄SSn: 502,2 (M+H⁺); спостерігали: 502,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)тіазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у 5 мл пробірку для мікрохвильового реактору вносили 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-5-(трибутилстаніл)тіазол (39 мг, 0,078 ммоль), (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (40 мг, 1,1 екв.), Pd(PPh₃)₄ (15 мг, 15 %мол.), CuI (5 мг, 30 %мол.) та діоксан (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110°C у масляній бані впродовж 1 години. Реакційну суміш розводили етилацетатом, додавали насичений водний розчин NaF та перемішували впродовж 30 хвилин. Екстрагували етилацетатом, органічний шар концентрували та очищали за допомогою Combiflash (0-100 % сумішами етилацетат у гексанах) з одержанням цільової сполуки. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₈ClN₄O₃S₂: 613,2 (M+H⁺); спостерігали: 613,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-5-іл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (30

мг, 0,04 ммоль) у 1:1 суміші ТГФ/МеОН (1,5 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) та перемішували при 40°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували AcOH та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,77 (s, 1 H), 7,66 – 7,64 (m, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 3H), 5,21 (s, 1H), 3,65-3,57 (m, 1 H), 3,57 – 3,30 (m, 8H), 2,56 (s, 3H), 1,41 (d, J=6,65 Гц, 6H), 0,95 (s, 9H); РХМС (ECl⁺): розраховано для C₃₀H₃₆ClN₄O₃S₂: 599,2 (M+H⁺); спостерігали: 599,4 (M+H⁺).

Приклад 202. Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (486).



Одержання 5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазолу: у 5 мл пробірку для мікрохвильового реактору, що містить 5-бромтіазол (359 мг, 2,19 ммоль), ізопропілпіперазин (330 мг, 1,1 екв.), біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0) (22 мг, 15 %мол.), цетилтриметиламонійбромід (15 мг, 30 %мол.) та толуол (3 мл) додавали одну краплю 50 % водного розчину KOH. Реакційну суміш гріли при 110°C впродовж 4 годин. Реакційну суміш охолоджували та екстрагували етилацетатом та сольовим розчином. Органічні шари концентрували та очищали за допомогою Combiflash (0-20 % сумішами МеОН/етилацетат) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECl⁺): розраховано для C₁₀H₁₈N₃S: 212,1 (M+H⁺); спостерігали: 212,1 (M+H⁺).

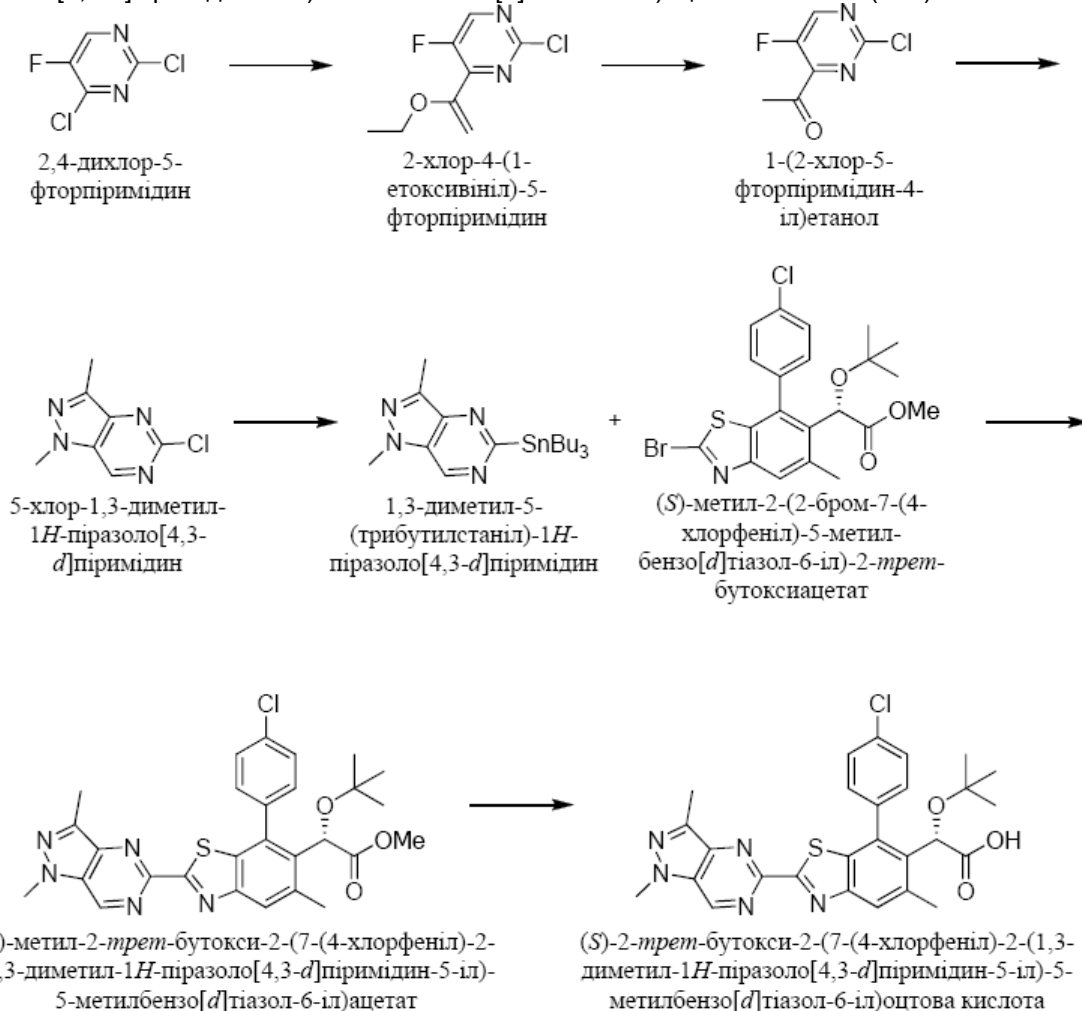
Одержання 2-бром-5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазолу: при -78°C до 5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазолу (28 мг, 0,132 ммоль) у 1 мл ТГФ додавали н-бутиллітій (2,5 н. розчин у гексані, 0,27 мл, 2 екв.). Через 30 хвилин додавали CBr₄ (22 мг, 0,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при -78°C впродовж 2 годин. Реакцію гасили водою. Неочищену реакційну суміш екстрагували EtOAc. Органічні шари концентрували та очищали за допомогою Combiflash (0-20 % сумішами МеОН у EtOAc) з одержанням цільового продукту. РХМС (ECl⁺): розраховано для C₁₀H₁₇BrN₃S: 290,0 (M+H⁺); спостерігали: 290,1 (M+H⁺).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутокси-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: ц 5 мл пробірку для мікрохвильового реактора вносили 2-бром-5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол (12 мг, 0,041 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (7 мг, 15 %мол.), CuI (4 мг, 30 %мол.), (SnBu₃)₂ (48 мг, 2 екв.) та толуол (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110°C у масляній бані. повільно (впродовж 1,5 годин) додавали (S)-метил-2-(2-

бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетат (20 мг, 1,1 екв.) у толуолі (4 мл). Реакційну суміш гріли при 110°C у масляній бані впродовж 2 годин. Неочищену реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂O+0,1 % ТФК) з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₈ClN₄O₃S₂: 613,2 (M+H⁺); спостерігали: 613,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)тіазол-2-іл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у 1:1 суміші ТГФ/МеОН (1,5 мл) додавали 2 М водний розчин NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) та перемішували при 40°C впродовж 2 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували АсОН та фільтрували, а потім очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,77 (s, 1 H), 7,67 – 7,65 (m, 2H), 7,60 – 7,50 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 1 H), 3,60 – 3,36 (m, 8H), 2,59 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,65 Гц, 6H), 0,95 (s, 9H); РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₆ClN₄O₃S₂: 599,2 (M+H⁺); спостерігали: 599,4 (M+H⁺).

Приклад 203. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (487).



487

Одержання 2-хлор-4-(1-етоксивініл)-5-фторпіримідину: до розчину 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (5,2 г, 31,14 ммоль) у ДМФА (60 мл) додавали трибутил-(1-етоксивініл)-станан (12,37 г, 361,2 ммоль), а потім дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (0,438 г, 0,623 ммоль). Суміш гріли при 75 °C впродовж 2 годин, охолоджували до кт та концентрували. Маслянистий залишок розчиняли у діетиловому ефірі, додавали насичений водний розчин фториду калію та

суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Після розведення EtOAc та фільтрування через целіт органічну фазу промивали водою та сольовим розчином та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою CombiFlash (0-10 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClFN}_2\text{O}$: 203,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 203,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,45 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,30 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,71 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 3,96 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,42 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Одержання 1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)етанону: суміш 2-хлор-4-(1-етоксивініл)-5-фторпіримідину (5,23 г, 25,81 ммоль) у 3 н. розчині HCl (100 мл) перемішували при кт впродовж 6 год. Додавали гідроксид калію (50 %) з одержанням мутної суміші (рН залишався менше 1) та мутну суміш екстрагували EtOAc. Додавали ще гідроксиду калію (50 %) та екстрагували EtOAc. Додавали ще гідроксиду калію (50 %) до рН=7 та екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували та очищали за допомогою CombiFlash (0-25 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням цільового продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J=2$ Гц, 1H), 2,71 (2, 3H); ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ -138,26.

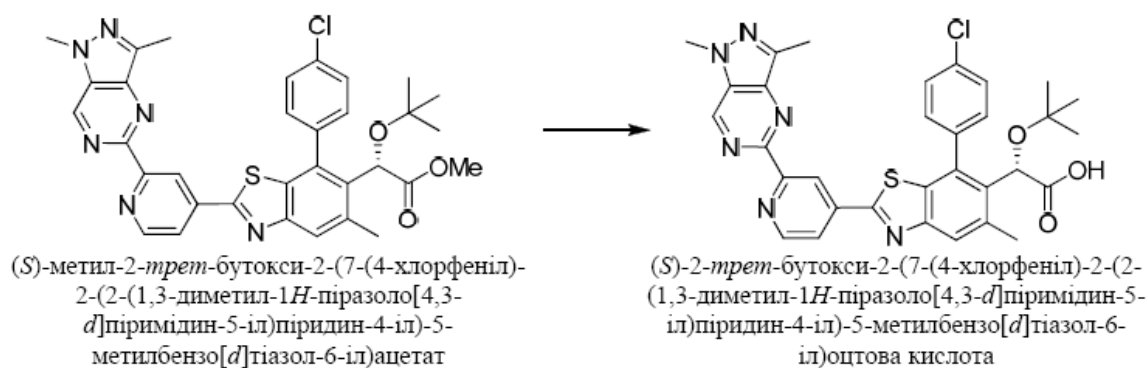
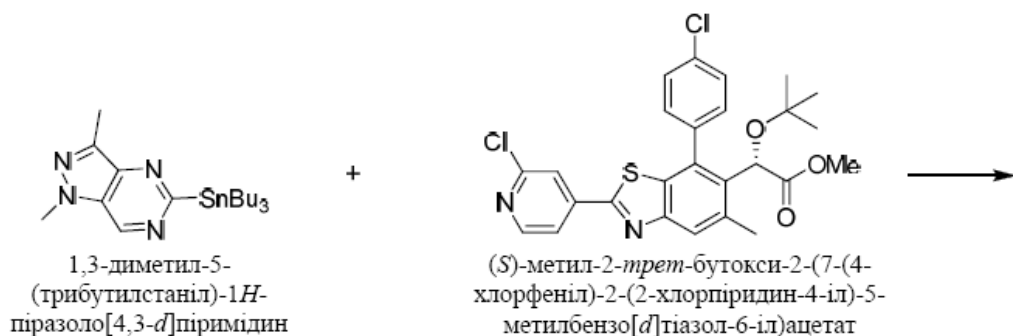
Одержання 5-хлор-1,3-диметил-1H-піразоло[4,3- d]піримідину: розчин 1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)етанону (4,00 г, 22,91 ммоль) та метилгідазину (0,724 мл, 13,75 ммоль) у етиленгліколі гріли при 120 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кт, розводили H_2O та екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднаний органічний шар промивали H_2O (2х) та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою CombiFlash (0-30 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням титульної сполуки. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_4$: 183,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 183,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Одержання 1,3-диметил-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[4,3- d]піримідину: 5-хлор-1,3-диметил-1H-піразоло[4,3- d]піримідин (0,193 г, 1,057 ммоль) розчиняли у толуолі (5 мл) та додавали гексабутилдіолово (0,688 мл, 1,374 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,122 г, 0,106 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 170 °C впродовж 2 год. з одержанням чорної суміші, охолоджували до кт, концентрували до ~2 мл та очищали за допомогою CombiFlash (0-30 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням титульної сполуки. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{Sn}$: 439,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 438,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,03 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,42-1,09 (m, 12H), 0,89 (q, $J=7,9$, 7,3 Гц, 9H).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піразоло[4,3- d]піримідин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетату (0,055 г, 0,107 ммоль), 1,3-диметил-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[4,3- d]піримідину (0,058 мг, 0,133 ммоль), йодиду міді (I) (6 мг, 0,032 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (11 мг, 0,012 ммоль) у діоксані (1 мл) гріли при 90 °C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кт, фільтрували через шприцевий фільтр та очищали за допомогою CombiFlash (0-70 % сумішами EtOAc/гексани) з одержанням титульного продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 550,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 550,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 – 7,53 (m, 4H), 5,30 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піразоло[4,3- d]піримідин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(1,3-диметил-1H-піразоло[4,3- d]піримідин-5-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (38 мг, 0,07 ммоль) та 5 М гідроксиду натрію (0,28 мл, 1,4 ммоль) у ТГФ (2 мл) та MeOH (0,5 мл) перемішували при 50 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кт, додавали оцтову кислоту (88 мкл) та ДМФА (0,3 мл), реакційну суміш концентрували до ~0,3 мл, фільтрували, очищали за допомогою Gilson BEPX (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 536,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 536,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,29 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (шир. s, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,63 (s, 6H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 204. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піразоло[4,3- d]піримідин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (488).

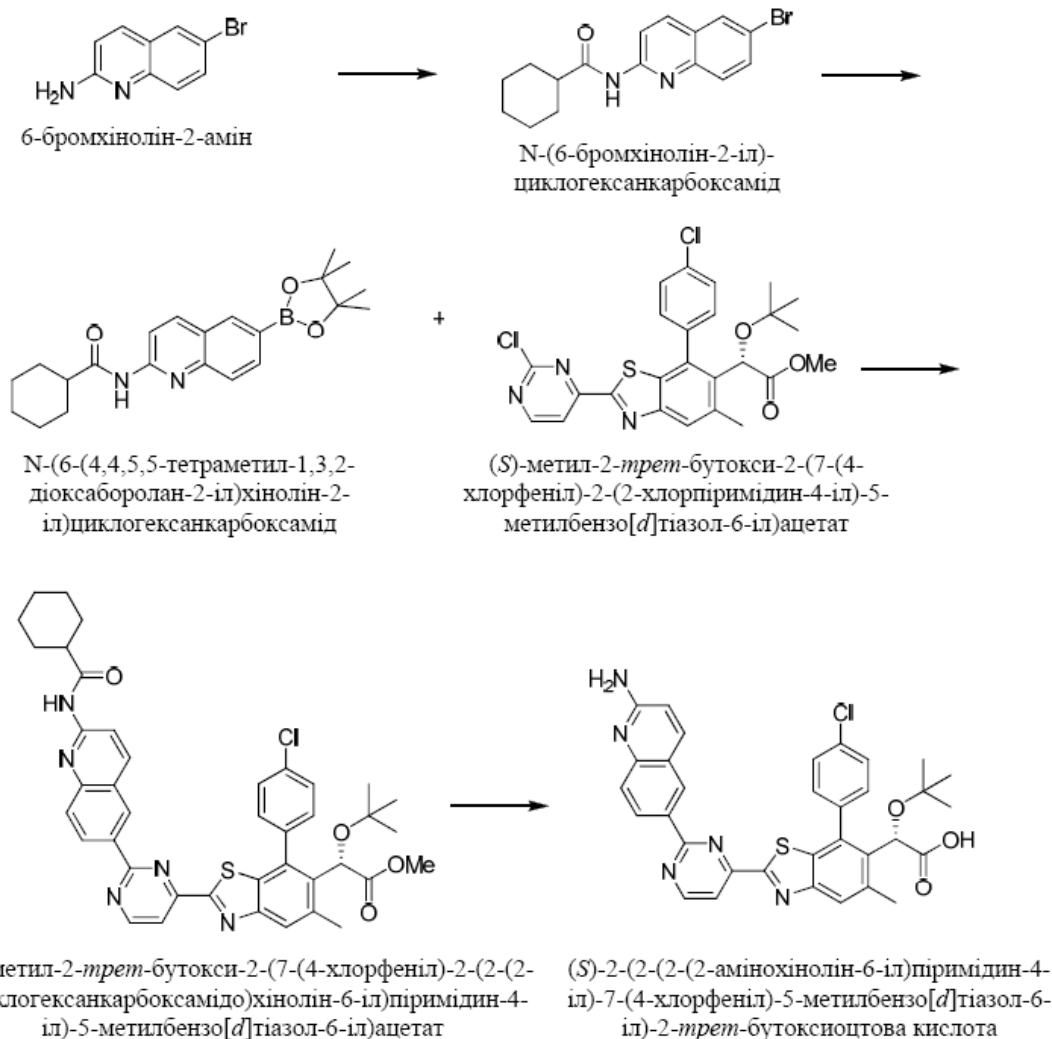


488

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: суміш (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (0,055 г, 0,107 ммоль), 1,3-диметил-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[4,3-d]піримідину (0,058 мг, 0,133 ммоль), йодиду міді (I) (6 мг, 0,032 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (11 мг, 0,012 ммоль) у діоксані гріли при 90 °C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кт, фільтрували через шприцевий фільтр та очищали за допомогою CombiFlash (12 г, Gold, 10-100 % сумішами EtOAc/гексани, а потім 15 % сумішшю MeOH/CH₂Cl₂ для елюювання продукту) з одержанням неочищеного продукту, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₃H₃₂ClN₆O₃S: 627,2 (M+H⁺); спостерігали: 627,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: розчин (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(1,3-диметил-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)піридин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (7,7 мг, 0,012 ммоль) та 5 М розчину гідроксиду натрію (20 мкл, 0,012 ммоль) у ТГФ (1 мл) та MeOH (0,2 мл) перемішували при 50 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кт, додавали оцтову кислоту (15 мкл) та ДМФА (0,3 мл), реакційну суміш концентрували до ~0,3 мл, фільтрували, очищали за допомогою Gilson VERX (Gemini, 5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням цільового продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₂H₃₀ClN₆O₃S: 613,2 (M+H⁺); спостерігали: 613,2 (M+H⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,41 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76-7,43 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 205. Одержання (S)-2-(2-(2-(2-амінохінолін-6-іл)піримідин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоцтової кислоти (489).



489

Одержання N-(6-бромхінолін-2-іл)циклогексанкарбоксаміду: до розчину 2-аміно-6-бромхіноліну (250 мг, 1,121 ммоль) у CH_2Cl_2 (7 мл) додавали Et_3N (0,94 мл, 6,726 ммоль) та ДМАП (137 мг, 1,121 ммоль), а потім циклогексанкарбонілхлорид (0,46 мл, 3,362 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт впродовж 20 хвил., а потім розводили EtOAc , промивали H_2O та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-40 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}$: 333,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 333,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

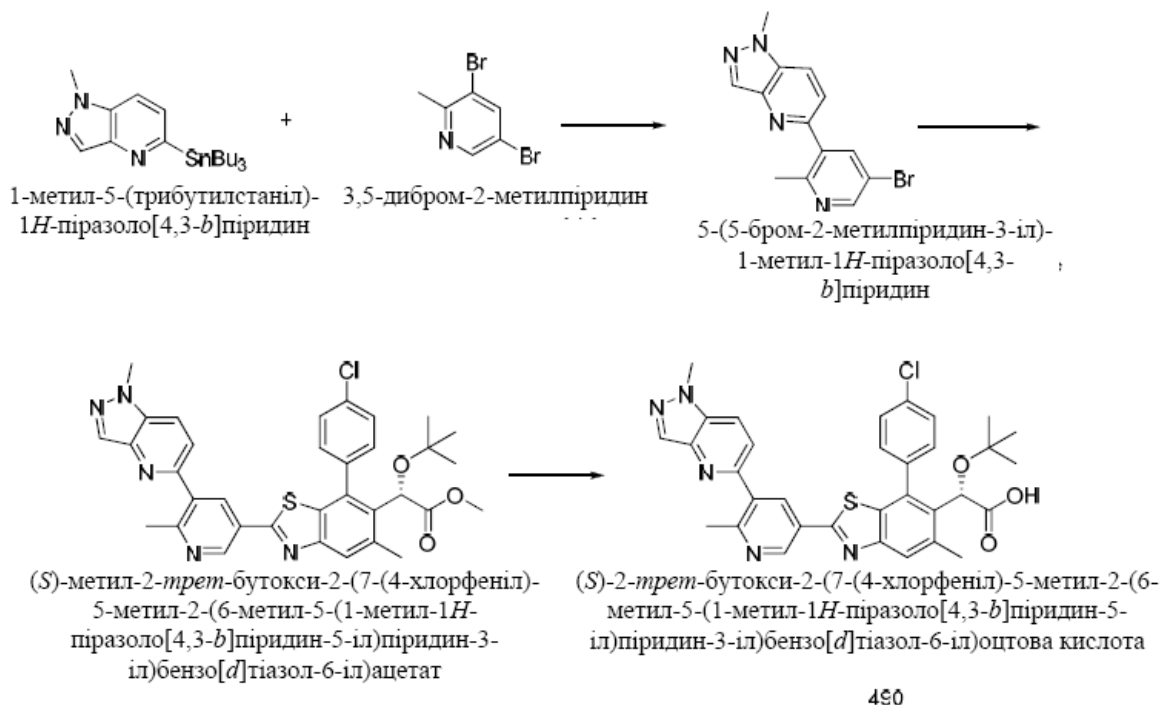
Одержання N-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хінолін-2-іл)циклогексанкарбоксаміду: розчин N-(6-бромхінолін-2-іл)циклогексанкарбоксаміду (100 мг, 0,300 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (91 мг, 0,360 ммоль) та ацетату калію (88 мг, 0,900 ммоль) у діоксані (2,8 мл) дегазували впродовж 5 хвил. за допомогою N_2 , а потім обробляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DХМ}$ (12 мг, 0,015 ммоль). Отриману суміш гріли при 90 °C впродовж 90 хвил. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc , екстрагували H_2O та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-50 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням цільового продукту. РХМС (ESI^+): розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BN}_2\text{O}_3$: 381,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 381,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-(циклогексанкарбоксамідо)хінолін-6-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (20,0 мг, 0,038 ммоль) та N-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хінолін-2-іл)циклогексанкарбоксаміду (17,2 мг, 0,045 ммоль) у діоксані (0,4 мл) додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,2 мг, 0,002 ммоль) та 2 н. розчин K_2CO_3 (79 мкл, 0,158 ммоль). Реакційну суміш дегазували впродовж 5 хвилин N_2 , а потім гріли при 90 °C впродовж 10 год. Після охолодження реакційну суміш розводили EtOAc , екстрагували H_2O та сольовим розчином,

сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-50 % сумішами етилацетат/гексани) з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 734,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 734,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-(2-(2-(2-амінохінолін-6-іл)піримідин-4-іл)-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(2-(циклогексанкарбоксамідо)хінолін-6-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (28,0 мг, 0,038 ммоль) у ТГФ (1,0 мл) та метанолі (0,6 мл) при перемішуванні додавали 1 н. розчин NaOH (0,6 мл, надлишок). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 2 год. Суміш підкисляли ТФК, концентрували та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 0-20 % сумішами метанол/дихлорметан) з одержанням ТФК солі продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,64 – 8,55 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 – 7,64 (m, 4H), 7,61 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 0,88 (s, 9H); РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 610,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 610,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 206. Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-метил-5-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (490).



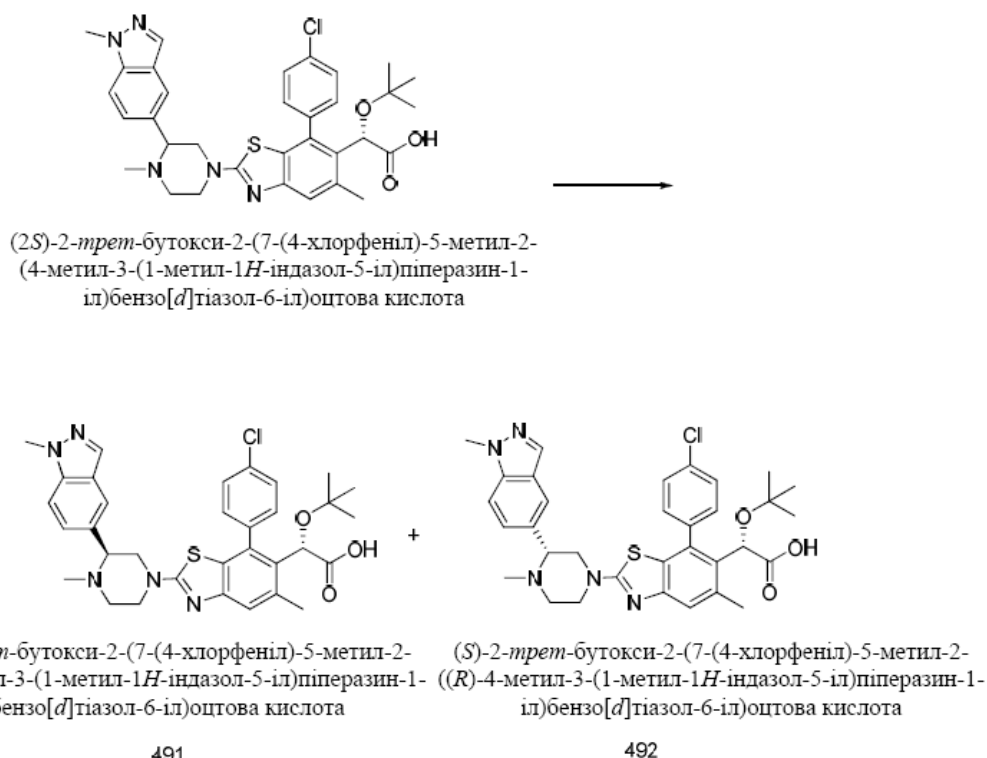
Одержання 5-(5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину: до розчину 3,5-дибром-2-метилпіридину (320 мг, 1,28 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали 1-метил-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин (540 мг, 1,28 ммоль), CuI (73 мг, 0,38 ммоль), LiCl (271 мг, 6,4 ммоль) та $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (147 мг, 0,12 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$: 303,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 303,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-метил-5-(1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)піридин-3-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину 5-(5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину (67 мг, 0,221 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали біс(пінаколато)диборон (67 мг, 0,265 ммоль), KOAc (86 мг, 0,884 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (16 мг, 0,022 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж 3 год. Потім реакційну суміш охолоджували та до суміші додавали (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетат (106 мг, 0,221 ммоль) та $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (12 мг, 0,011 ммоль). Суміш гріли при 90 °C впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-70 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 626,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 626,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-метил-5-(1-метил-1H-

піразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл)піридин-3-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(6-метил-5-(1-метил-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-5-іл)піридин-3-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (26 мг, 0,042 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) та MeOH (0,5 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (410 мкл). Реакційну суміш гріли при 60 °C впродовж 3 год. Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли у ДМФА та MeOH, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, (10-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,11 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,59 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,57 (s, 1H), 0,95 (s, 9H). РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₃H₃₀ClN₅O₃S: 612,2 (M+H⁺); спостерігали: 612,1 (M+H⁺).

Приклад 207. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((S)-4-метил-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (491) та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((R)-4-метил-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (492).

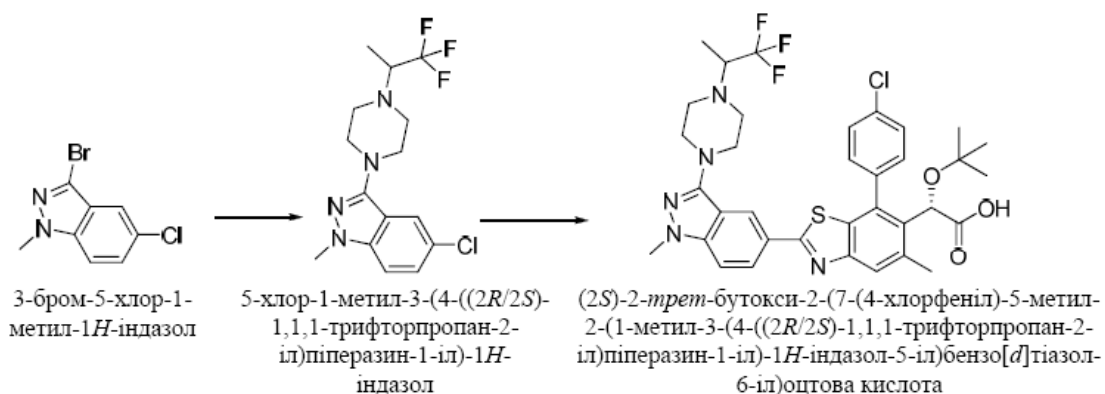


Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((S)-4-метил-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти та (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-((R)-4-метил-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (2*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(4-метил-3-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперазин-1-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтову кислоту (8 мг, суміш двох діастереомерів) розчиняли у суміші гептан/ізопропанол (1 мл, 70/30) та очищали на колонці Chiralpac Chiral (AZ-H) за допомогою суміші гептан/ізопропанол (70/30). Збирали дві фракції.

Менш полярна фракція: ¹H-ЯМР 400 МГц, (CD₃OD) δ 8,0 (s, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 7,62-7,59 (m, 2 H), 7,58-7,46 (m, 4 H), 7,29 (s, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,0 (m, 2 H), 3,52-3,3 (m, 3 H), 3,2 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 0,93 (s, 9 H); РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₃H₃₆ClN₅O₃S: 618,2 (M+H⁺); спостерігали: 618,4 (M+H⁺).

Більш полярна фракція: ¹H-ЯМР 400 МГц, (CD₃OD) δ 7,99 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,64-7,45 (m, 6 H), 7,28 (s, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 3,10 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 0,93 (s, 9 H); РХМС (ESI⁺): розраховано для C₃₃H₃₆ClN₅O₃S: 618,2 (M+H⁺); спостерігали: 618,4 (M+H⁺).

Приклад 208. Одержання (2*S*)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-((2*R*/2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піперазин-1-іл)-1H-індазол-5-іл)-бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (493).

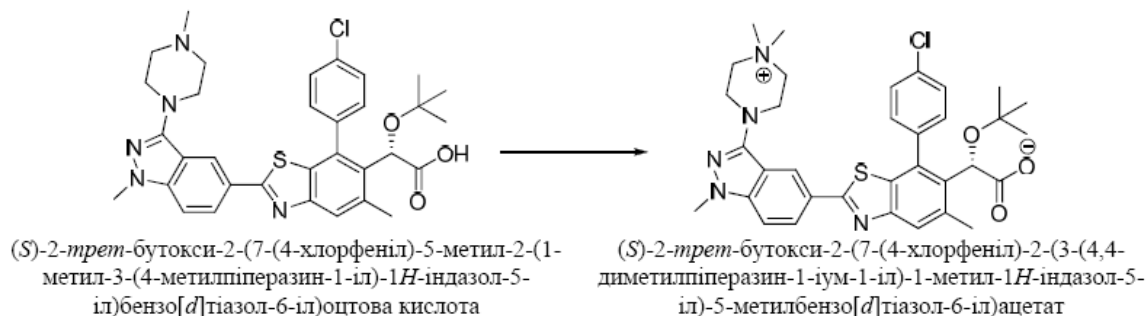


493

Одержання 5-хлор-1-метил-3-(4-((2R/2S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піперазин-1-іл)-1H-індазолу: готували розчин 3-бром-5-хлор-1-метил-1H-індазолу (160 мг, 0,652 ммоль), 1-((2R/2S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піперазину (119 мг, 0,652 ммоль) та діоксану (1,00 мл). Додавали NaOtBu (94 мг, 0,978 ммоль) та хлор[2-(дициклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2",4",6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл]][2-(2-аміноетил)феніл]Pd(II) (52 мг, 65 мкмоль), колбу герметизували та гріли при 100 °C впродовж ночі. Додавали воду (3 мл) та реакційну суміш фільтрували (0,45-мікронний фільтр). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням титульної сполуки. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₁₅H₁₉ClF₃N₄: 347,2, 349,2 (M+H⁺); спостерігали: 347,1, 349,1 (M+H⁺).

Одержання (2S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-((2R/2S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піперазин-1-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбу вносили Pd(OAc)₂ (1,1 мг, тривимірний), X-Phos (4,5 мг), біс(пінаколато)диборон (29 мг) та KOAc (21 мг). З колби у вакуумі видаляли газ та вводили аргон. Додавали розчин 5-хлор-1-метил-3-(4-((2R/2S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піперазин-1-іл)-1H-індазолу (50 мг) у діоксані (1,5 мл). Реакційну суміш недовго перемішували при 23 °C, а потім нагрівали до 110 °C. Через 1,5 год. реакційну суміш охолоджували до 23 °C та вносили (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидоацетат (35 мг), KHCO₃ (7 мг), Pd(PPh₃)₄ (2 мг) та 2 M вод. розчин K₂CO₃ (250 мкл). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Додавали етанол (абсолютний, 0,5 мл) та 5 M вод. розчин NaOH (0,5 мл). Реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C та очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням титульної сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,44 (s, 1H), 7,99 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,65 – 7,54 (m, 5H), 7,48 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54 – 3,40 (m, 4H), 3,13 – 2,93 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,34 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,97 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₅H₃₇ClF₃N₅O₃S: 700,2, 702,2 (M+H⁺); спостерігали: 700,2, 702,2 (M+H⁺).

Приклад 209. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(4,4-диметилпіперазин-1-іум-1-іл)-1-метил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату (494).

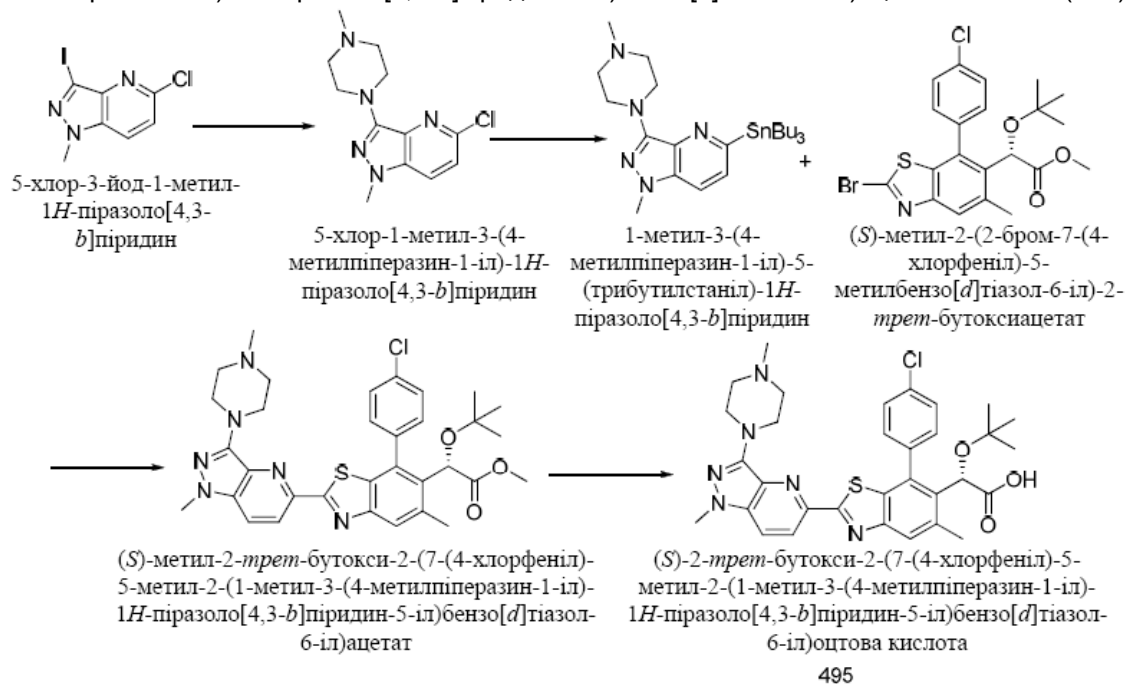


494

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(3-(4,4-диметилпіперазин-1-іум-1-іл)-1-метил-1H-індазол-5-іл)-5-метилбензо[*d*]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу вносили (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[*d*]тіазол-6-іл)оцтову кислоту (15 мг), N, N-диметилацетамід (500 мкл), йодметан (250 мг) та Cs₂CO₃ (50 мг). Колбу герметизували та гріли при 60 °C впродовж 15 год. Додавали етанол (абсолютний,

0,5 мл) та 5 М вод. розчин NaOH (0,5 мл). Продовжували гріти при 60 °С. Через 30 хвил. додавали діоксан (0,5 мл). Реакційну суміш гріли при 90 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С та очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) з одержанням титульної сполуки. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,05 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (d, J=4,7 Гц, 4H), 3,75 – 3,67 (m, 4H), 2,69 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

Приклад 210. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (495).



Одержання 5-хлор-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридину: до розчину 5-хлор-3-йод-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину (104 мг, 0,354 ммоль, що містить ізомер 5-хлор-3-йод-2-метил-2H-піразоло[4,3-b]піридину (360 мг, 1,22 ммоль), додавали 1-метилпіперазин (184 мг, 1,84 ммоль), CuI (70 мг, 0,368 ммоль) та L-пролін (84 мг, 0,736 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °С впродовж 4 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали насиченим розчином NaHCO₃, екстрагували EtOAc, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₁₂H₁₆ClN₅: 266,1 (M+H⁺); спостерігали: 266,2 (M+H⁺).

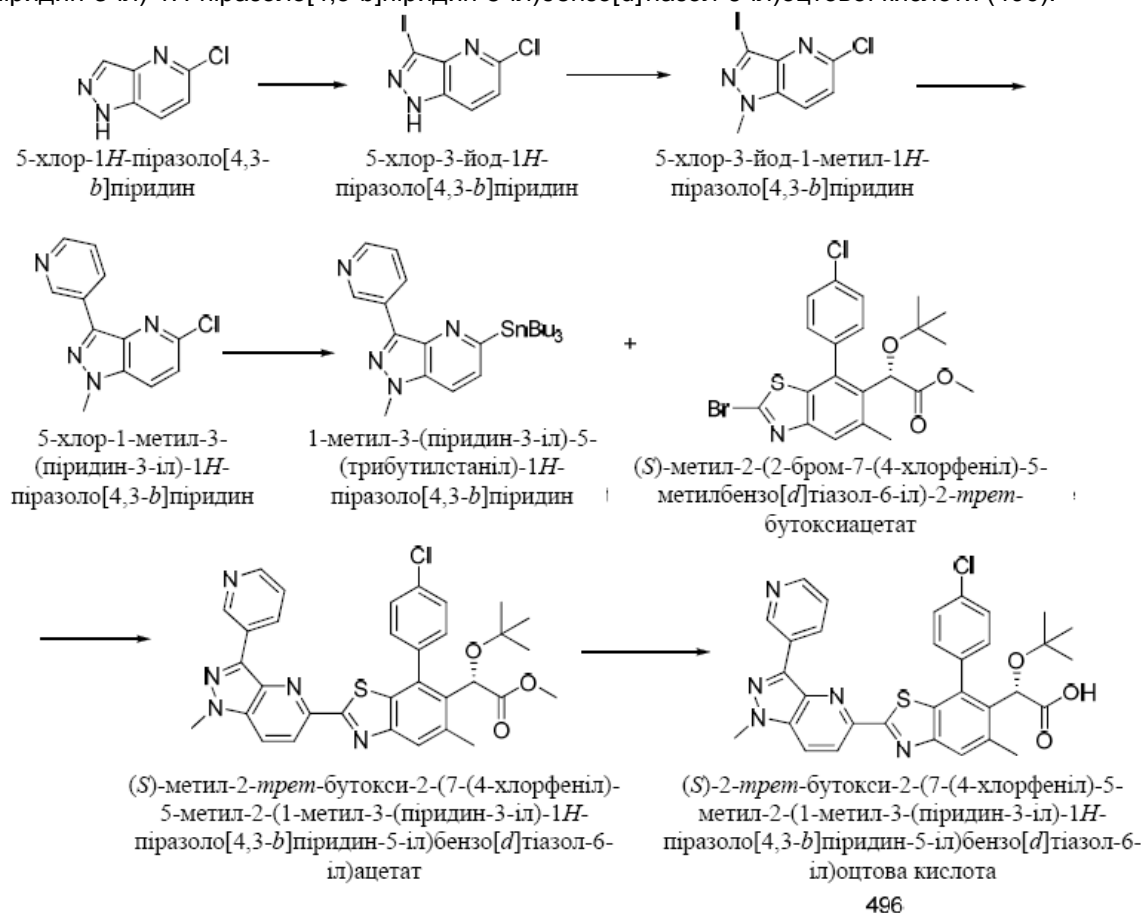
Одержання 1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[4,3-b]піридину: до розчину 5-хлор-1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридину (56 мг, 0,211 ммоль) у толуолі (12 мл) додавали біс(трибутилолово) (244 мг, 0,42 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (24 мг, 0,021 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 170 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали H₂O та екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем з одержанням продукту. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₂₄H₄₃N₅Sn: 522,2 (M+H⁺); спостерігали: 522,1 (M+H⁺).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (22 мг, 0,046 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали 1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин (20 мг, 0,038 ммоль), CuI (7 мг, 0,038 ммоль), LiCl (8 мг, 0,19 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (4,4 мг, 0,004 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали насиченим розчином NaHCO₃, екстрагували EtOAc, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, спочатку елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, а потім 0-20 % сумішами MeOH у дихлорметані, з одержанням продукту. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₃H₃₇ClN₆O₃S: 633,2 (M+H⁺); спостерігали: 633,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-

трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (11 мг, 0,017 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) та MeOH (0,5 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (174 мкл). Реакційну суміш гріли при 45 °С впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли у ДМФА та MeOH, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (10-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,33 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70-7,57 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 4,75-4,74 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₂H₃₅ClN₆O₃S: 619,2 (M+H⁺); спостерігали: 619,3 (M+H⁺).

Приклад 211. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (496).



Одержання 5-хлор-3-йод-1H-піразоло[4,3-b]піридину: до розчину 5-хлор-1H-піразоло[4,3-b]піридину (100 мг, 0,65 ммоль) у ДМФА (5 мл) при 0 °С додавали KOH (91 мг, 1,63 ммоль) та I₂ (247 мг, 0,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 5 хвил., а потім при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розводили EtOAc та водою. Органічну фазу промивали насиченим розчином NaHSO₃, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-70 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₆H₃ClIN₃: 279,9 (M+H⁺); спостерігали: 279,3 (M+H⁺).

Одержання 5-хлор-3-йод-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину: до розчину 5-хлор-3-йод-1H-піразоло[4,3-b]піридину (102 мг, 0,365 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали Cs₂CO₃ (237 мг, 0,73 ммоль) та MeI (35 мкл, 0,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc та водою, органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту, що містить ізомер 5-хлор-3-йод-2-метил-2H-піразоло[4,3-b]піридину (приблизно у співвідношенні 1,5:1). РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₇H₅ClIN₃: 293,9 (M+H⁺); спостерігали: 294,1 (M+H⁺).

Одержання 5-хлор-1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридину: до розчину 5-хлор-3-йод-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридину (104 мг, 0,354 ммоль, що містить ізомер 5-хлор-3-йод-2-метил-2H-піразоло[4,3-b]піридину) додавали піридин-3-ілборонову кислоту (52 мг, 0,425 ммоль).

Реакційну суміш гріли при 70 °C впродовж 1 год. Потім температуру підвищували до 90 °C та реакційну суміш перемішували при 90 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем з одержанням продукту.

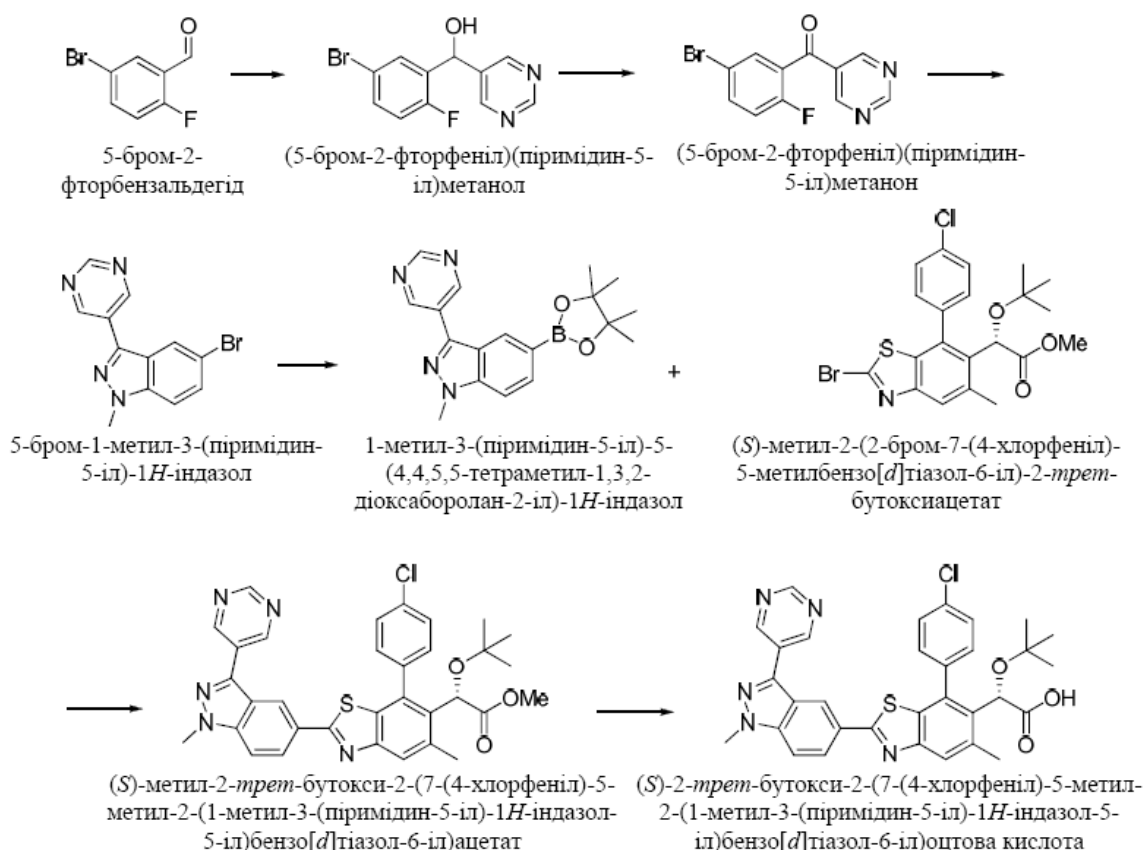
5 РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4$: 245,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 245,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 1-метил-3-(піридин-3-іл)-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[4,3-b]піридину: до розчину 5-хлор-1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридину (40 мг, 0,163 ммоль) у толуолі (5 мл) додавали біс(трибутилолово) (142 мг, 0,245 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19 мг, 0,016 ммоль). Реакційну суміш гріли при 170 °C впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали H_2O та екстрагували EtOAc . Органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{Sn}$: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 501,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до розчину (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидацетату (8 мг, 0,018 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали 1-метил-3-(піридин-3-іл)-5-(трибутилстаніл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин (9 мг, 0,018 ммоль), CuI (3,4 мг, 0,018 ммоль), LiCl (3,8 мг, 0,09 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 мг, 0,002 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували за допомогою EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % сумішами EtOAc у гексанах, з одержанням продукту. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 612,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 612,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до розчину (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піридин-3-іл)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетата (6 мг, 0,01 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) та MeOH (0,5 мл) додавали 2 н. розчин NaOH (100 мкл). Реакційну суміш гріли при 45 °C впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли у ДМФА та MeOH , фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (10-100 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}+0,1\% \text{ TFA}$) з одержанням продукту (3 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,70 (bs, 1H), 8,97 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,37 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,84-7,56 (m, 6H), 5,24 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 598,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали: 598,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 212. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піримідин-5-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (497).



497

Одержання (5-бром-2-фторфеніл)(піримідин-5-іл)метанолу: у висушену у сушильній шафі колбу вносили безводний ТГФ (40 мл) та 5-бромпіримідин (6,36 г, 40 ммоль). Потім при 0 °С по краплям впродовж декількох хвилин додавали 2 М розчин ізопропілмагнійхлориду у ТГФ (22 мл). Суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, а потім додавали 5-бром-2-фторбензальдегід (2,4 мл, 20 ммоль). Після нагрівання до кімнатної температури реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-60 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,71 (dd, $J=6,4$, 2,5 Гц, 1H), 7,43 (ddd, $J=8,7$, 4,6, 2,6 Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=9,5$, 8,9 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H).

Одержання (5-бром-2-фторфеніл)(піримідин-5-іл)метанолу: до розчину (5-бром-2-фторфеніл)(піримідин-5-іл)метанолу (2,42 г, 8,55 ммоль) у ДХМ (40 мл) при перемішуванні порціями впродовж декількох хвилин додавали перйодинан Десса-Мартіна (4 г, 9,4 ммоль). Потім реакцію гасили насиченим 1:1 розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (80 мл) та суміш перемішували до припинення виділення газу. Водний шар екстрагували ДХМ, сушили над MgSO_4 та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-30 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,41 (s, 1H), 9,09 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,81 (dd, $J=6,0$, 2,6 Гц, 1H), 7,74 (ddd, $J=8,8$, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 7,13 (t, $J=9,1$ Гц, 1H).

Одержання 5-бром-1-метил-3-(піримідин-5-іл)-1H-індазолу: у товстостінну колбу, стійку до тиску, вносили (5-бром-2-фторфеніл)(піримідин-5-іл)метанол (2,08 г, 7,4 ммоль) та діоксан (20 мл). Потім додавали метилгідразин (0,86 мл, 16,3 ммоль) та суміш гріли при 100 °С впродовж 16 годин. Неочищену суміш концентрували та залишок суспендували у ДХМ. Після витримування при -10 °С впродовж 2 годин осаджені тверді речовини відфільтровували з одержанням продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,35 (s, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,39 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=8,9$, 1,7 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H).

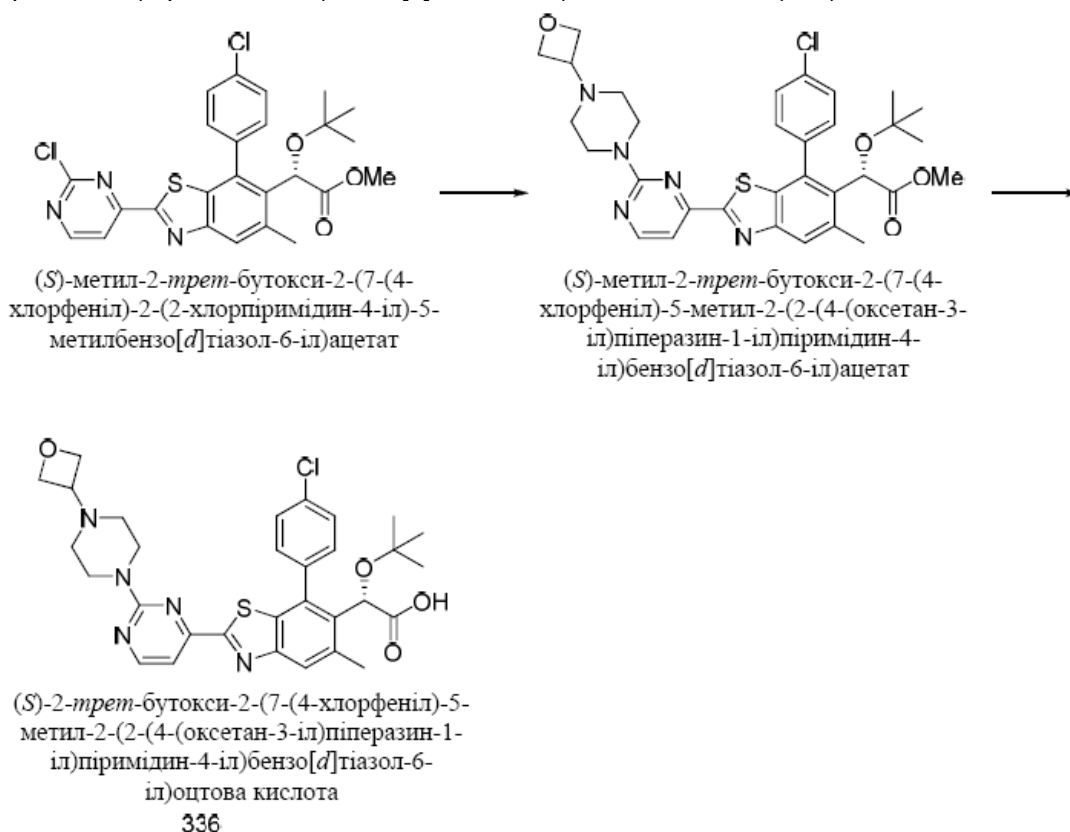
Одержання 1-метил-3-(піримідин-5-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазолу: у продукту аргонном колбу вносили 5-бром-1-метил-3-(піримідин-5-іл)-1H-індазол (376 мг, 1,3 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (107 мг, 0,13 ммоль), біс(пінаколато)дйборон (363 мг, 1,43 ммоль) та KOAc (383 мг, 3,9 ммоль). Додавали безводний діоксан (7 мл) та суміш гріли при 90 °С впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури неочищену реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували, неочищений продукт застосовували без додаткового очищення. РХМС (ECI^+): розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BN}_4\text{O}_2$: 337,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); спостерігали:

337,3 (M+H⁺).

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піримідин-5-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у продукту аргонем колбу вносили (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетат (110 мг, 0,23 ммоль), 1-метил-3-(піридин-3-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-індазол (92 мг, 0,27 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (26 мг, 23 мкмоль) та K₂CO₃ (95 мг, 0,68 ммоль). Потім додавали дегазовані діоксан (2 мл) та воду (0,5 мл) та реакційну суміш нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-50 % сумішами EtOAc у гексанах) з одержанням продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,37 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (dd, J=8,9, 1,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 5H), 5,22 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піримідин-5-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: у колбі (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(1-метил-3-(піримідин-5-іл)-1H-індазол-5-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетат (130 мг, 0,212 ммоль) розчиняли у ТГФ (3 мл) та MeOH (1,5 мл). Додавали 1 М розчин NaOH (1,5 мл) та суміш гріли при 50 °C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували (0,45-мікронний шприцевий фільтр з тефлону). Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової колонкової хроматографії (5-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₂H₂₉ClN₅O₃S: 598,1 (M+H⁺); спостерігали: 598,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,34 (s, 2H), 9,14 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J=6,0 Гц, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 213. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (336).

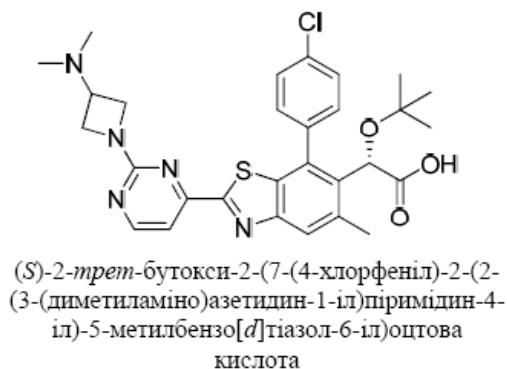
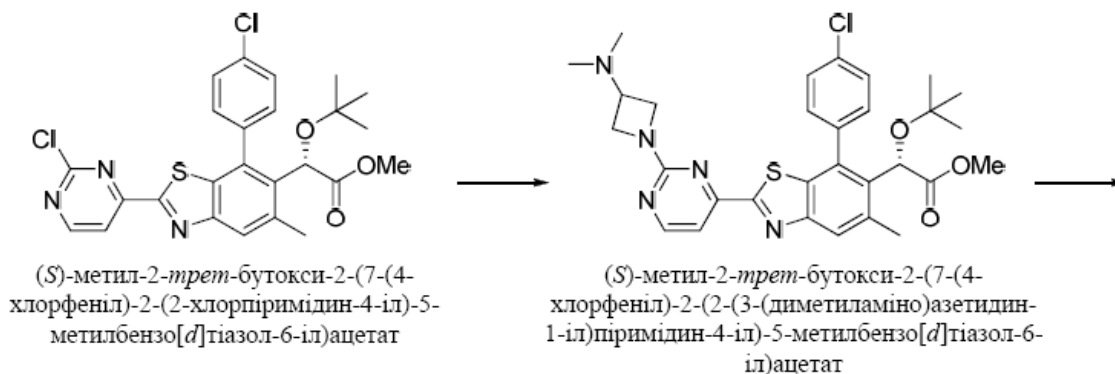


Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (49,0 мг, 0,095 ммоль) додавали 1-(оксетан-3-іл)піперазин (27,0 мг, 0,190 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₂H₃₇ClN₅O₄S: 622,2 (M+H⁺);

спостерігали: 622,2 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) додавали NaOH (0,47 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₁H₃₅ClN₅O₄S: 608,2 (M+H⁺); спостерігали: 608,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,93 – 4,88 (m, 2H), 4,83 – 4,77 (m, 2H), 4,57 – 3,46 (m, 5H), 3,22 (шир. s, 4H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Приклад 214. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-(диметиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (333).



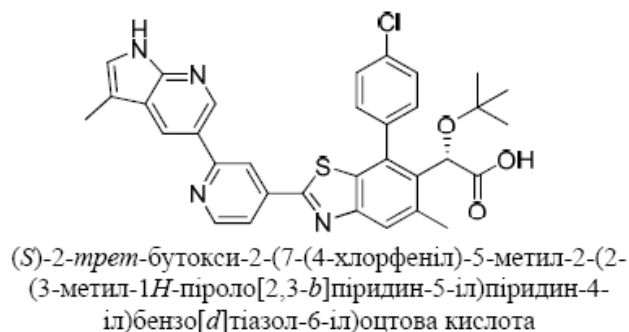
333

Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-(диметиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: до (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (30,0 мг, 0,058 ммоль) та дигідрохлориду 3-(диметиламіно)азетидину (30,2 мг, 0,174 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл) додавали триетиламін (58,8 мг, 81,0 мкл, 0,581 ммоль). Реакційну суміш гріли при 50°C впродовж 1 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт (етилацетат як елюент), концентрували та застосовували без додаткового очищення. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₃₀H₃₅ClN₅O₃S: 580,2 (M+H⁺); спостерігали: 580,1 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-(диметиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: до неочищеного (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-(3-(диметиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату у ТГФ (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) додавали NaOH (0,29 мл 2 н. розчину). Реакційну суміш гріли при 30°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, елюючи 5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФК. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з одержанням ТФК солі продукту. РХМС (ЕСІ⁺): розраховано для C₂₉H₃₃ClN₅O₃S: 566,2 (M+H⁺); спостерігали: 566,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,59 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 5H),

5,26 (s, 1H), 4,54 – 4,44 (m, 2H), 4,34 – 4,15 (m, 3H), 2,95 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

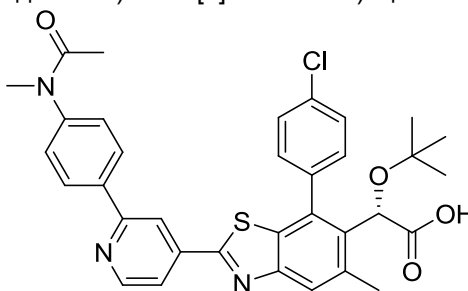
Приклад 215. Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (498).



498

5 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували зі складного етилового ефіру (S)-етил-2-(трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетата за допомогою гідролізу, описаного у способі Н. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₃H₂₉ClN₄O₃S: 597,2 (M+H⁺); спостерігали: 597,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,82 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

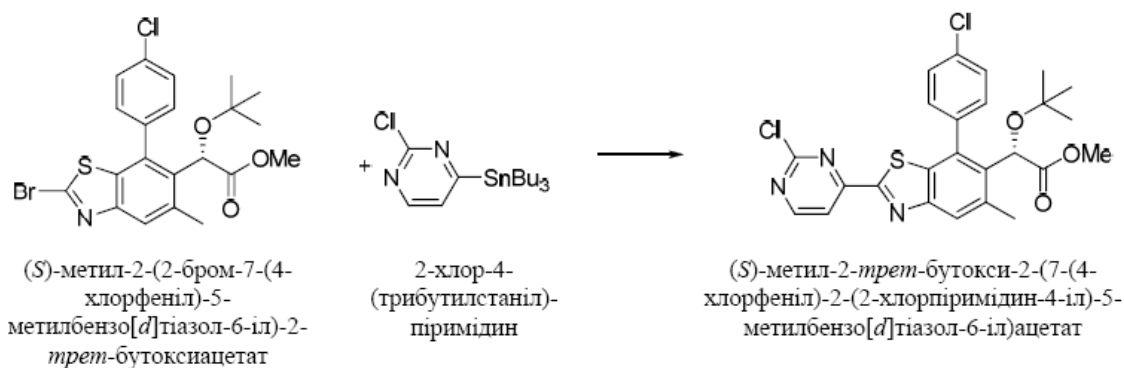
15 Приклад 216. Одержання (S)-2-(трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(N-метилацетамідо)феніл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (499).



499

Одержання (S)-2-(трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(N-метилацетамідо)феніл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти: (S)-2-(трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-(4-(N-метилацетамідо)феніл)піридин-4-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтову кислоту отримували у відповідності зі способом W. РХМС (ECI⁺): розраховано для C₃₄H₃₂ClN₃O₄S: 614,15 (M+H⁺); спостерігали: 614,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,89 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 3H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,18 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).

25 Приклад 217. Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату.



Одержання (S)-метил-2-трет-бутоксі-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату: у колбу для мікрохвильового реактору вносили (S)-метил-2-(2-бром-7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетат (496,3 мг, 1,03 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (178,2 мг, 0,15 ммоль), хлорид літію (43,6 мг, 1,03 ммоль) та йодид міді (I) (58,7 мг, 0,31 ммоль), з колби видаляли газу та вводили аргон (3х). До суміші додавали 2-хлор-4-(трибутилстаніл)піримідин (456,3 мг, 1,13 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл). Реакційну суміш гріли при 90°C впродовж ночі, а потім охолоджували, фільтрували через целіт (етилацетат як елюент) та концентрували. У результаті очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (сумішами гексани/етилацетат) отримували продукт. РХМС (ESI⁺): розраховано для C₂₅H₂₃Cl₂N₃O₃S: 516,1 (M+H⁺); спостерігали: 516,2 (M+H⁺).

Приклад 218. Далі представлені типові фармацевтичні лікарські форми, що містять сполуки формули I або I" ('Сполука X'), для терапевтичного або профілактичного застосування у людини.

<u>(i) Таблетка 1</u>	<u>мг/таблетка</u>
Сполука X =	100,0
Лактоза	77,5
Повідон	15,0
Кроскармелоза натрію	12,0
Мікрокристалічна целюлоза	92,5
Стеарат магнію	<u>3,0</u>
	300,0

<u>(ii) Таблетка 2</u>	<u>мг/таблетка</u>
Сполука X =	20,0
Мікрокристалічна целюлоза	410,0
Крохмаль	50,0
Карбоксиметилкрохмаль натрію	15,0
Стеарат магнію	<u>5,0</u>
	500,0

<u>(iii) Капсула</u>	<u>мг/капсула</u>
Сполука X =	10,0
Колоїдний діоксид кремнію	1,5
Лактоза	465,5
Желатинізований крохмаль	120,0
Стеарат магнію	<u>3,0</u>
	600,0

<u>(iv) Ін'єкція 1 (1 мг/мл)</u>	<u>мг/мл</u>
----------------------------------	--------------

Сполука X = (вільна кислота)	1,0
Двоосновний фосфат натрію	12,0
Одноосновний фосфат натрію	0,7
Хлорид натрію	4,5
1,0 н. розчин гідроксиду натрію	
(приведення рН до 7,0-7,5)	q.s.
Вода для ін'єкцій	q.s. до 1 мл

<u>(v) Ін'єкція 2 (10 мг/мл)</u>	<u>мг/мл</u>
Сполука X = (вільна кислота)	10,0
Одноосновний фосфат натрію	0,3
Двоосновний фосфат натрію	1,1
Поліетиленгліколь 400	200,0
1,0 н. розчин гідроксиду натрію	
(приведення рН до 7,0-7,5)	q.s.
Вода для ін'єкцій	q.s. до 1 мл

<u>(vi) Аерозоль</u>	<u>мг/балончик</u>
Сполука X =	20,0
Олеїнова кислота	10,0
Трихлормонофторметан	5000,0
Дихлордифторметан	10000,0
Дихлортетрафторетан	5000,0

Описані вище складки можуть бути отримані за допомогою звичайних способів, добре відомих у галузі фармацевтики.

5 Всі посилання, у тому числі публікації, патенти і патентні документи, включені в дану заявку за допомогою посилання, так якби були індивідуально включені за допомогою посилання. Винахід описано з посиланнями на різні конкретні і переважні варіанти реалізації та способи. Проте, потрібно розуміти, що можуть бути реалізовані численні варіації та модифікації без відходження від суті і об'єму даного винаходу.

10 Застосування термінів в однині у контексті даного опису (особливо в контексті формули винаходу, наведеної нижче) включає як однину, так і множину, якщо в цій заявці не вказано інше або це явно не суперечить контексту. Всі способи, описані в цій заявці, можуть бути реалізовані в будь-якому відповідному порядку, якщо в цій заявці не вказано інше або це явно не суперечить контексту. Будь-який або всі приклади або вирази, що стосуються прикладів, (наприклад, такі як, переважний, переважно), наведені в цій заявці, застосовують виключно для

15 додаткового ілюстрування опису і вони не обмежують обсяг формули винаходу. Слід вважати, що ніякі вирази, наведені в цьому описі, не вказують на те, що будь-які незаявлені елементи є суттєвими для реалізації даного винаходу.

20 Альтернативні варіанти реалізації винаходу заявки наведені в даному описі, включаючи кращий спосіб, відомий Заявникам, з метою практичної реалізації заявленого винаходу. Варіації описаних варіантів реалізації з їх числа будуть зрозумілі фахівцям в даній області техніки після ознайомлення з викладеним вище описом. Заявники припускають наявність у фахівців кваліфікації, достатньої для реалізації варіацій, в міру необхідності, (наприклад, зміни або

поєднання особливостей або варіантів реалізації винаходу), також Заявники мають на увазі можливість реалізації винаходу способами, відмінними від описаних у цій заявці.

Відповідно, згідно з чинним законодавством даний винахід включає всі модифікації і еквіваленти об'єкта винаходу, викладеного у формулі винаходу, що додається до цієї заявці.

Крім того, будь-яке поєднання описаних вище елементів у всіх можливих варіаціях включено в даний винахід, якщо в цій заявці не вказано інше або це явно не суперечить контексту.

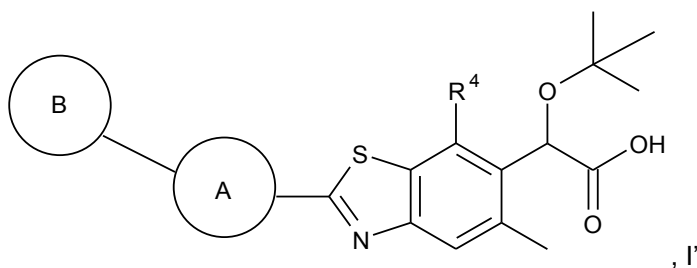
Індивідуальні чисельні значення припускають застосування наближень, так якби перед значеннями вживалися слова "приблизно" або "близько". Аналогічно, якщо не вказано інше, чисельні значення в різних діапазонах, наведених у цій заявці, мають на увазі застосування наближень, так якби перед мінімальними і максимальними значеннями зазначених діапазонів вживалися слова "приблизно" або "близько". Таким чином, варіації вище або нижче наведених діапазонів можуть бути застосовані для досягнення, по суті, результатів, аналогічних значенням в межах діапазонів. Терміни "приблизно" і "близько", які використовують в цій заявці, щодо чисельних значень мають свої звичайні значення, зрозумілі фахівцеві в галузі техніки, найбільш близькій до описаного об'єкта винаходу, або галузі техніки, до якої відноситься розглянутий діапазон або елемент.

Величини відхилення від точних чисельних крайніх значень залежать від множини факторів. Наприклад, деякі можливі фактори включають значимість елемента та/або вплив його кількості, що застосовується в варіації, на ефективність заявленого об'єкта винаходу, а також інші фактори, відомі фахівцям в даній галузі техніки. Відповідно до даної заявки, застосування різних значущих розрядів для різних чисельних значень не обмежує дію слів "приблизно" або "близько" щодо розширення конкретного чисельного значення або діапазону. Таким чином, в цілому, терміни "приблизно" або "близько" розширюють чисельне значення. Крім того, опис діапазонів передбачає безперервні діапазони, що включають всі значення, які знаходяться між мінімальними і максимальними значеннями, з урахуванням розширення діапазонів, зумовлених застосуванням термінів "приблизно" або "близько". Таким чином, у цій заявці зазначення діапазонів значень виступає виключно в якості короткого умовного позначення, призначеного для індивідуальних посилань на кожне окреме значення, що знаходиться в межах діапазону, якщо в цій заявці не вказано інше, і кожне окреме значення включено в опис, так якщо б воно було індивідуально описано в цій заявці.

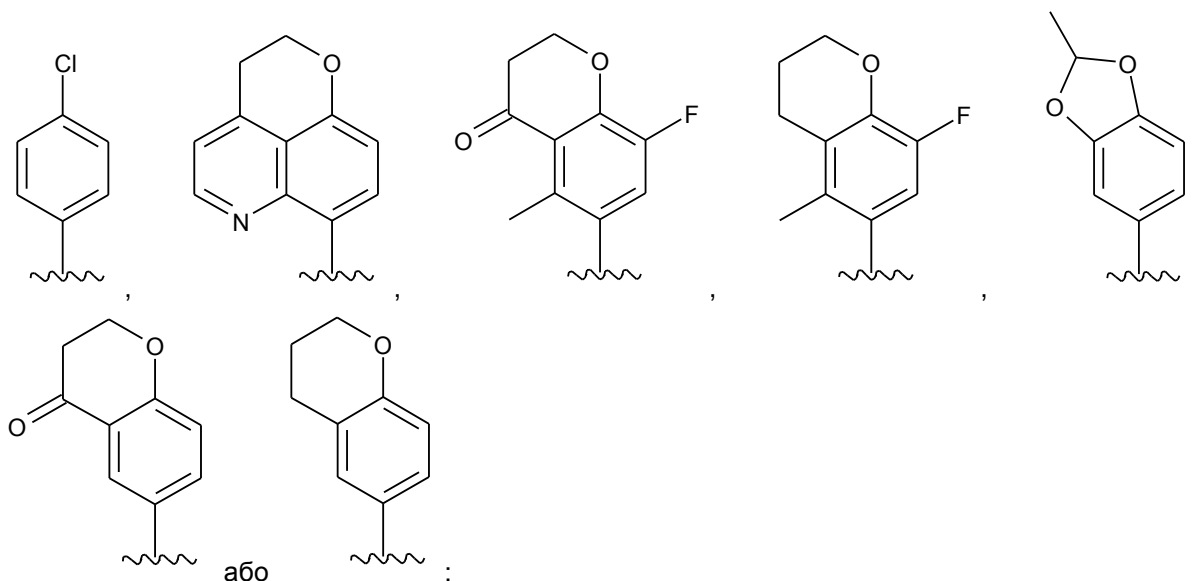
Слід розуміти, що будь-які діапазони, співвідношення і діапазони співвідношень, які можуть бути утворені або отримані на підставі даних, описаних у цій заявці, являють собою додаткові варіанти реалізації цього винаходу і є частиною опису, так якщо б вони були викладені. Опис передбачає діапазони, які включають або не включають крайнє верхнє та/або нижнє значення. Відповідно, фахівцеві в галузі техніки, найбільш близькій до конкретних діапазонів, співвідношень або діапазонів співвідношень, зрозуміло, що такі значення однозначно виводяться з даних, наведених у цій заявці.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1 Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль формули I':



у якій:
R⁴ являє собою:



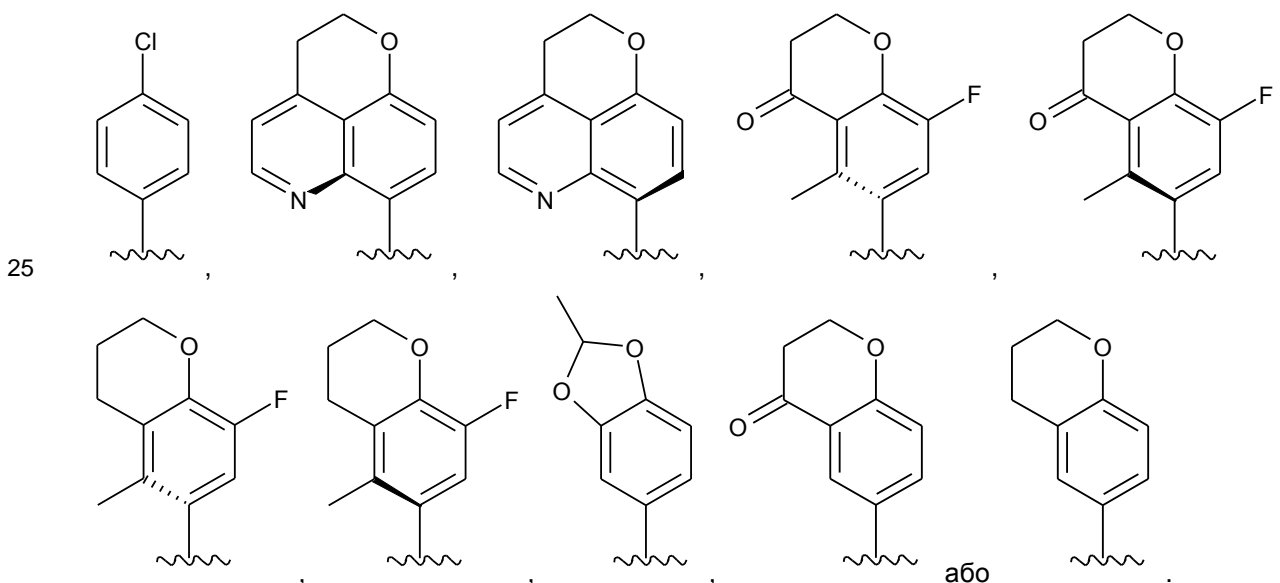
А являє собою феніл, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикл, причому А необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1a} -груп;

- 5 В являє собою (C_6 - C_{20})арил, гетероарил або гетероцикл, причому В необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1b} -груп; або А і В разом утворюють біциклічний (C_9 - C_{14})арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл, причому кожен біциклічний (C_9 - C_{14})арил, біциклічний гетероарил або біциклічний гетероцикл є необов'язково заміщеним за допомогою 1-5 Z^{1b} -груп; кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, (C_1 - C_3)алкіл, (C_2 - C_3)алкеніл, (C_2 - C_3)алкініл, (C_1 - C_3)галогеналкіл, (C_3 - C_7)карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, $-O(C_1-C_3)$ алкіл, $-O(C_2-C_3)$ алкеніл, $-O(C_2-C_3)$ алкініл, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, причому будь-який (C_3 - C_7)карбоцикл та гетероцикл у Z^{1a} є необов'язково незалежно заміщеним за допомогою 1-5 атомів галогену або (C_1 - C_6)алкілів;

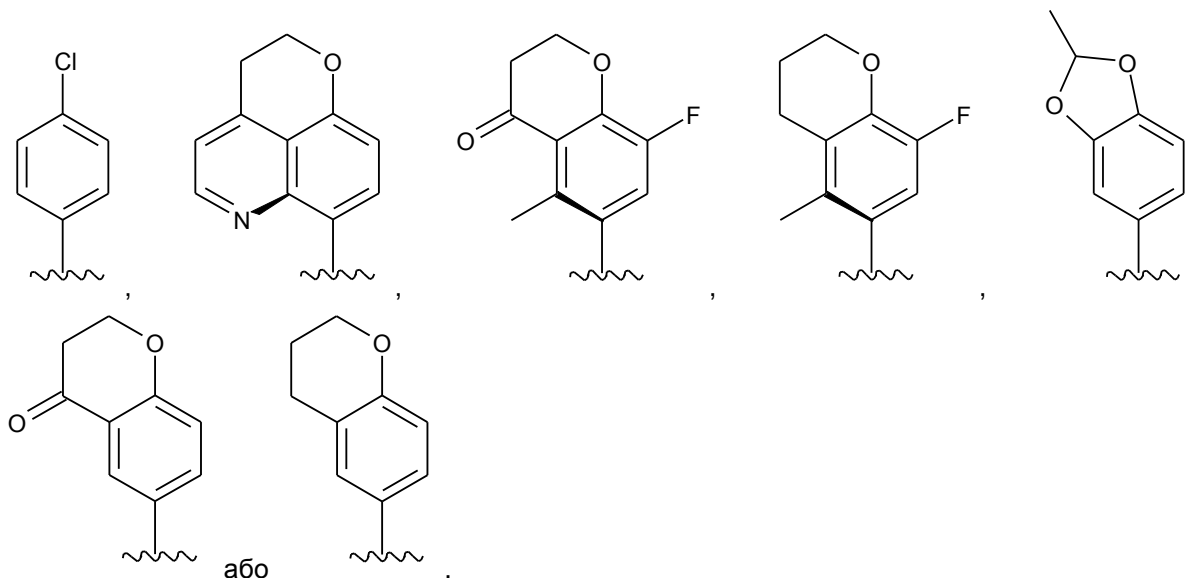
- 10 кожен Z^{1b} незалежно являє собою галоген, CN, (C_1 - C_6)алкіл, (C_2 - C_6)алкеніл, (C_2 - C_6)алкініл, (C_1 - C_6)галогеналкіл, (C_3 - C_7)карбоцикл, гетероарил, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, (C_6 - C_{20})арил(C_1 - C_6)алкіл-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_2-C_6)$ алкеніл, $-O(C_2-C_6)$ алкініл, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, причому будь-який (C_3 - C_7)карбоцикл та гетероцикл у Z^{1b} є необов'язково незалежно заміщеним за допомогою 1-5 атомів галогену або (C_1 - C_6)алкілів; та R_a , R_b , R_c та R_d кожен незалежно являє собою H або (C_1 - C_6)алкіл;

- 15 причому кожен гетероарил, як моноциклічне кільце або частина 2-3-кільцевої системи, має 1-6 атомів вуглецю та 1-4 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з кисню, азоту та сірки, та кожен гетероцикл, як моноциклічне кільце або частина 2-3-кільцевої системи, має 1-6 атомів вуглецю та 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з кисню, азоту та сірки.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R^4 являє собою:



3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R^4 являє собою:



4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій А являє собою

5 феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридиніл-2(1H)-он, тетрагідропіримідиніл-2-он, імідазолідиніл-2-он, піролідініл-2-он, піролідініл, піридазиніл, тiazоліл, піразин-2(1H)-он, піперазиніл-2-он, піперазиніл, імідазоліл, морфолініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл або піперидиніл, причому А необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1a} -груп.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій А являє собою

10 феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридиніл-2-он, тетрагідропіримідиніл-2-он, імідазолідиніл-2-он, піролідініл-2-он або піролідініл, причому А необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1a} -груп.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій А являє собою

15 піридиніл, піримідиніл або піразиніл, причому А необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1a} -груп.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій А являє собою

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

А являє собою піридиніл, піримідиніл або піразиніл; та

20 В являє собою 4-6-членний моноциклічний гетероцикл, причому В необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1b} -груп.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

А являє собою піридиніл, піримідиніл або піразиніл; та

25 В являє собою феніл, піридиніл, індазоліл, піразоло[4,3-b]піридиніл, піримідиніл, піразоліл, бензо[d]імідазоліл, 1H-бензо[d]імідазоліл-2(3H)-он, 2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 2,6-нафтиридин-1(2H)-он, 1,7-нафтиридиніл-8(7H)-он, 1H-індазоліл-3(2H)-он, хінолініл-2(1H)-он, хінолініл, піроло[2,3-b]піридиніл, піролідініл, піперазиніл, імідазоліл, піперидиніл, морфолініл, 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразиніл, 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-c]піридиніл, піразоло[1,5-a]піримідиніл, піримідиніл-2,4(1H,3H)-діоніл, піридиніл-2(1H)-он, 1H-піразоло[3,4-c]піридиніл, індолініл-2-он, 1H-піроло[3,4-c]піридиніл-3(2H)-он, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридиніл, піримідиніл-2(1H)-он, азетидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин, 1H-піразоло[3,4-b]піридиніл, 2H-бензо[b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл, індолініл, 3,4-дигідробензо[f][1,4]оксазепін-5(2H)-он, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл або 1H-бензо[d][1,2,3]триазоліл, причому В необов'язково заміщено за

35 допомогою 1-5 Z^{1b} -груп.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

А являє собою піридиніл, піримідиніл або піразиніл; та

В являє собою піперазиніл або азетидиніл, причому В необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1b} -груп.

40 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

А являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридиніл-2-он, тетрагідропіримідиніл-2-он, імідазолідиніл-2-он, піролідініл-2-он або піролідініл, причому А необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1a} -груп; та

В являє собою феніл, піридиніл, піразоліл, піримідиніл, індазоліл, піразолопіридин або бензімідазоліл, причому В необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1b} -груп.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

А являє собою піридиніл, піримідиніл або піразиніл; та

5 В являє собою феніл, піридиніл, піразоліл, піримідиніл, індазоліл, піразолопіридин або бензімідазоліл, причому В необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1b} -груп.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

А являє собою феніл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил або 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, причому А необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1a} -груп;

10 В являє собою феніл, 8-11-членний біциклічний арил, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 7-11-членний біциклічний гетероарил, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 6-11-членний біциклічний гетероцикл, причому В необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1b} -груп; або А та В разом утворюють 8-11-членний біциклічний арил, 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл, причому кожний 8-11-членний біциклічний арил, 7-11-членний біциклічний гетероарил або 6-11-членний біциклічний гетероцикл необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1b} -груп;

кожен Z^{1a} незалежно являє собою галоген, (C_1-C_3) алкіл, (C_2-C_3) алкеніл, (C_2-C_3) алкініл, (C_1-C_3) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, $-O(C_1-C_3)$ алкіл, $-O(C_2-C_3)$ алкеніл, $-O(C_2-C_3)$ алкініл, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, причому будь-який (C_3-C_7) карбоцикл або 3-7-членний моноциклічний гетероцикл у Z^{1a} є необов'язково незалежно заміщеним за допомогою 1-5 атомів галогену або (C_1-C_6) алкілів; та

20 кожен Z^{1b} незалежно являє собою галоген, CN, (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 5-6-членний моноциклічний гетероарил, 7-12-членний біциклічний гетероарил, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл, 6-11-членний біциклічний гетероцикл, феніл (C_1-C_6) алкіл-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_2-C_6)$ алкеніл, $-O(C_2-C_6)$ алкініл, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)OR_b$ або $-C(O)NR_cR_d$, причому будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний моноциклічний гетероцикл або 6-11-членний біциклічний гетероцикл у Z^{1b} є необов'язково незалежно заміщеним за допомогою 1-5 атомів галогену або (C_1-C_6) алкілів.

14. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

30 А являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридиніл-2(1H)-он, тетрагідропіримідиніл-2-он, імідазолідиніл-2-он, піролідініл-2-он, піролідініл, піридазиніл, тіазоліл, піразин-2(1H)-он, піперазиніл-2-он, піперазиніл, імідазоліл, морфолініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл або піперидиніл, причому А необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1a} -груп; та

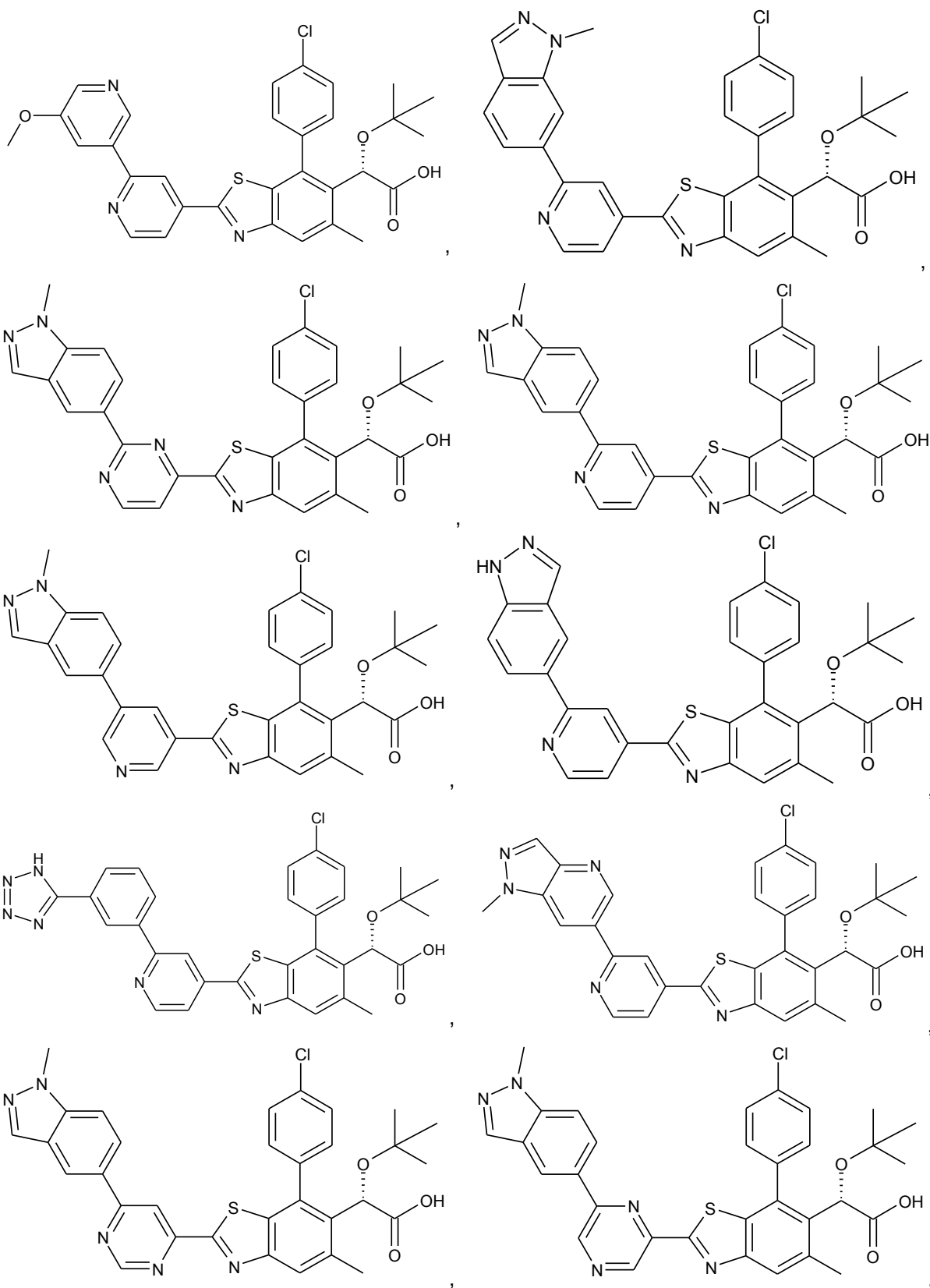
35 В являє собою феніл, піридиніл, індазоліл, піразоло[4,3-b]піридиніл, піримідиніл, піразоліл, бензо[d]імідазоліл, 1H-бензо[d]імідазоліл-2(3H)-он, 2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 2,6-нафтиридин-1(2H)-он, 1,7-нафтиридиніл-8(7H)-он, 1H-індазоліл-3(2H)-он, хінолініл-2(1H)-он, хінолініл, піроло[2,3-b]піридиніл, піролідініл, піперазиніл, імідазоліл, піперидиніл, морфолініл, 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразиніл, 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-с]піридиніл, піразоло[1,5-a]піримідиніл, піримідиніл-2,4(1H,3H)-діоніл, піридиніл-2(1H)-он, 1H-піразоло[3,4-с]піридиніл, індолініл-2-он, 1H-піроло[3,4-с]піридиніл-3(2H)-он, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридиніл, піримідиніл-2(1H)-он, азетидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин, 1H-піразоло[3,4-b]піридиніл, 2H-бензо[b][1,4]оксазиніл-3(4H)-он, 3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазиніл, індолініл, 3,4-дигідробензо[f][1,4]оксазепін-5(2H)-он, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл або 1H-бензо[d][1,2,3]триазоліл, причому В необов'язково заміщено за допомогою 1-5 Z^{1b} -груп.

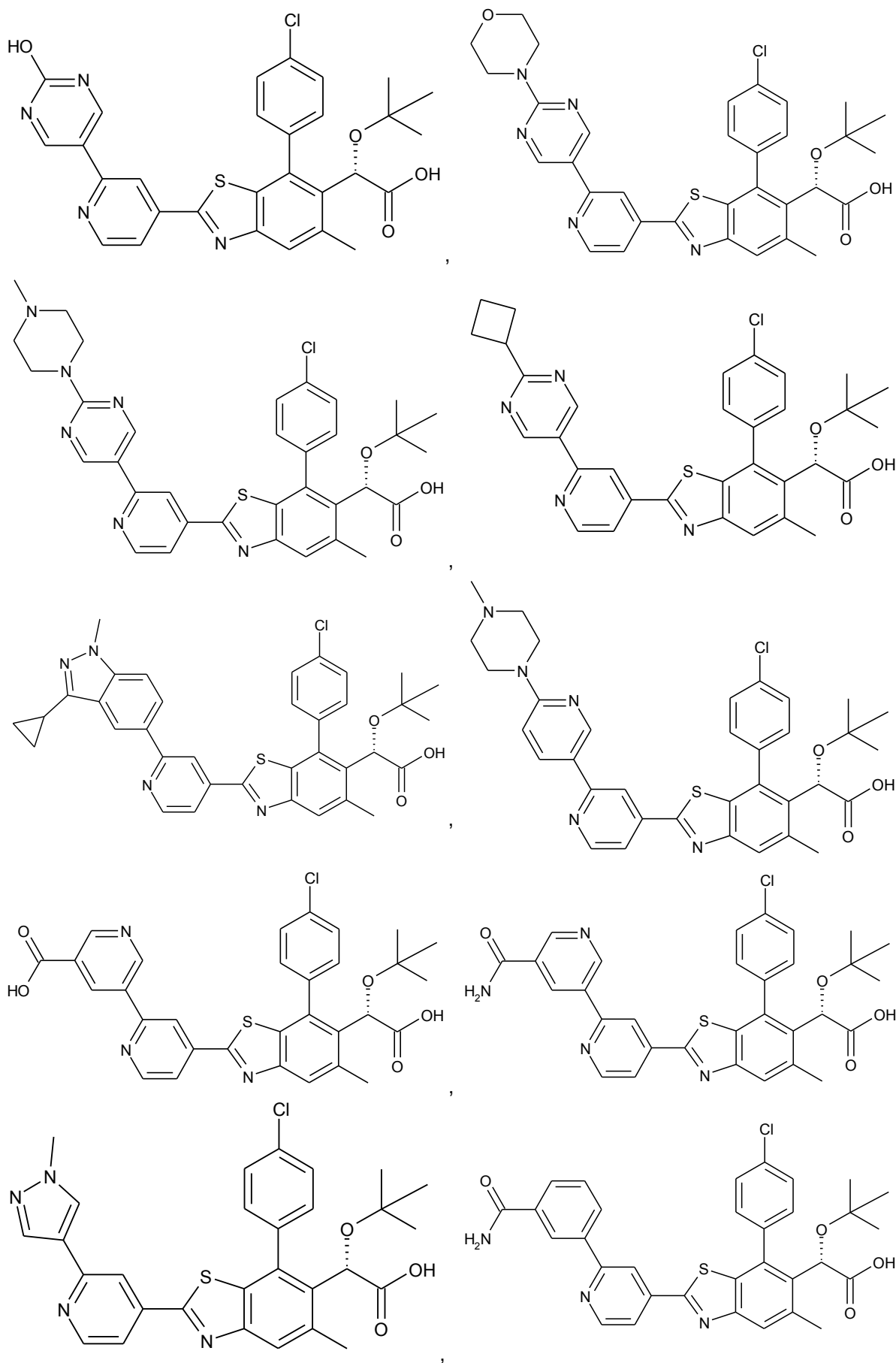
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, 11, 13 або 14 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій А не заміщений за допомогою Z^{1a} .

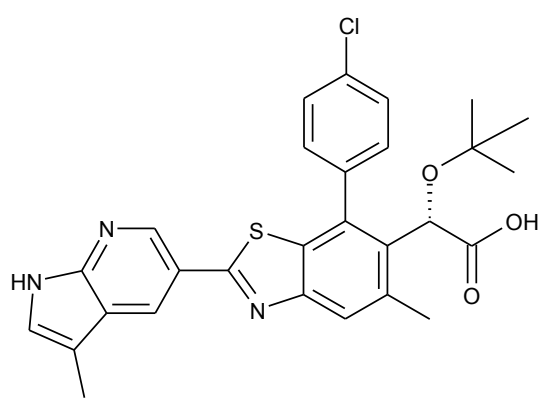
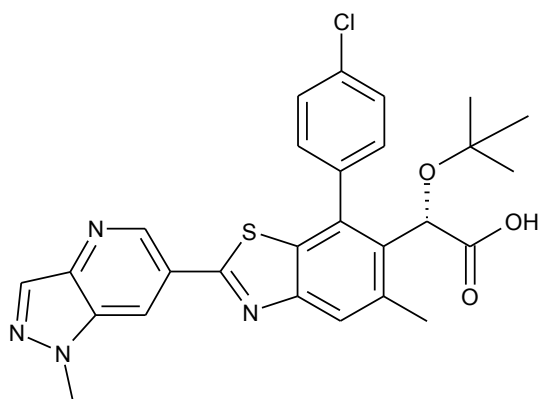
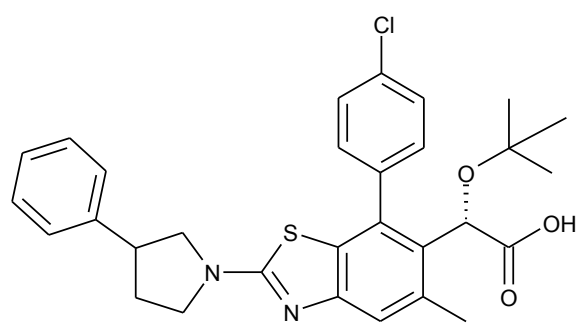
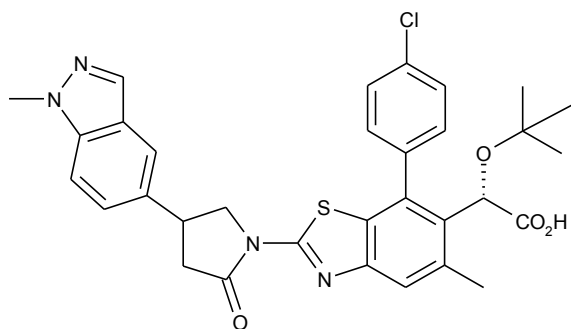
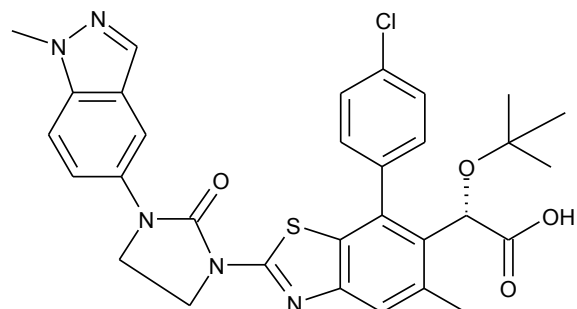
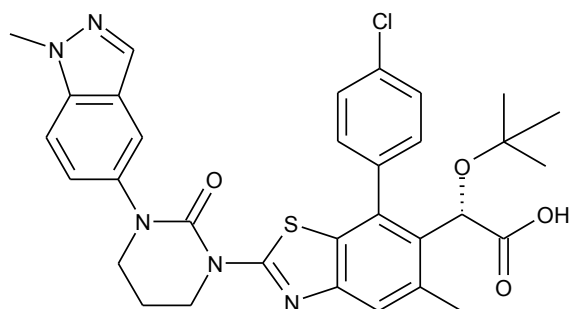
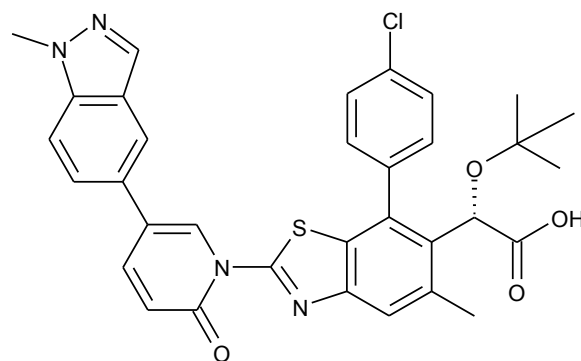
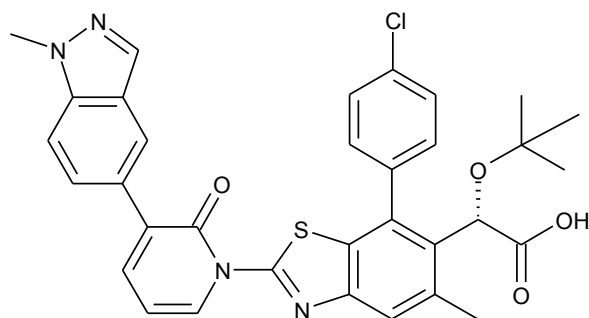
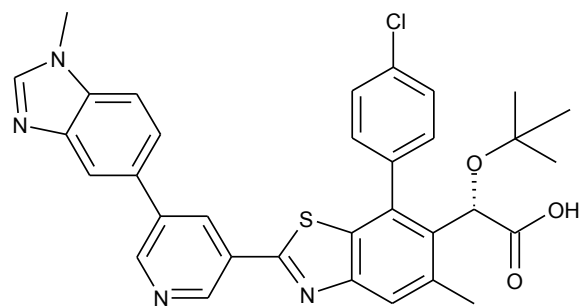
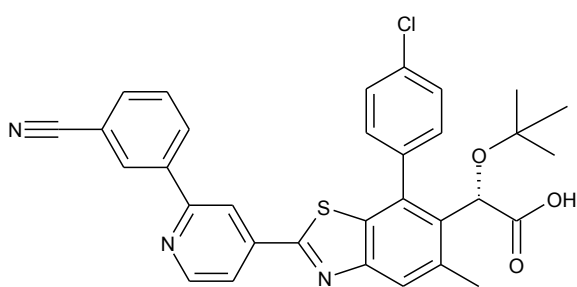
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл.

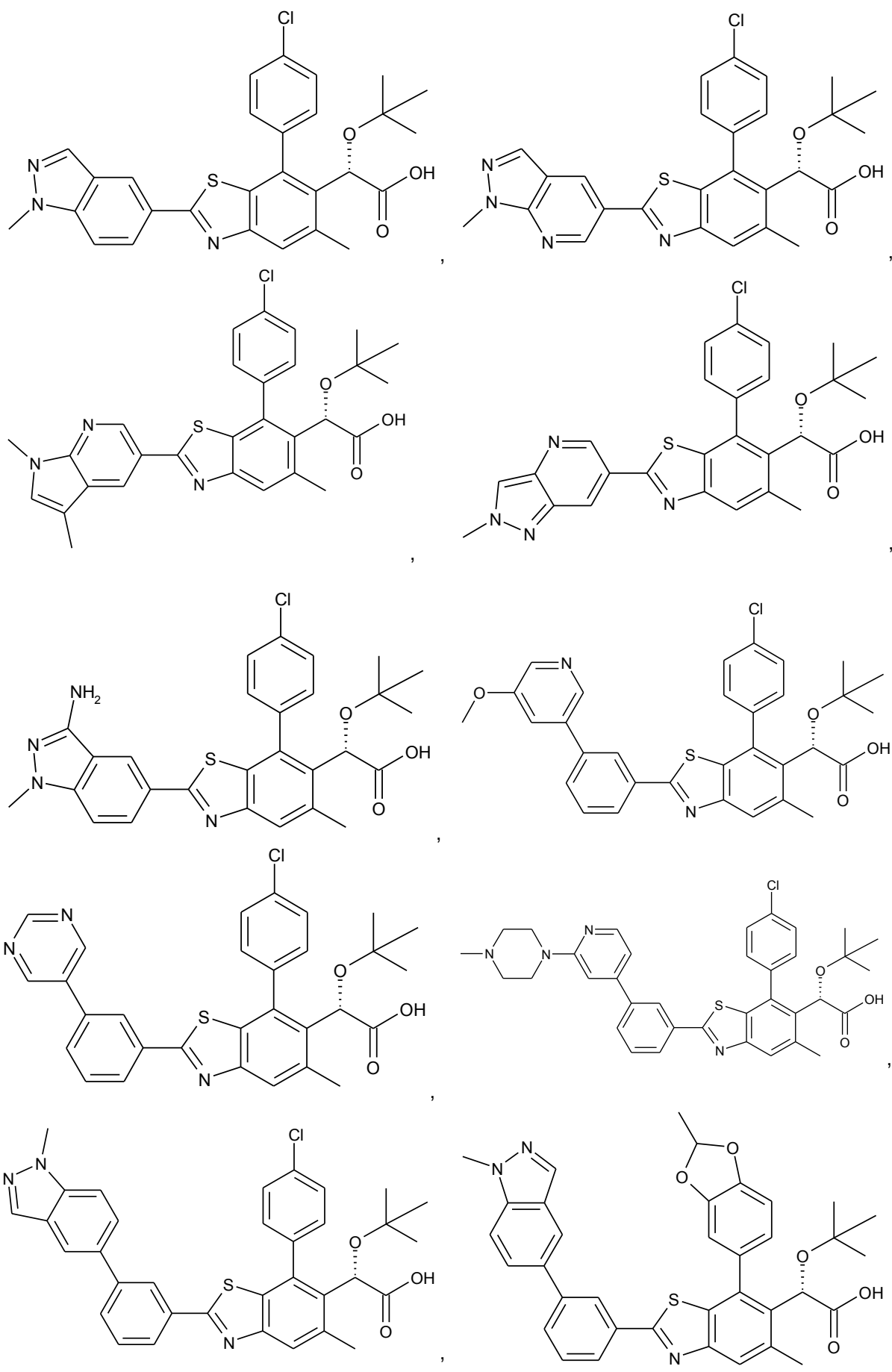
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або 15 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій кожен Z^{1b} незалежно являє собою CN, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероарил, гетероцикл, (C_6-C_{20}) арил (C_1-C_6) алкіл-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_2-C_6)$ алкеніл, $-O(C_2-C_6)$ алкініл, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$ або $-C(O)NR_cR_d$.

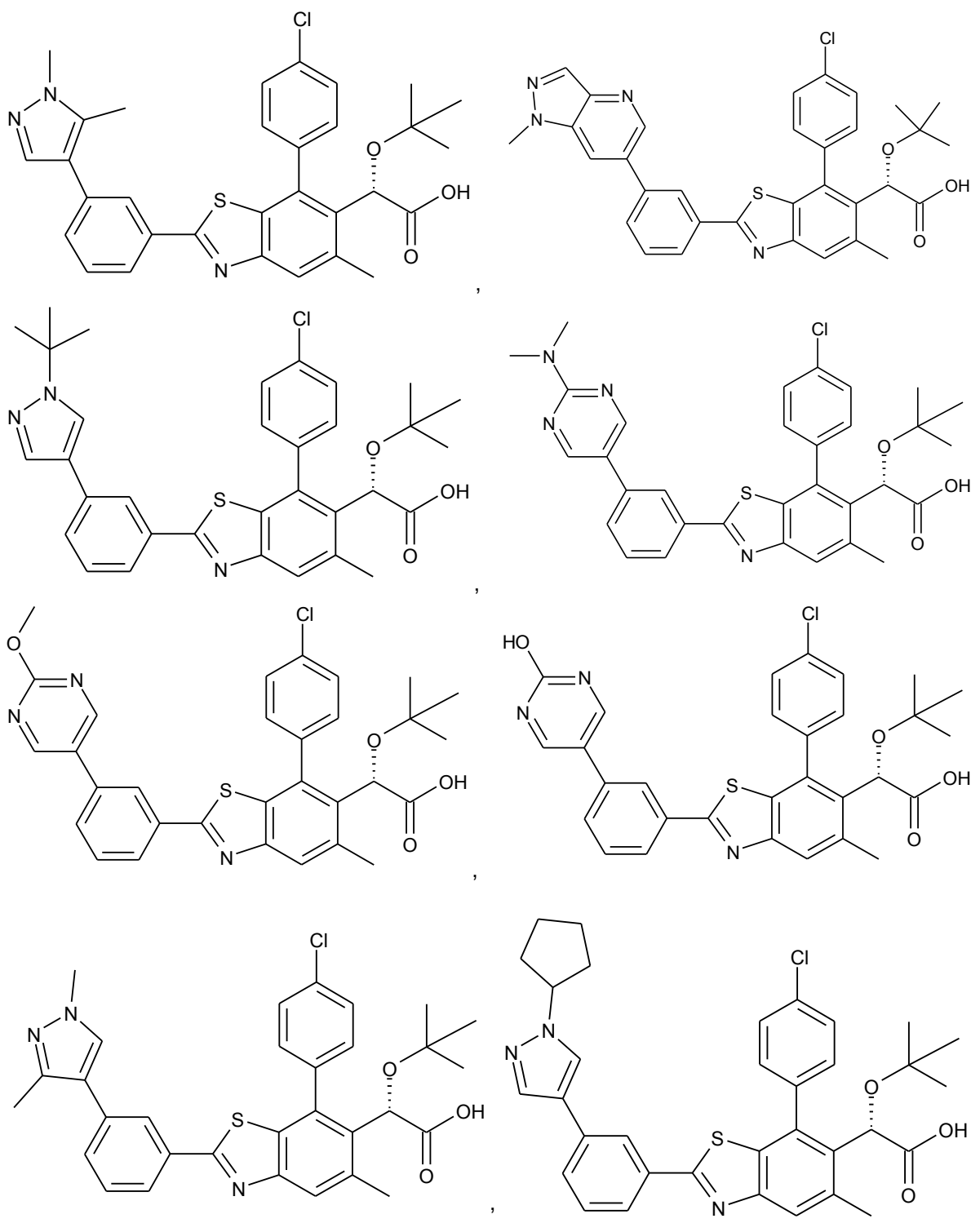
18. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка вибрана з групи, що складається з:

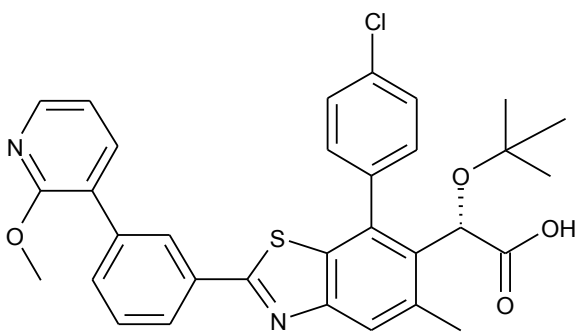
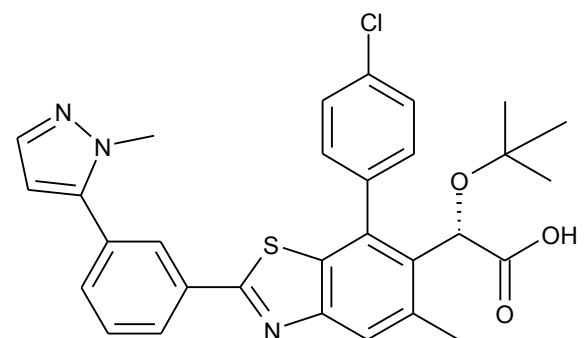
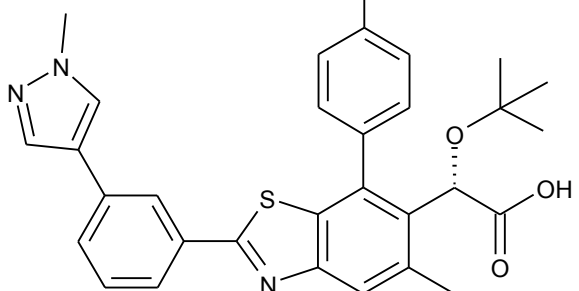
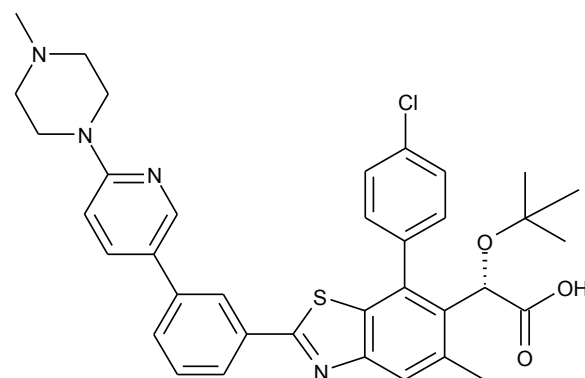
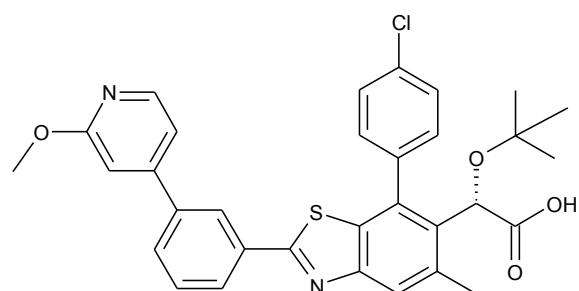
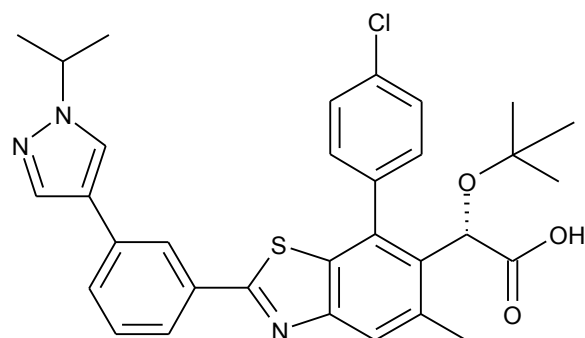
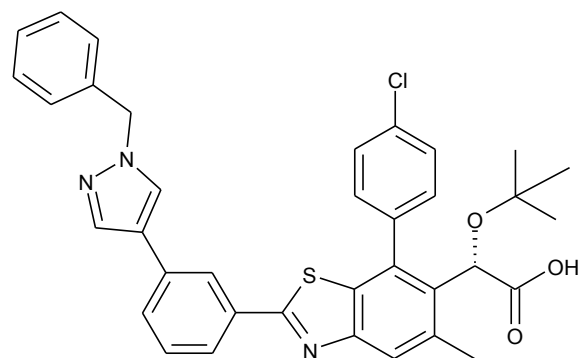
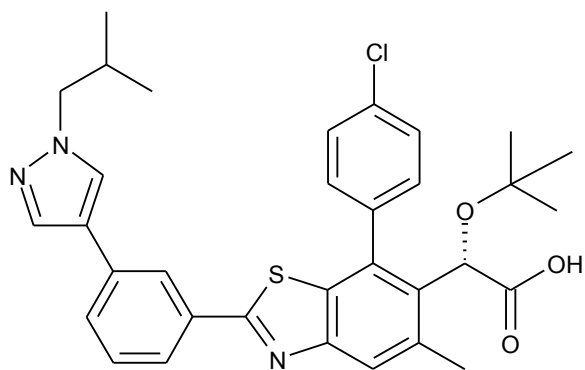


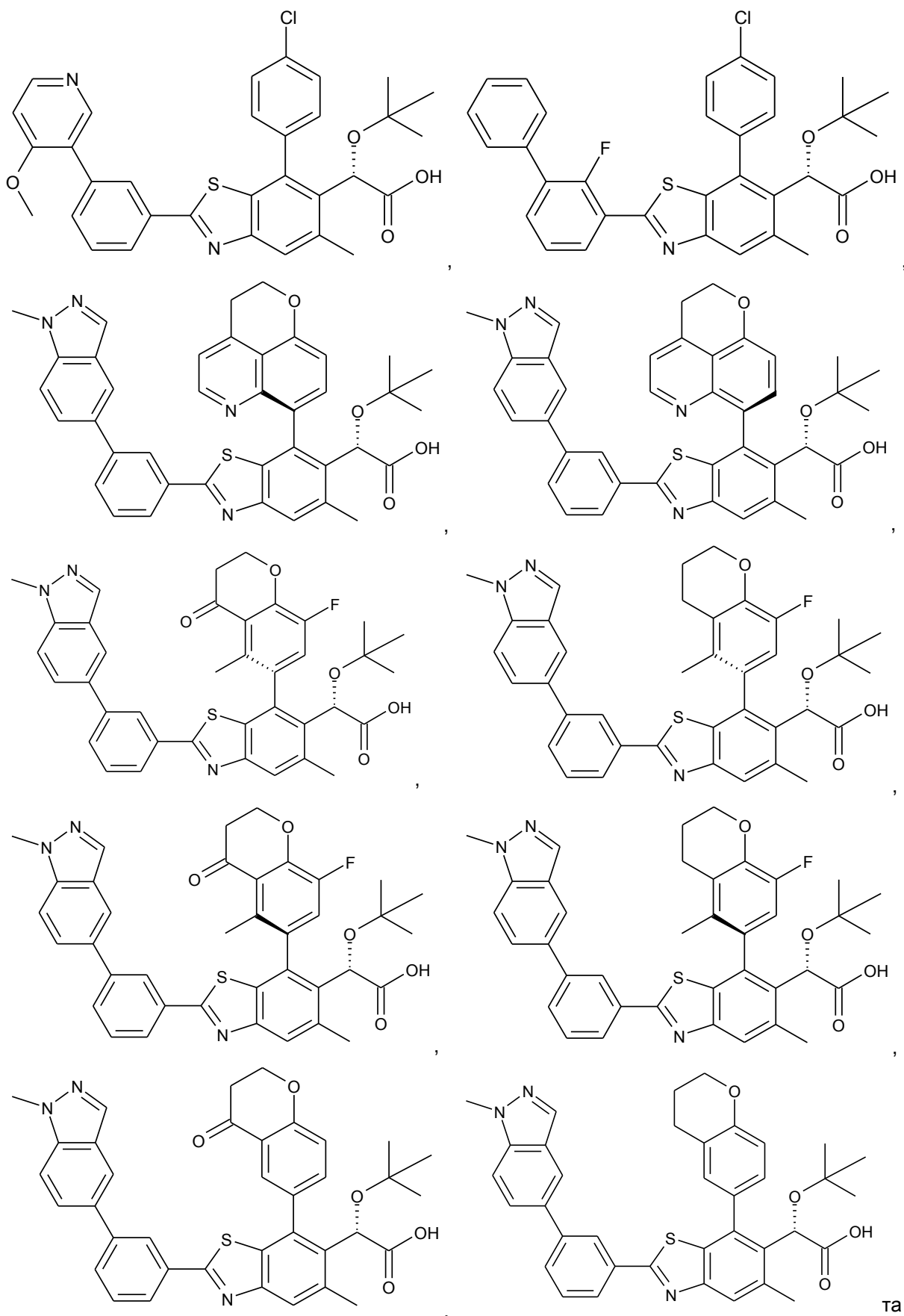


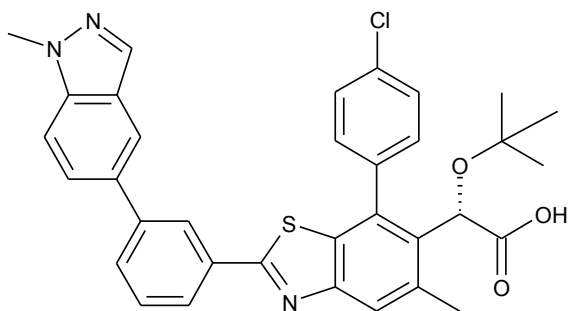




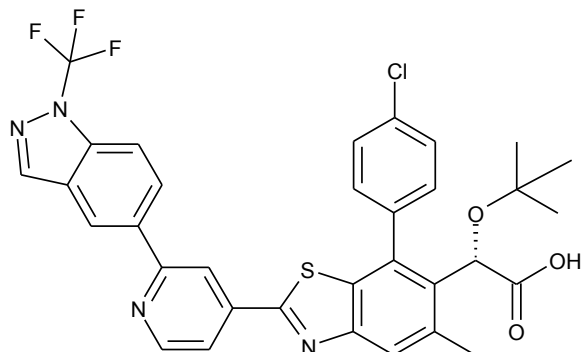
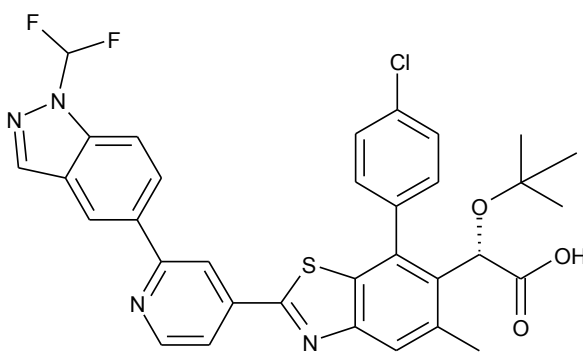
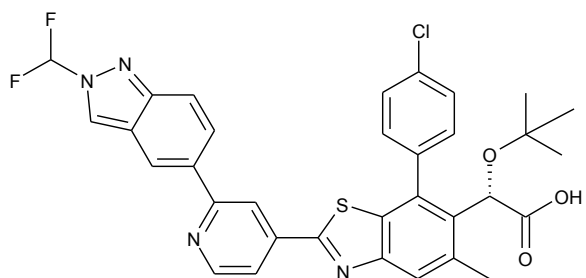
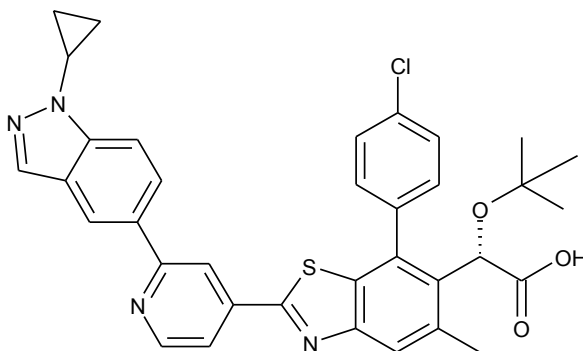
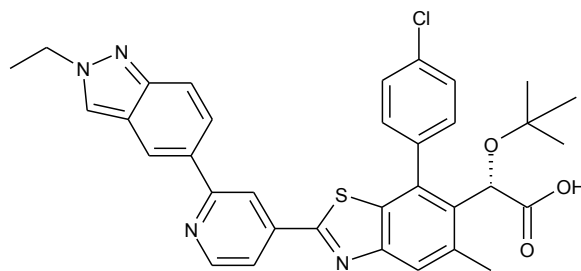
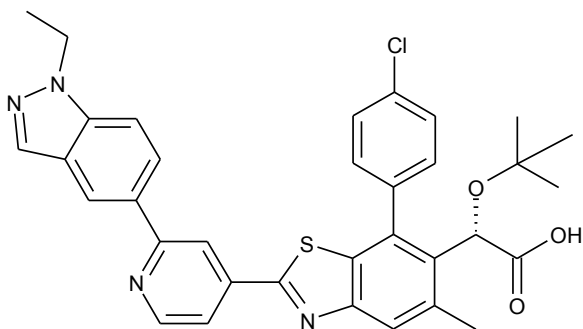


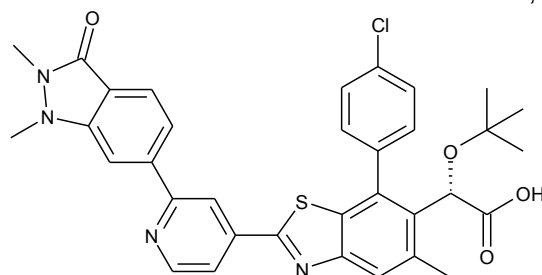
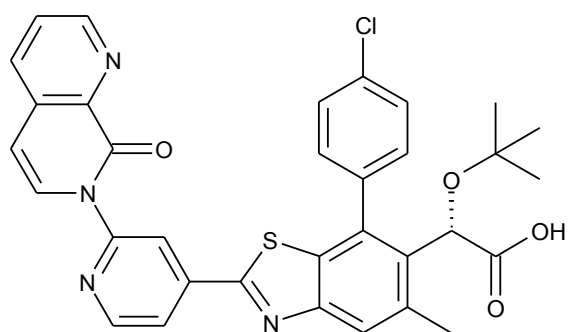
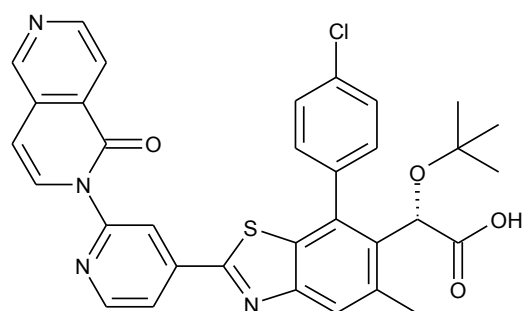
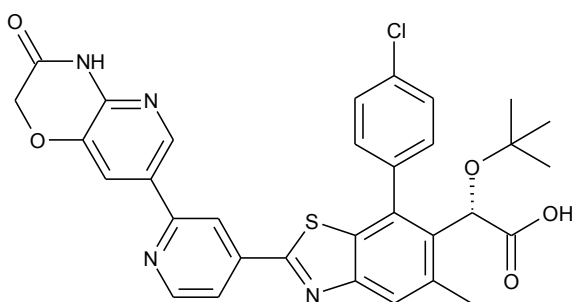
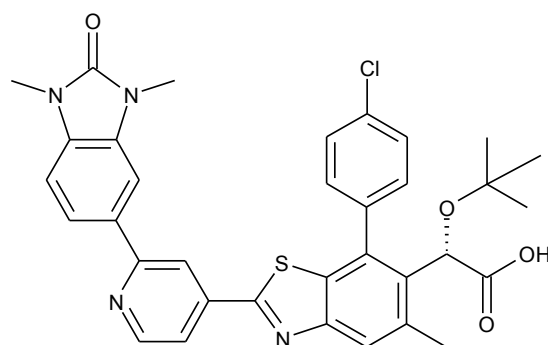
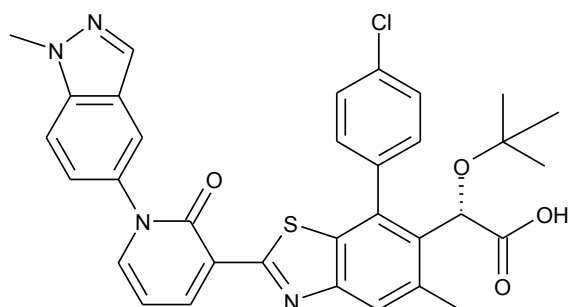
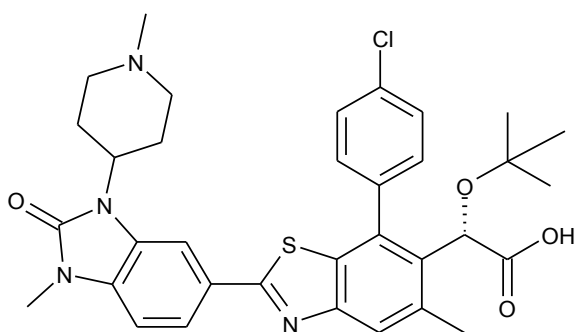
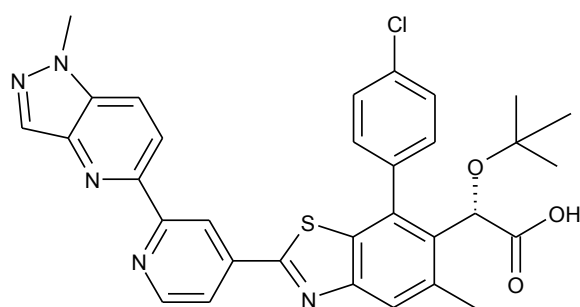
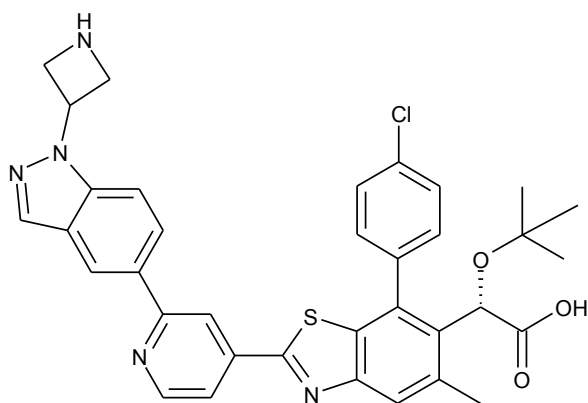


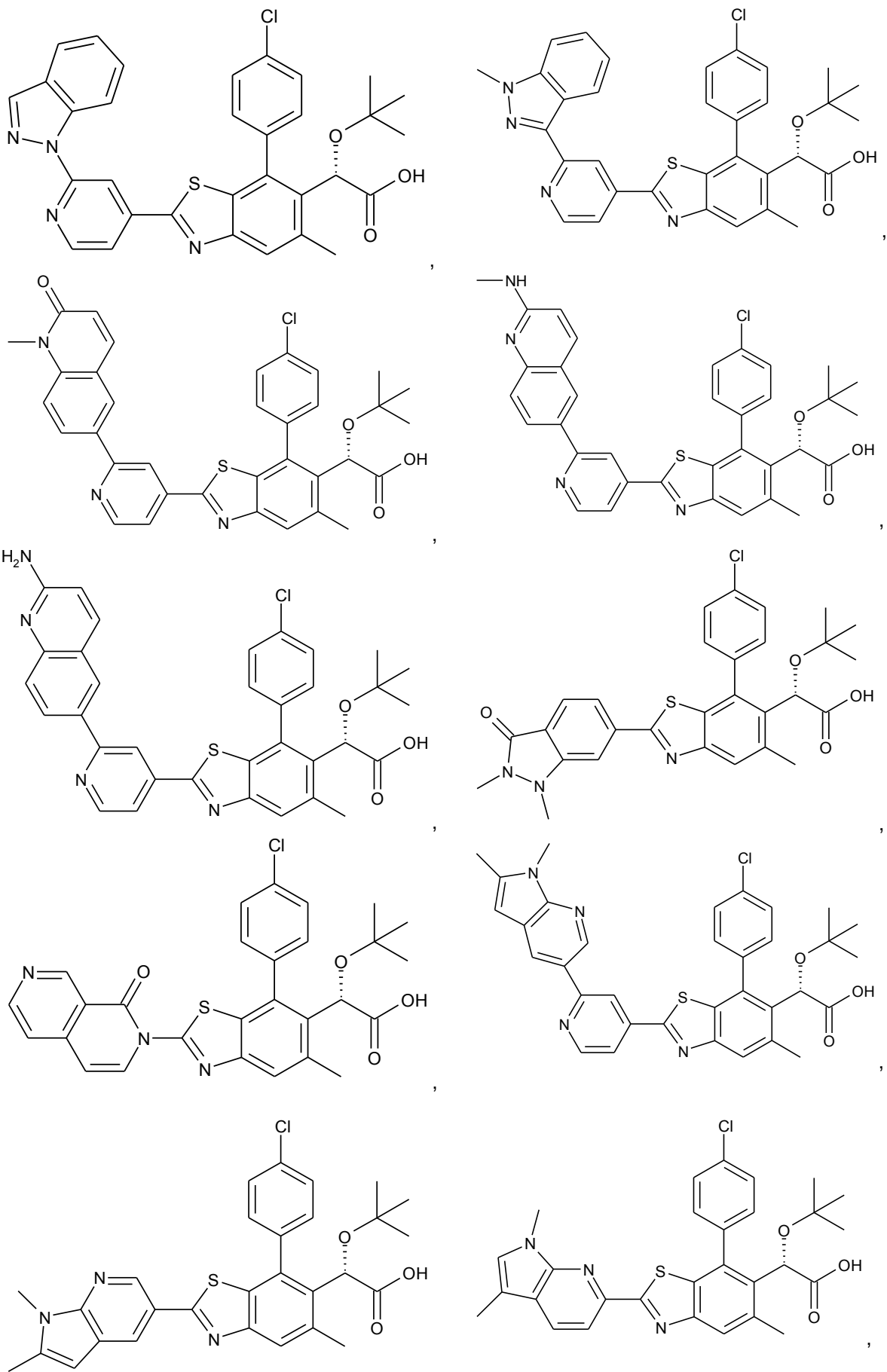


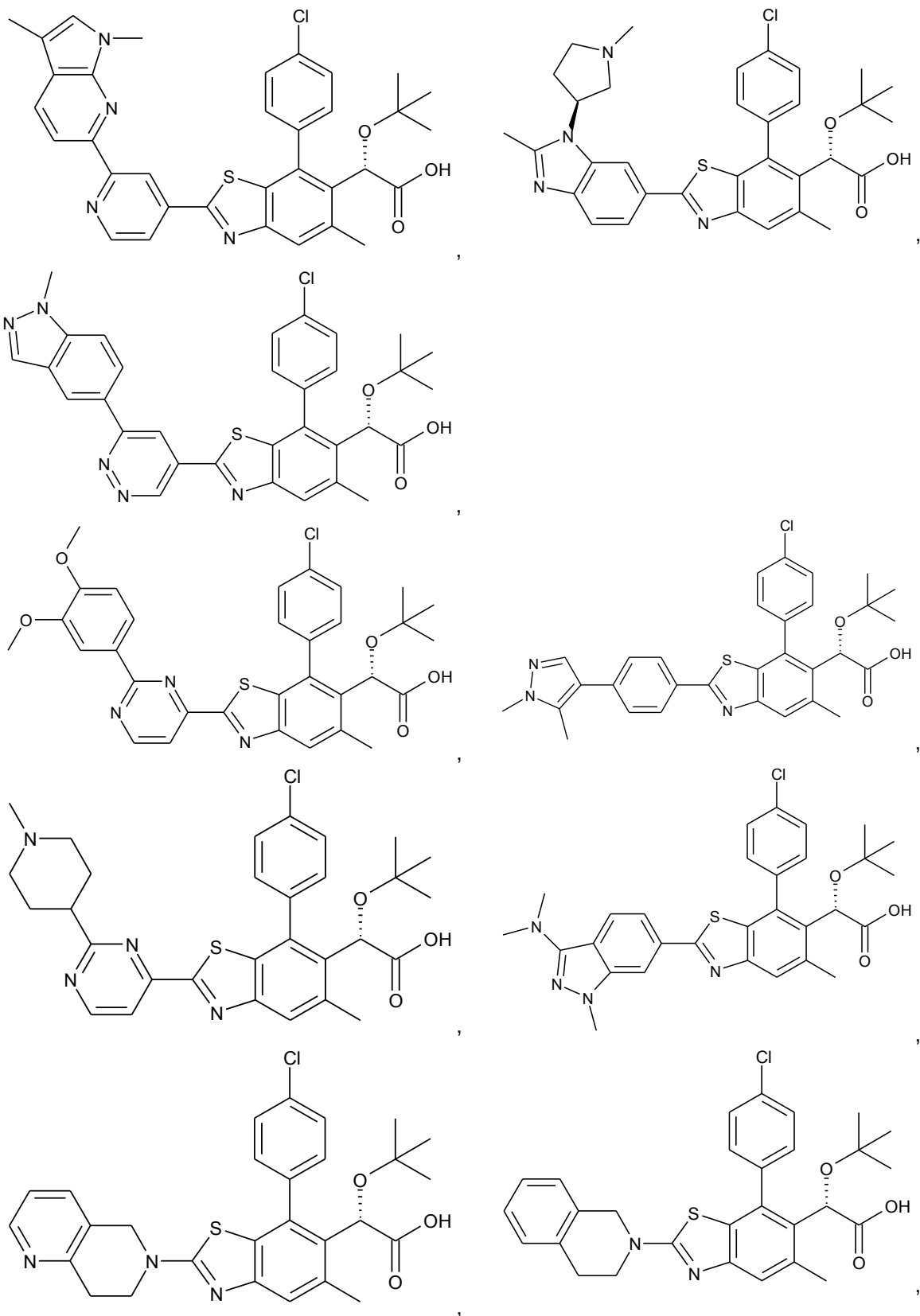


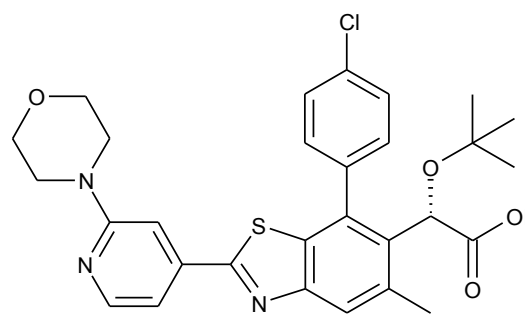
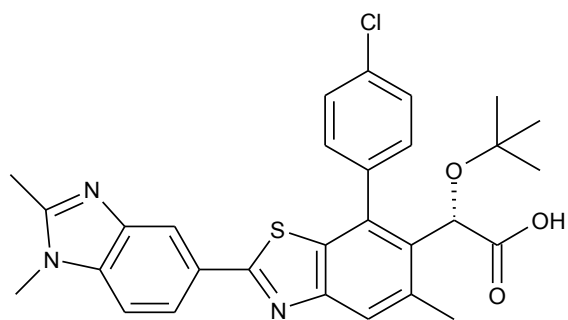
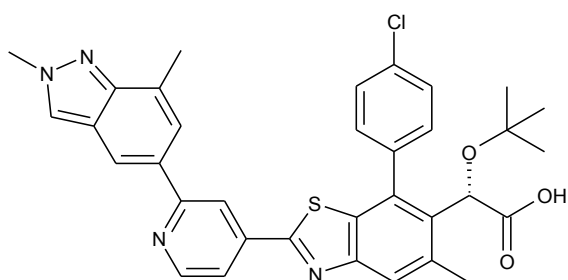
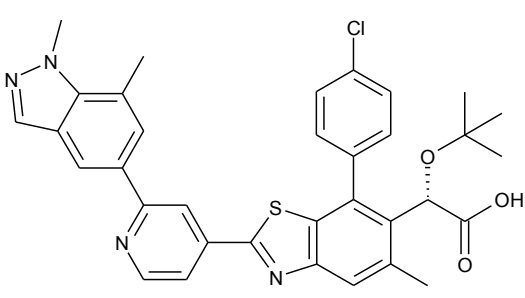
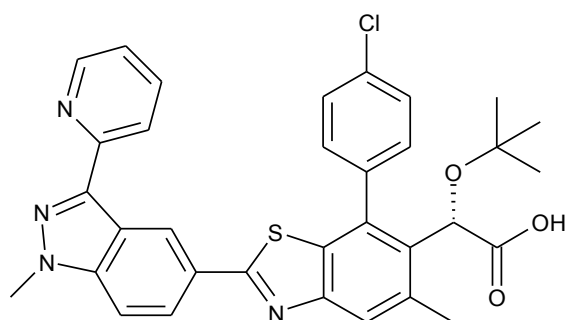
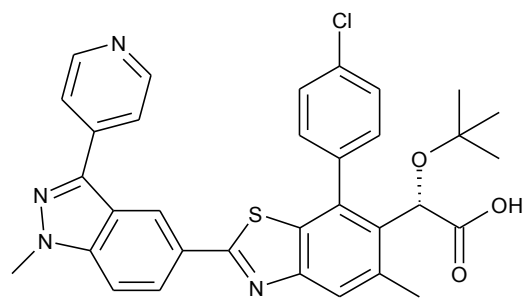
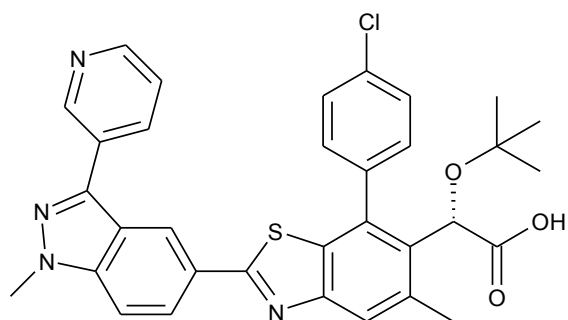
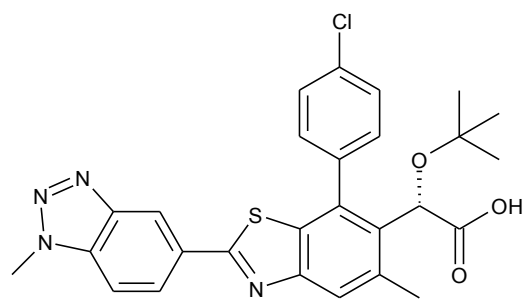
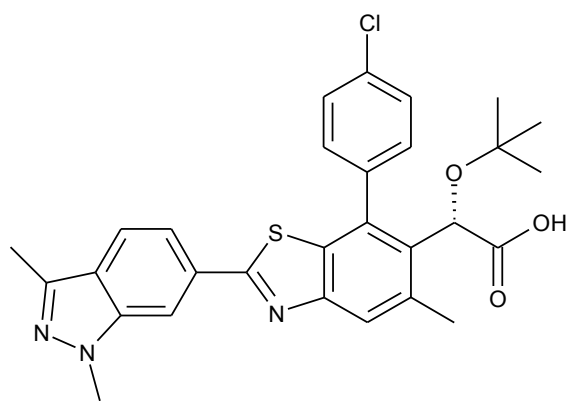
19. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка вибрана з групи, що складається з:

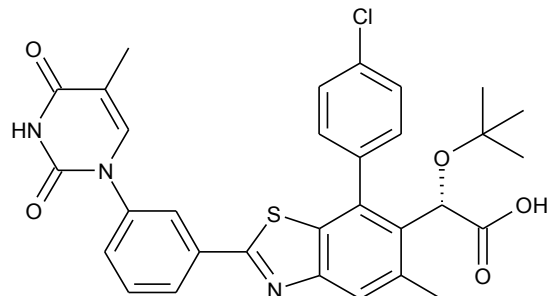
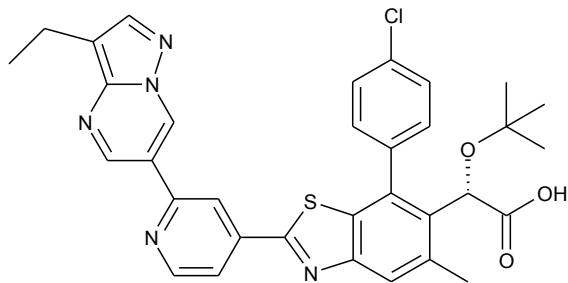
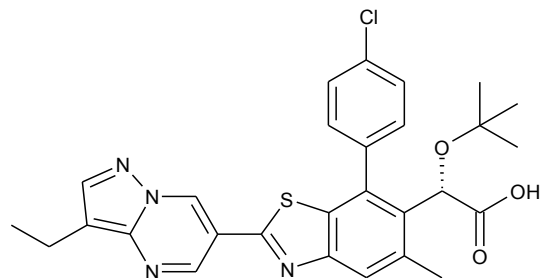
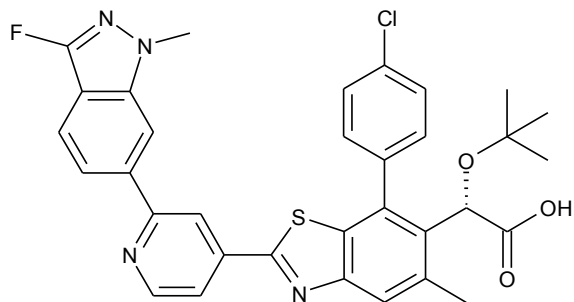
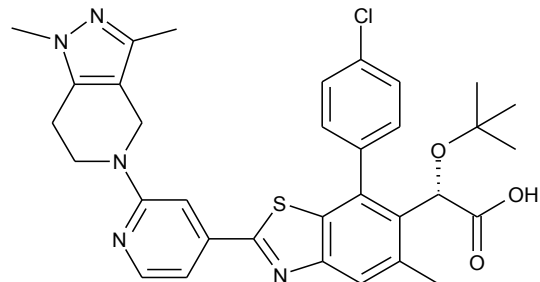
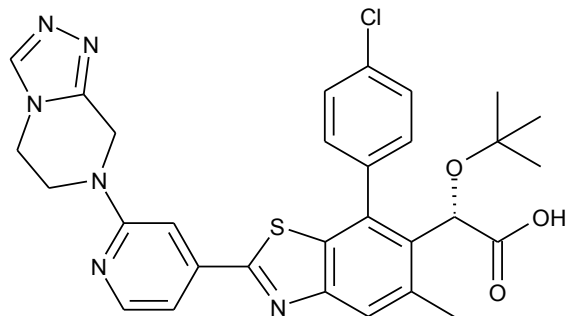
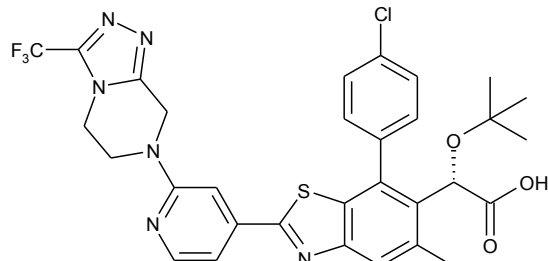
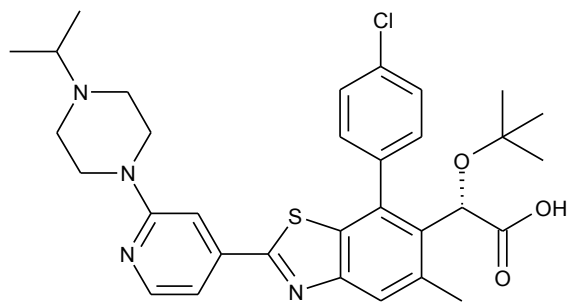
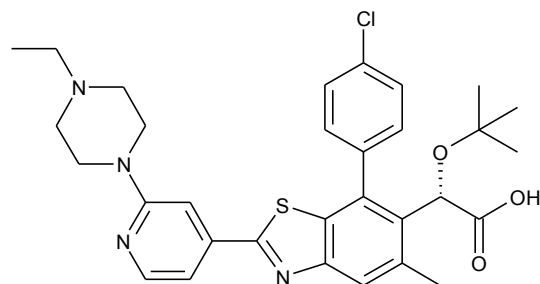
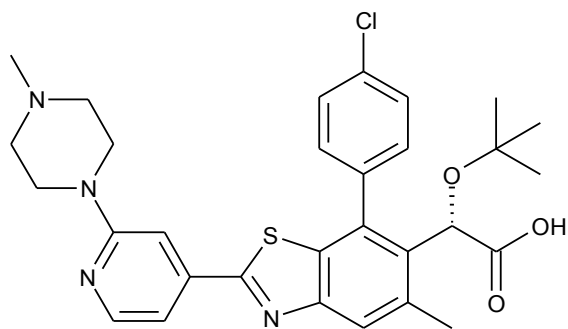


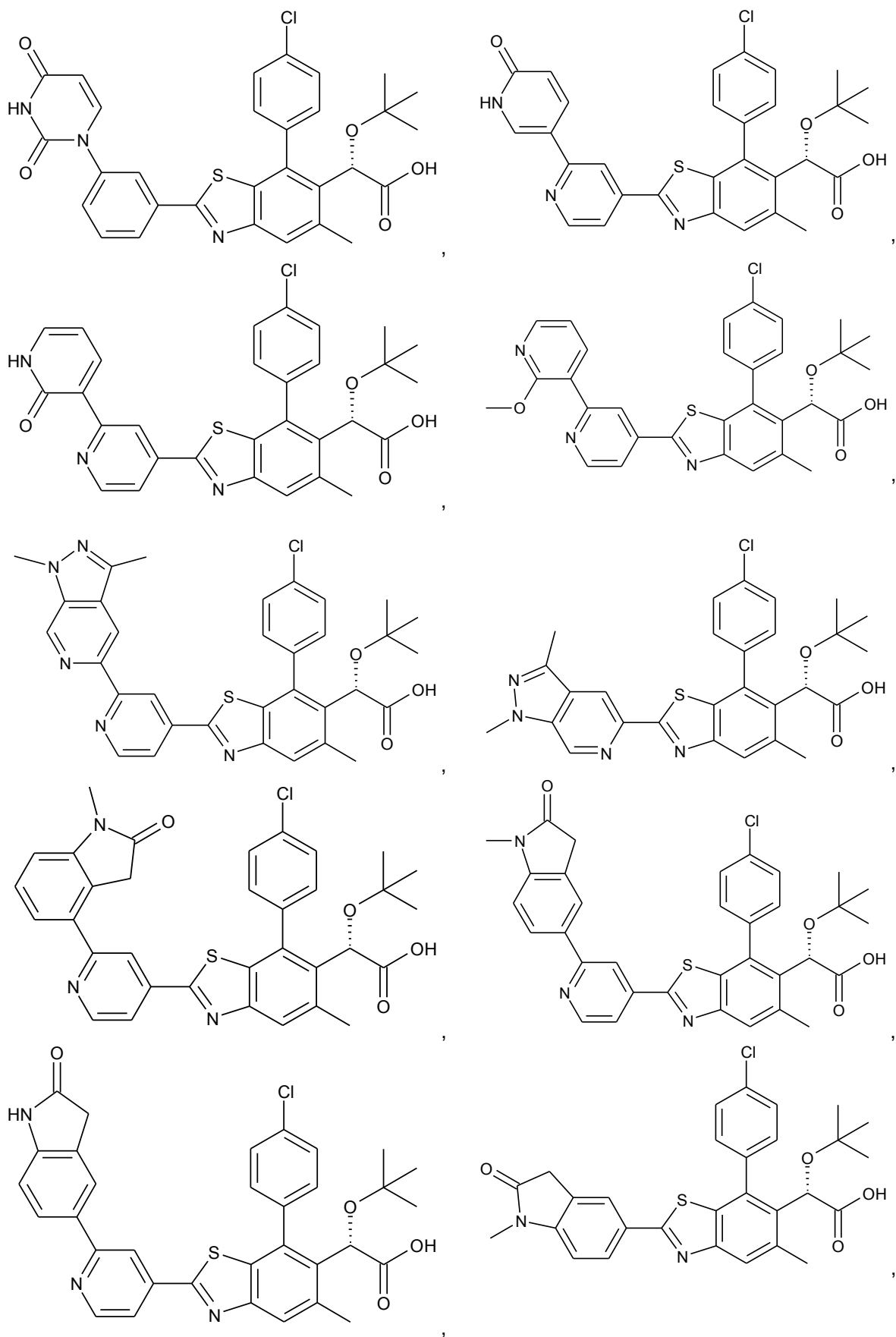


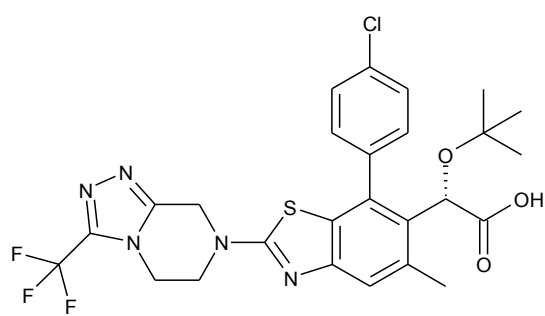
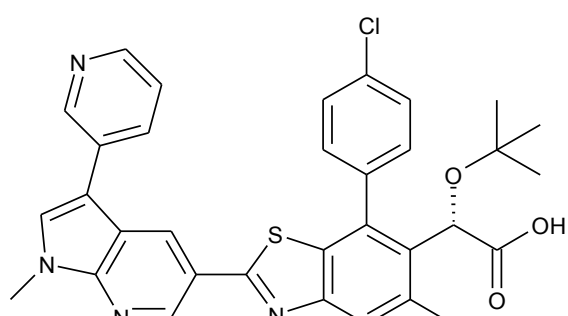
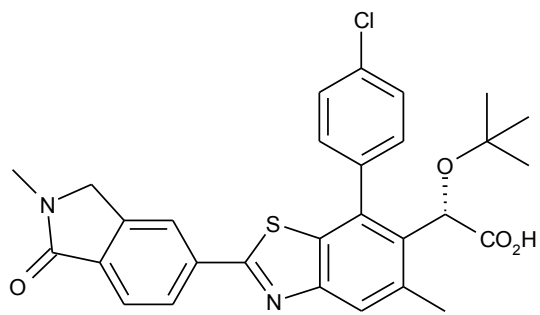
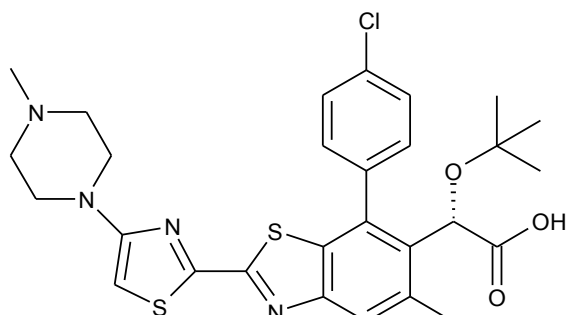
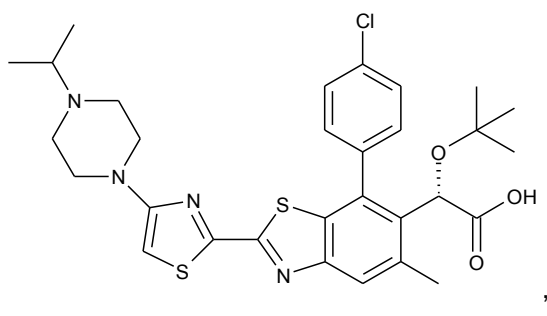
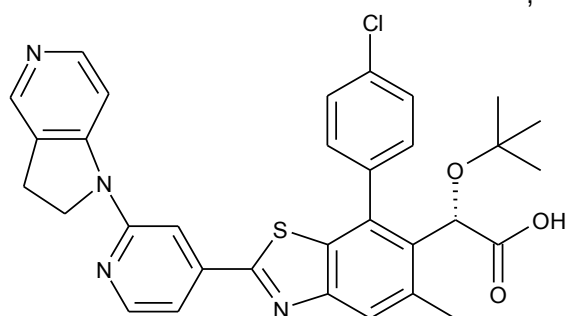
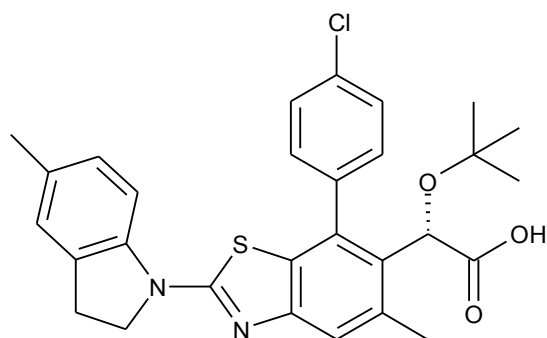
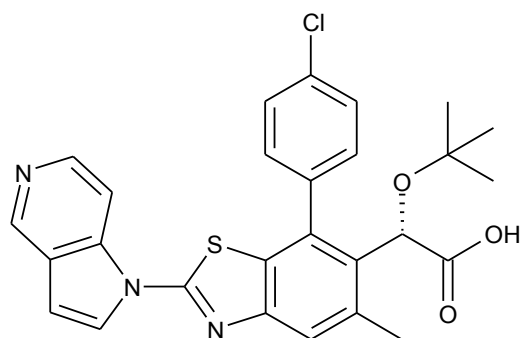
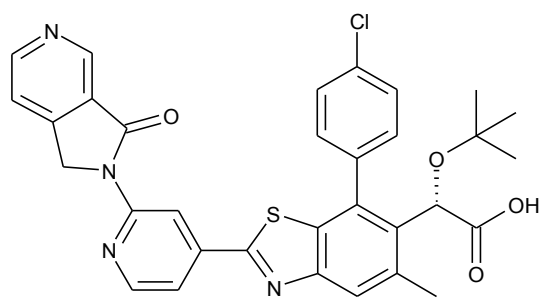
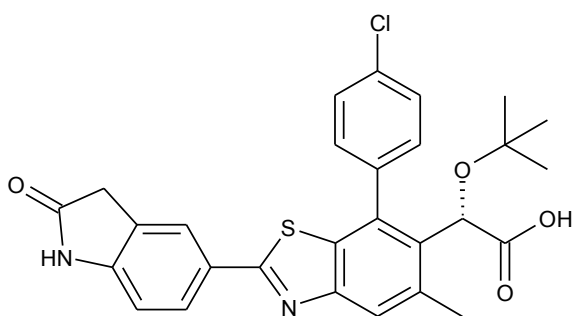


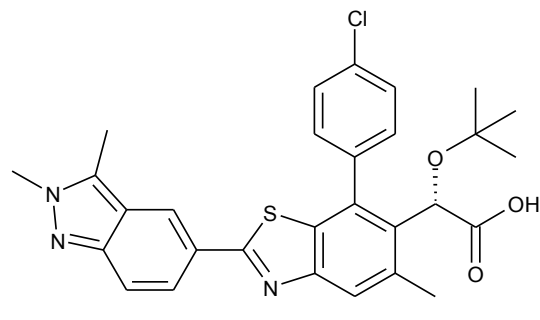
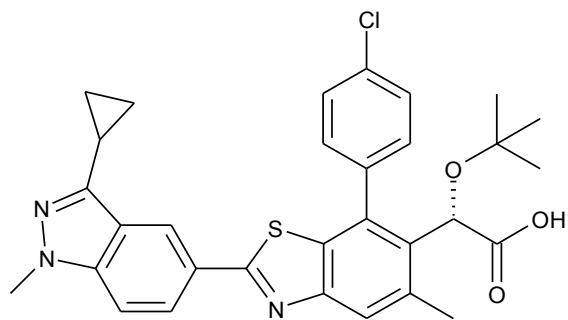
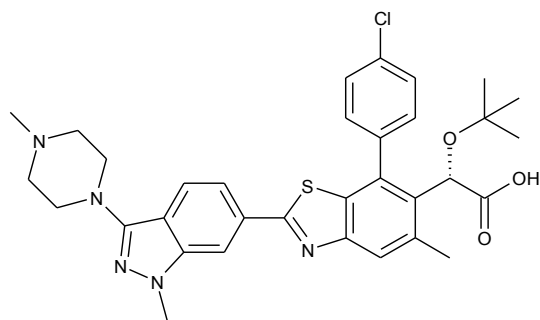
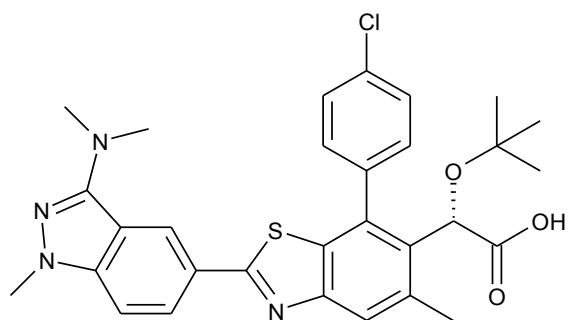
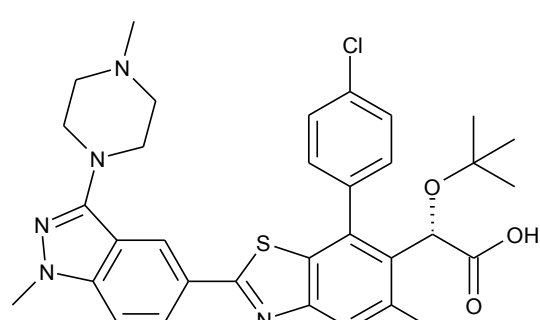
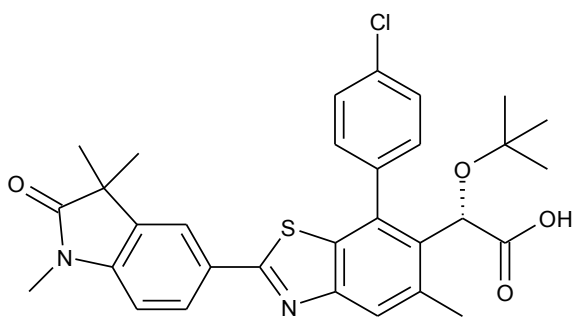
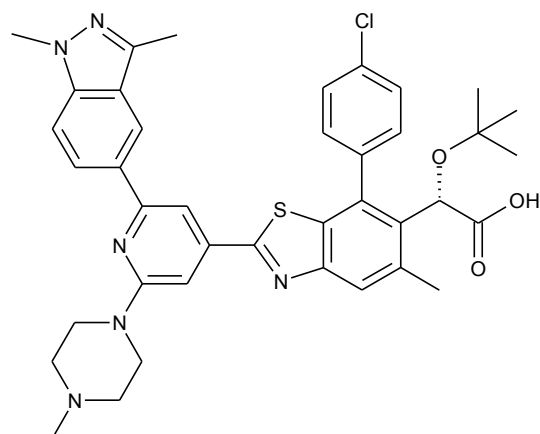
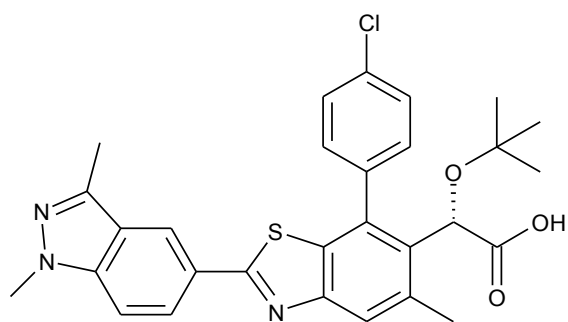


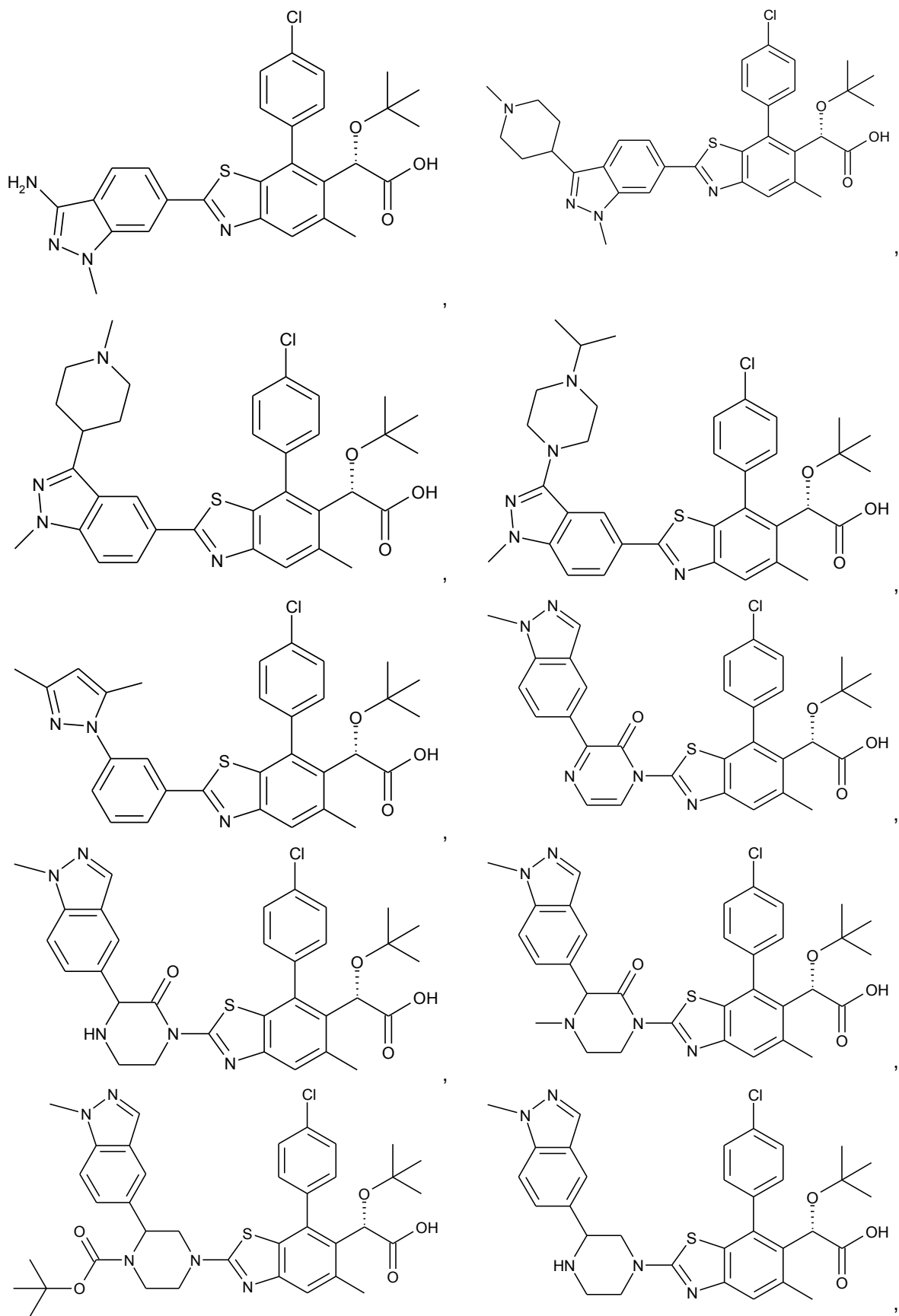


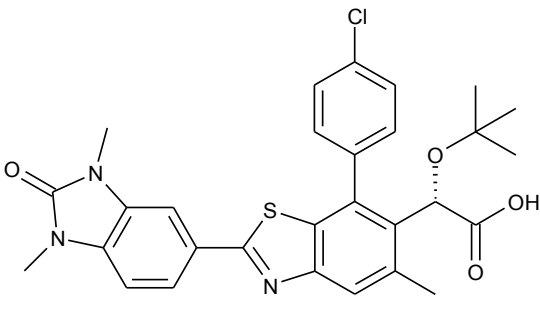
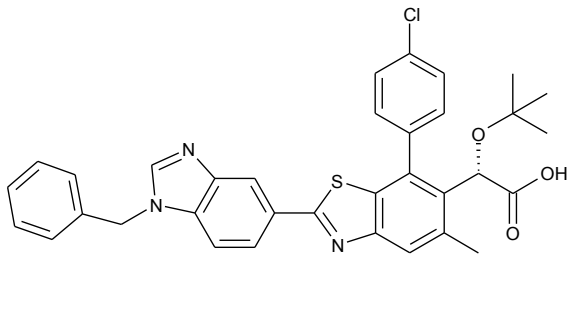
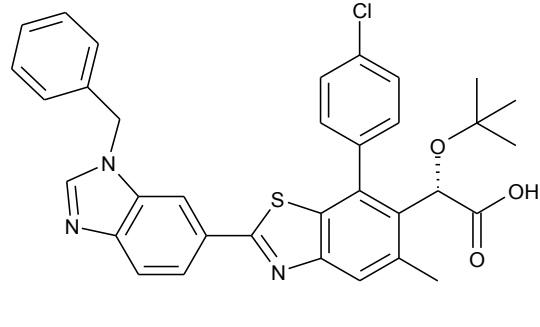
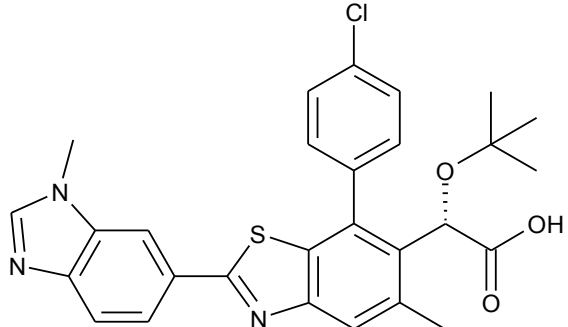
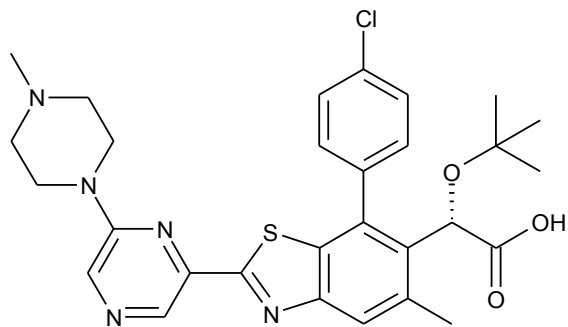
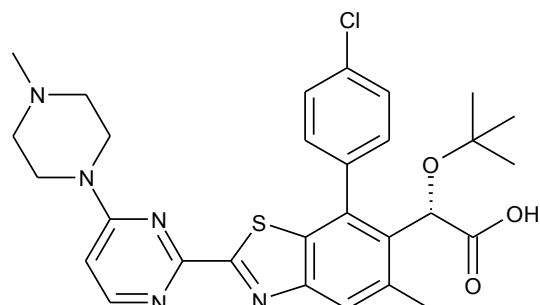
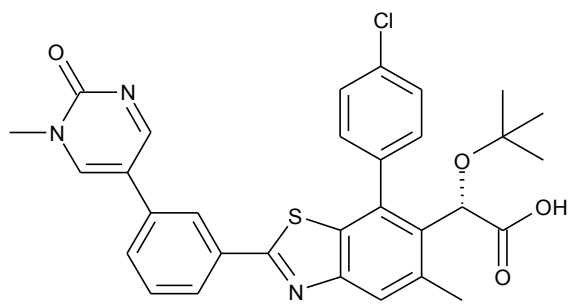
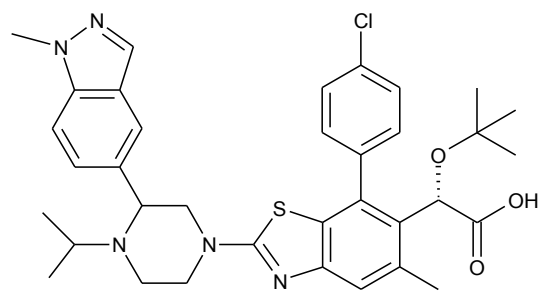
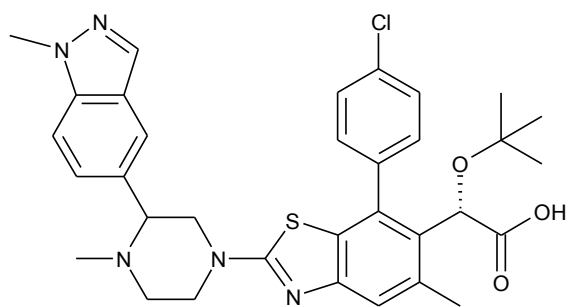


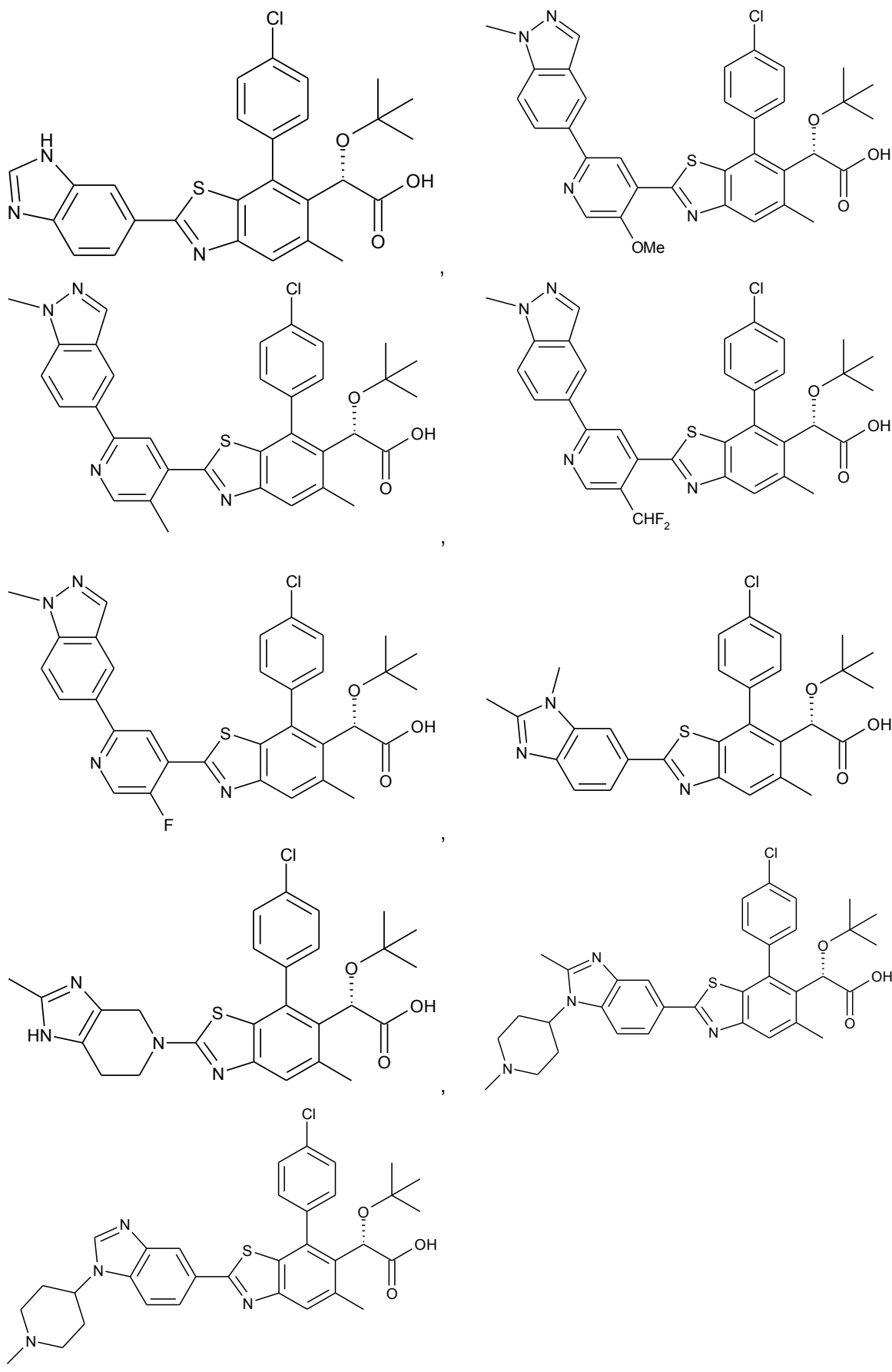


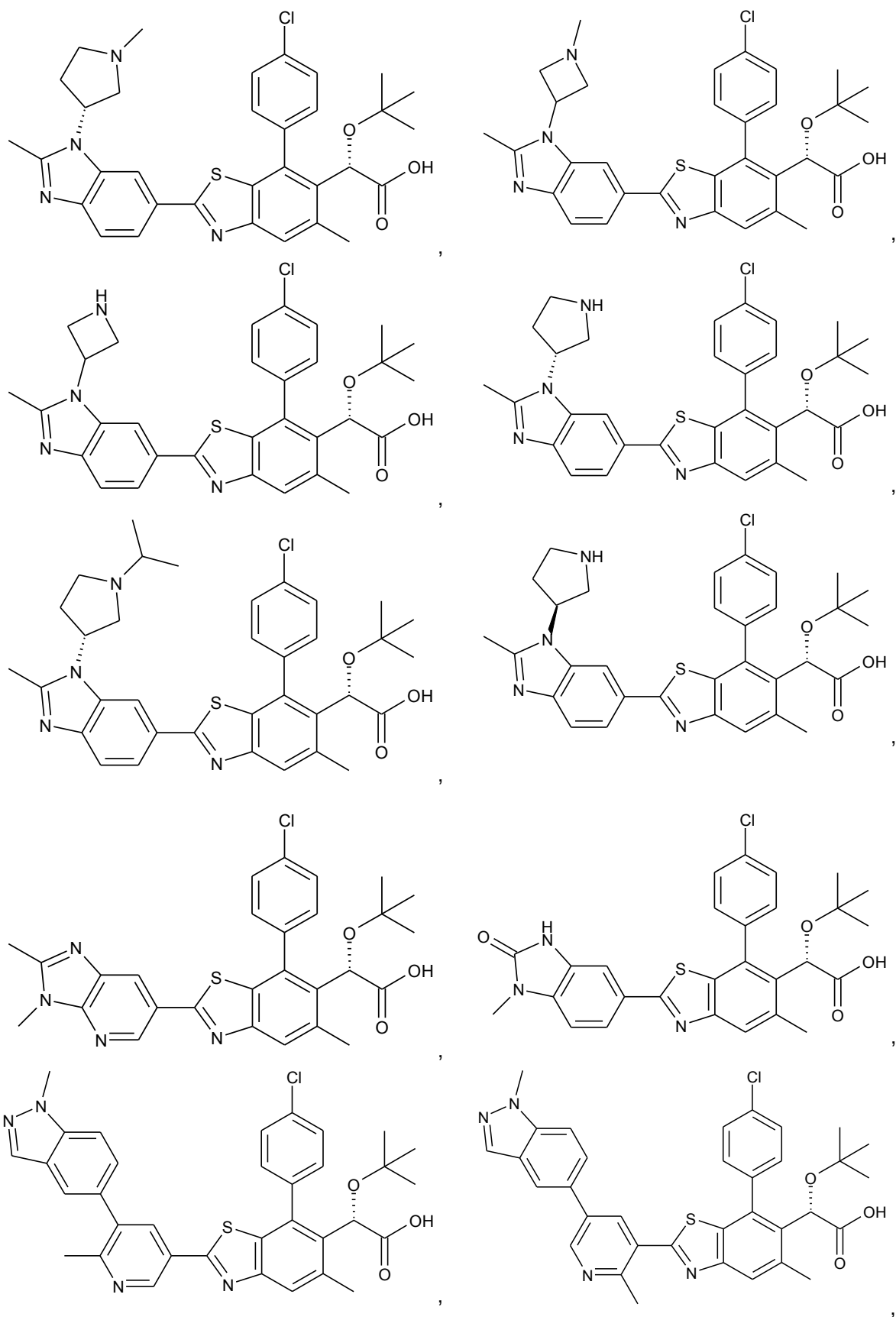


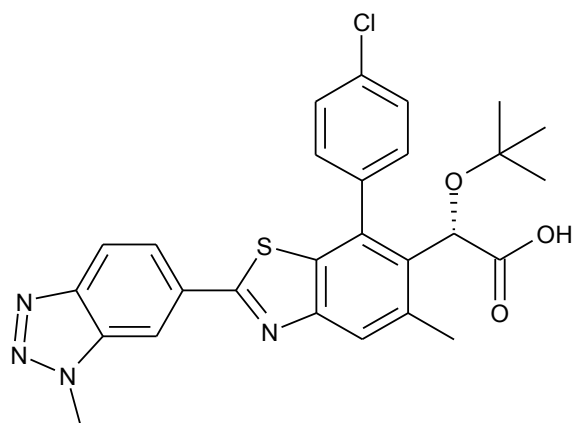
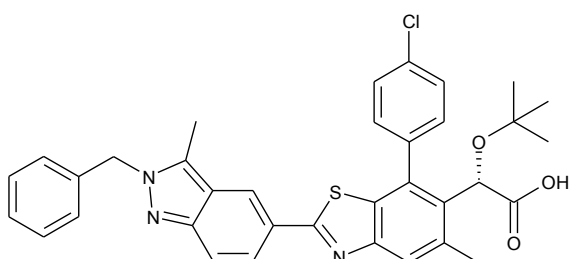
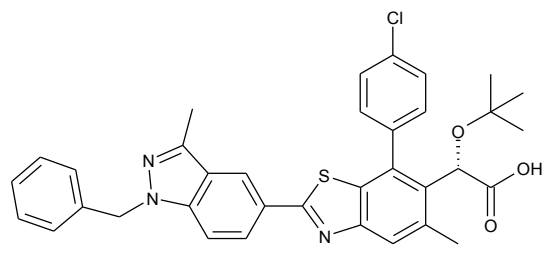
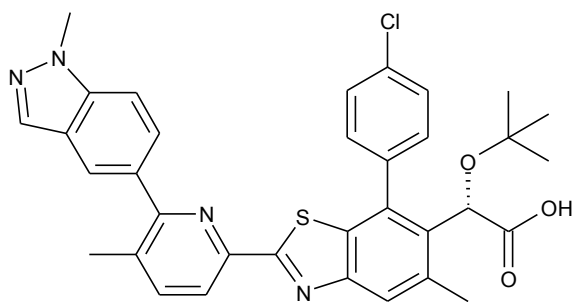
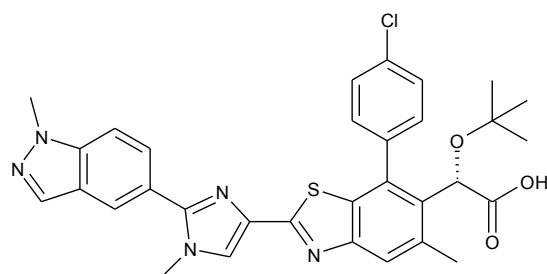
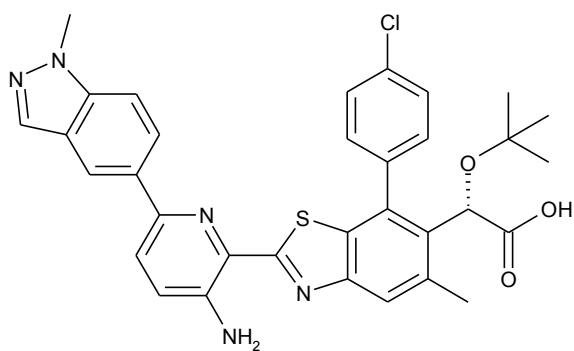
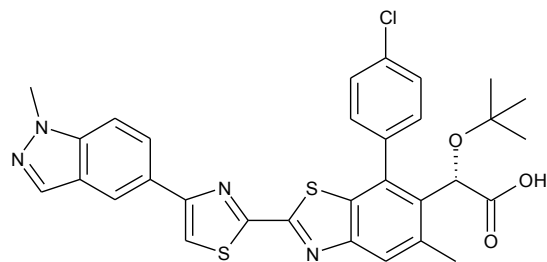
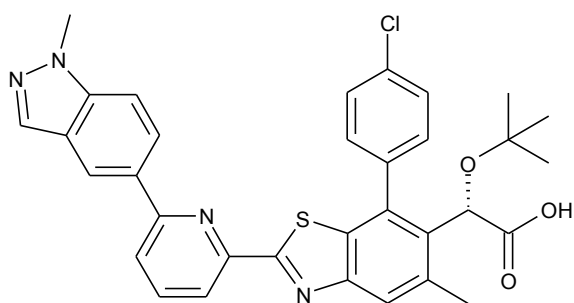
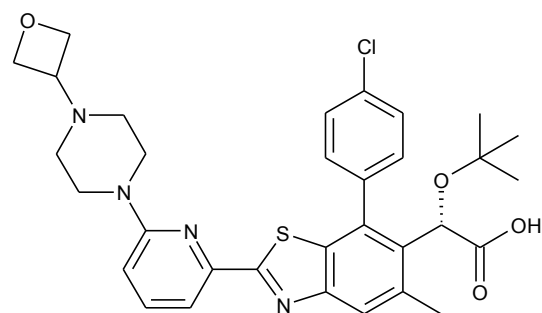
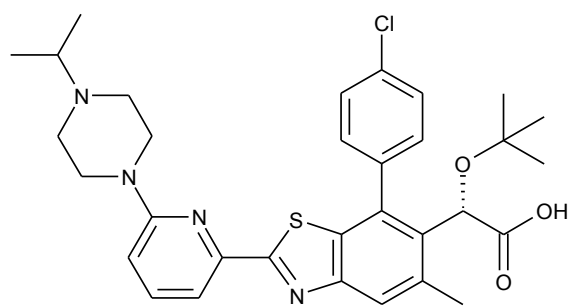


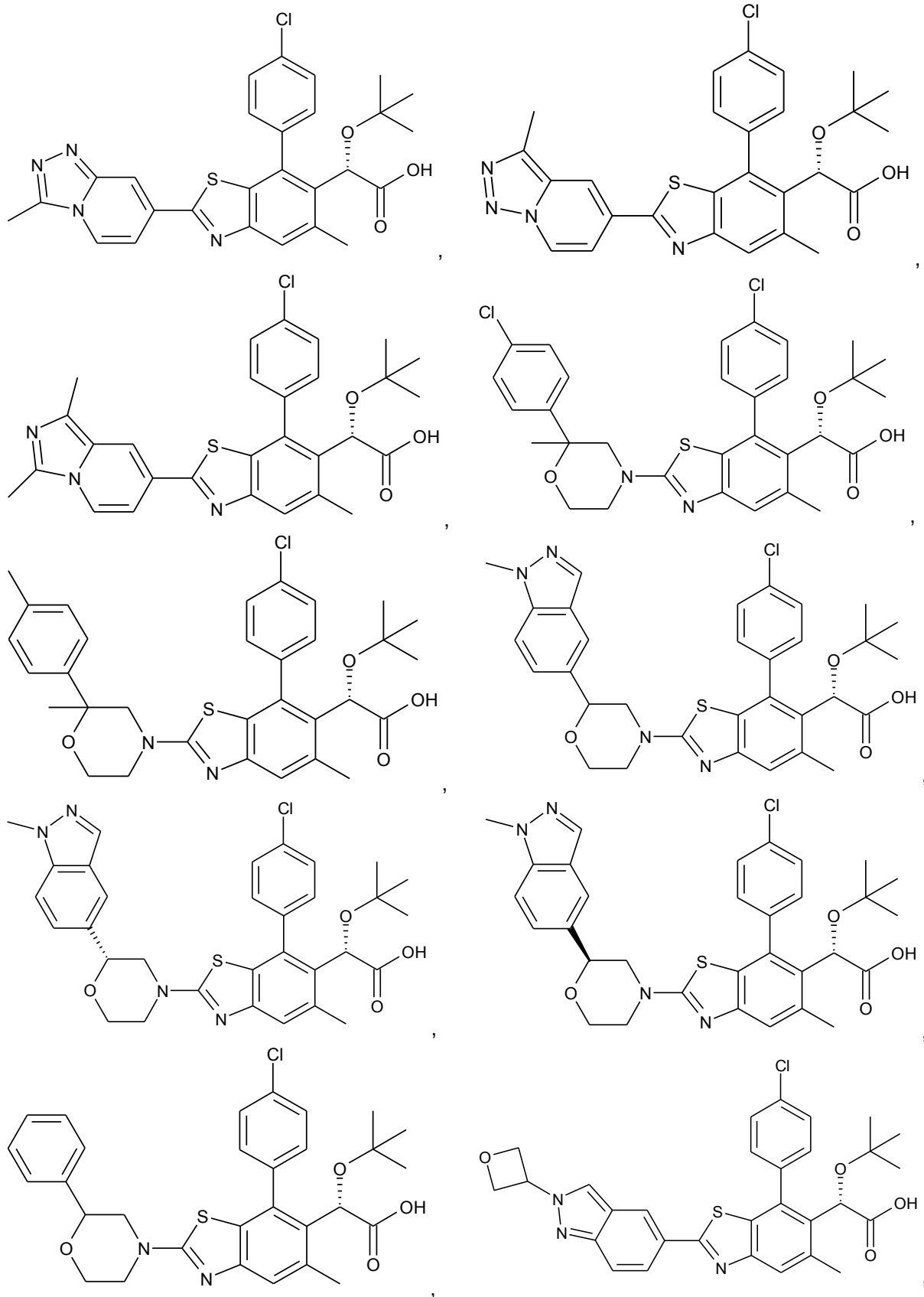


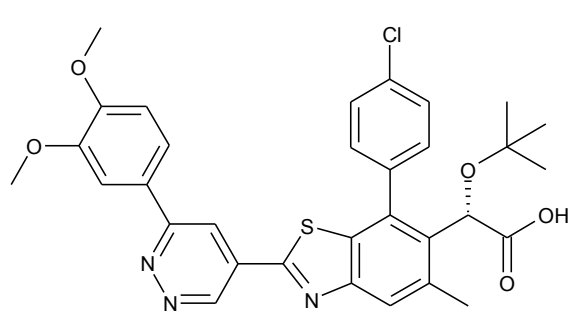
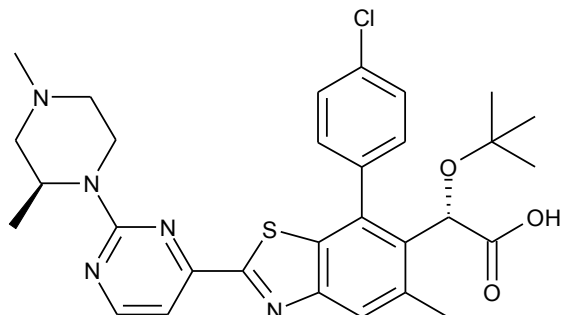
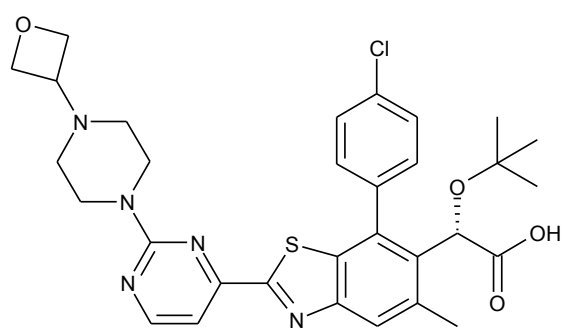
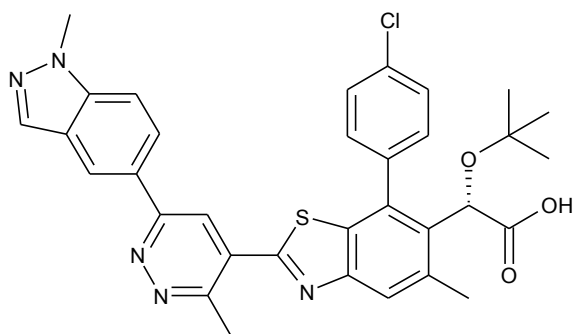
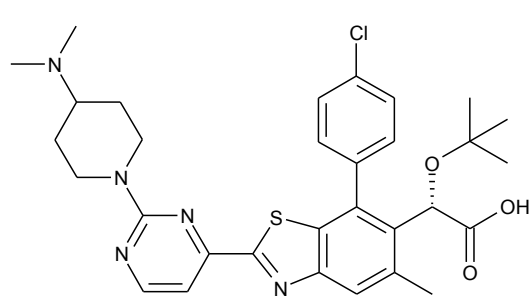
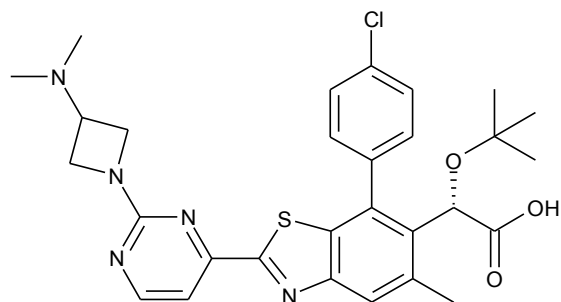
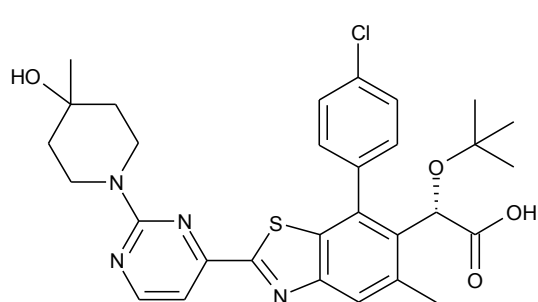
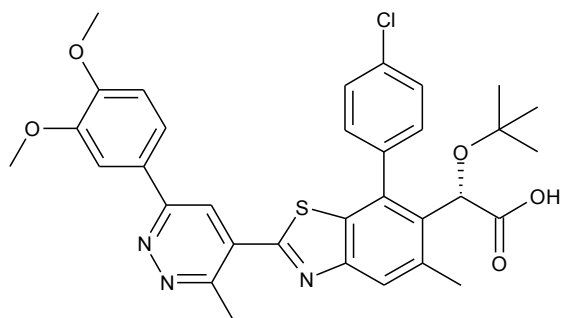
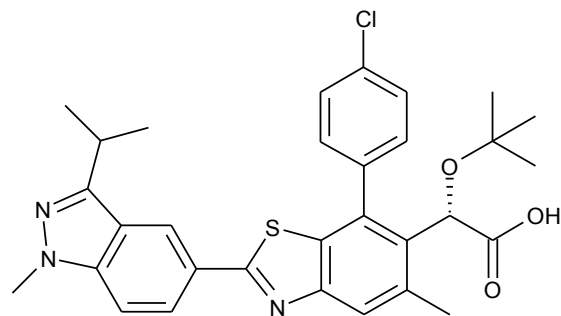
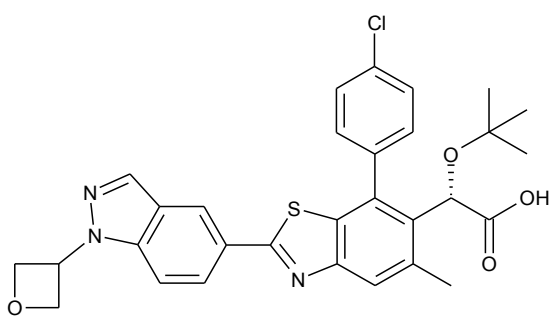


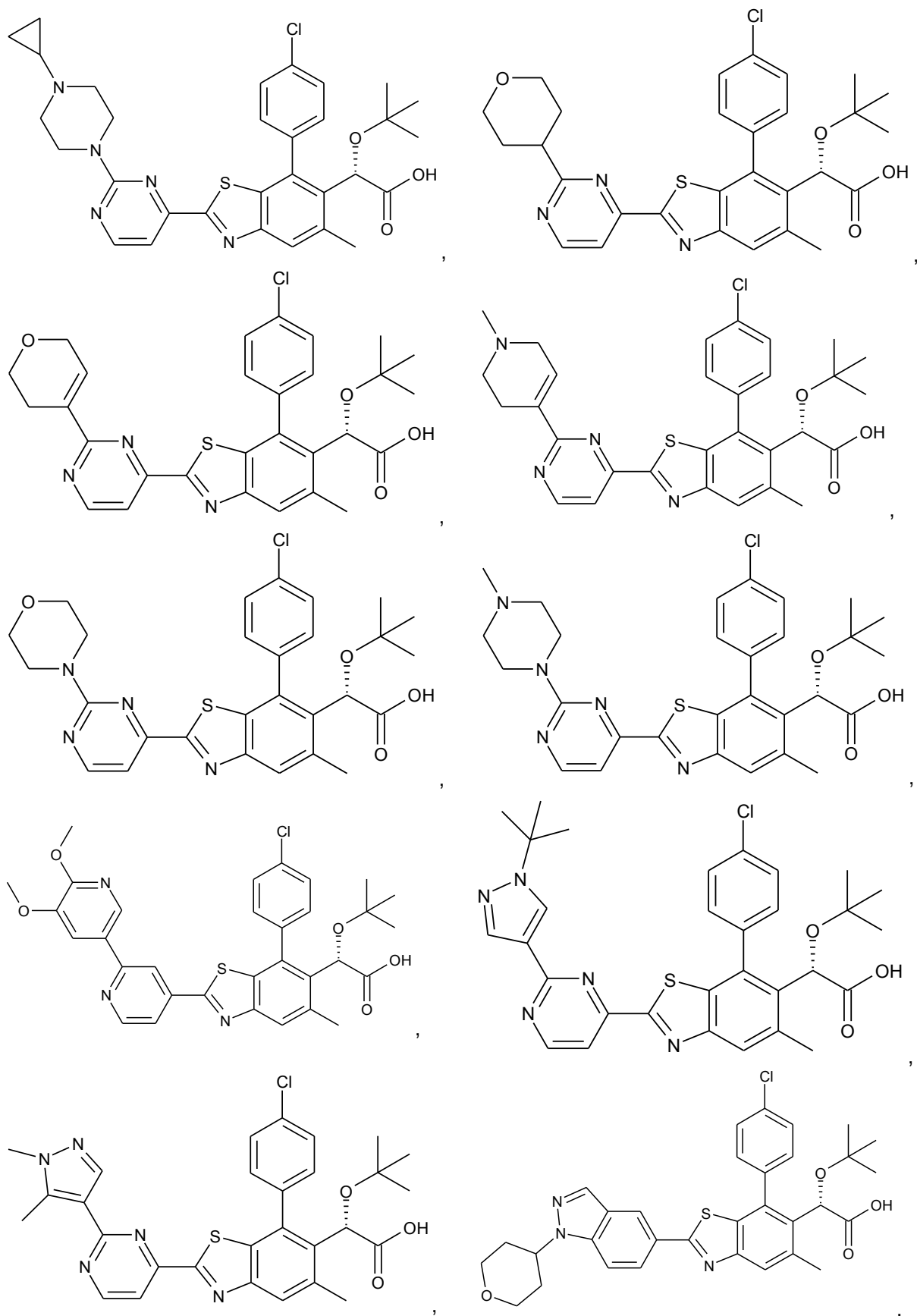


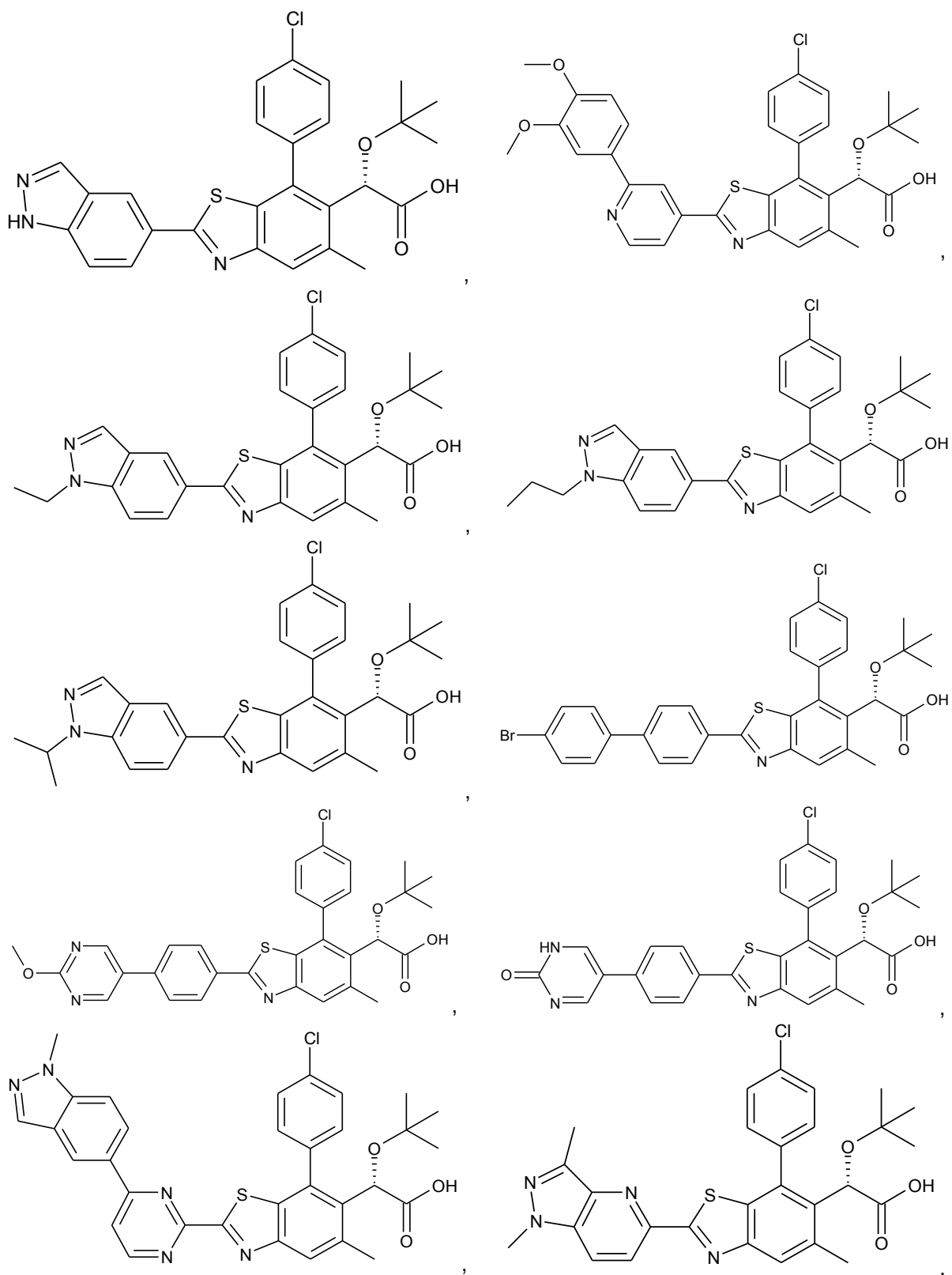


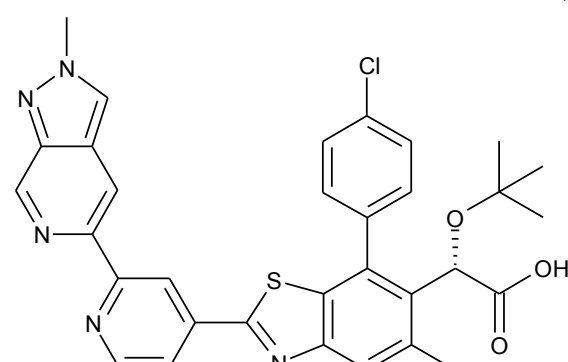
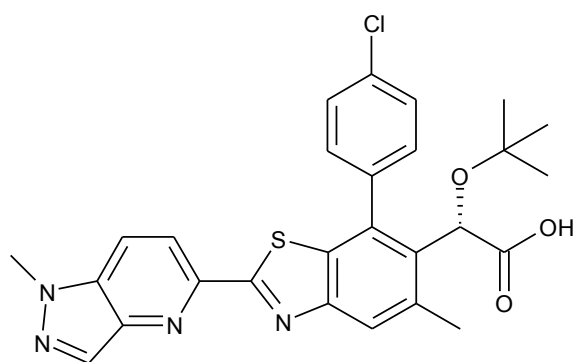
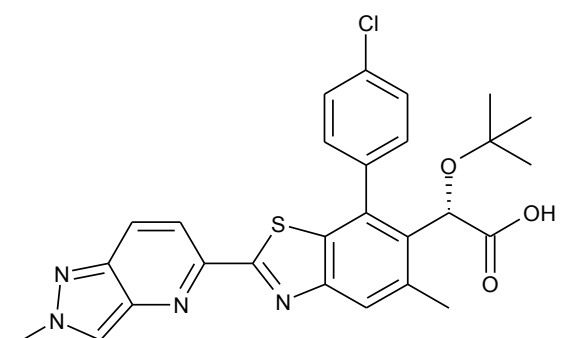
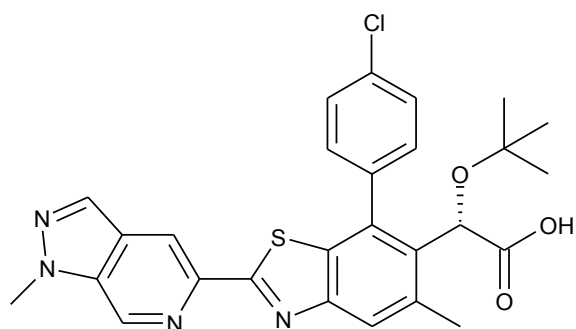
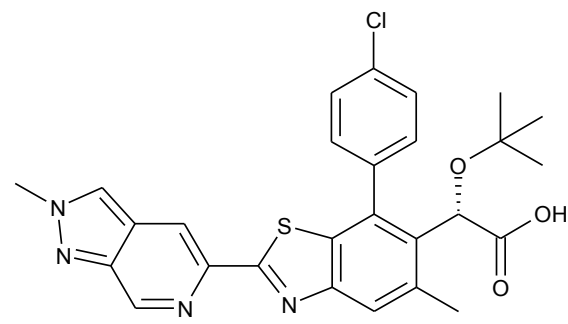
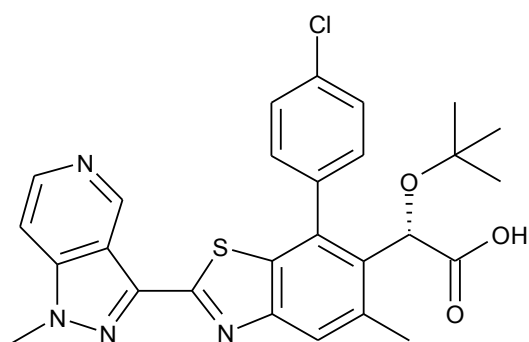
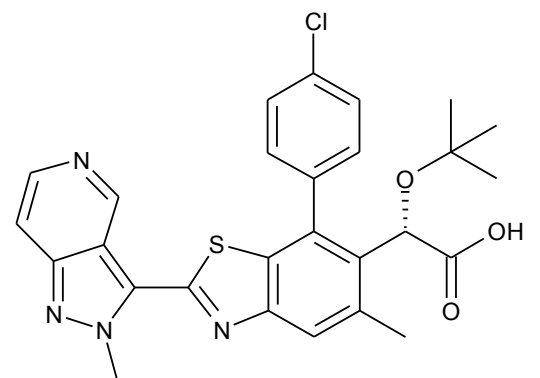
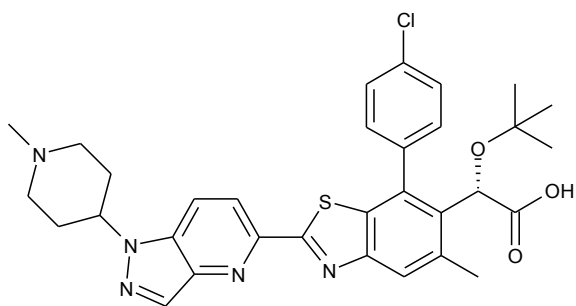
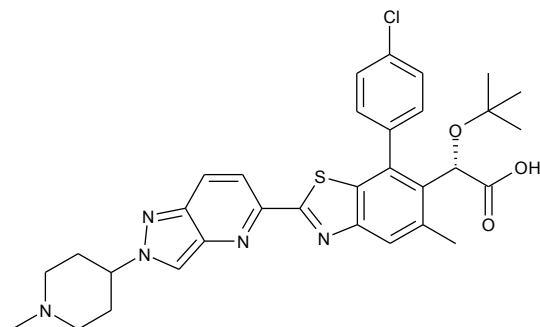
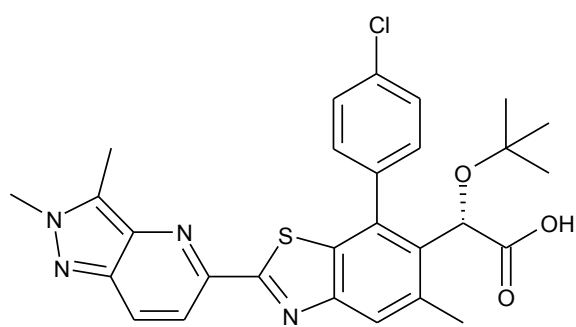


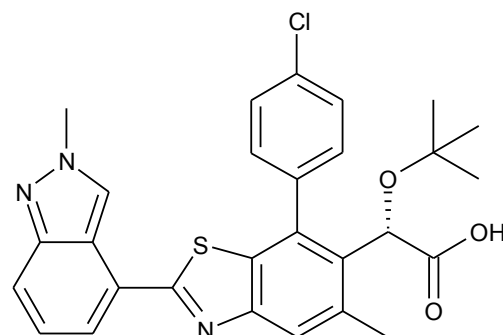
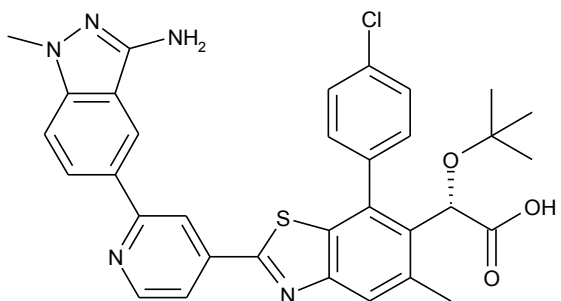
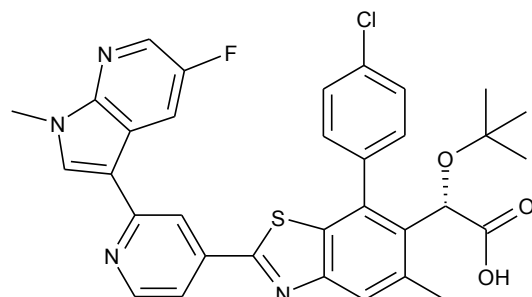
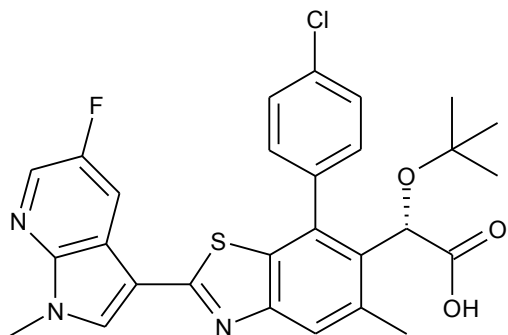
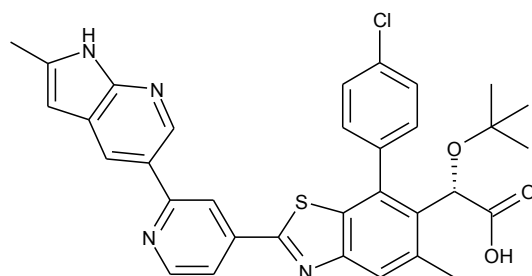
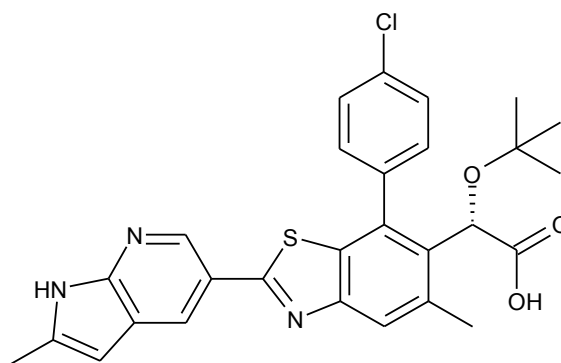
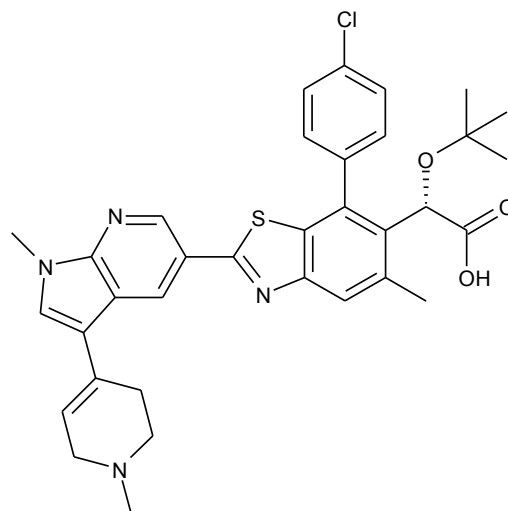
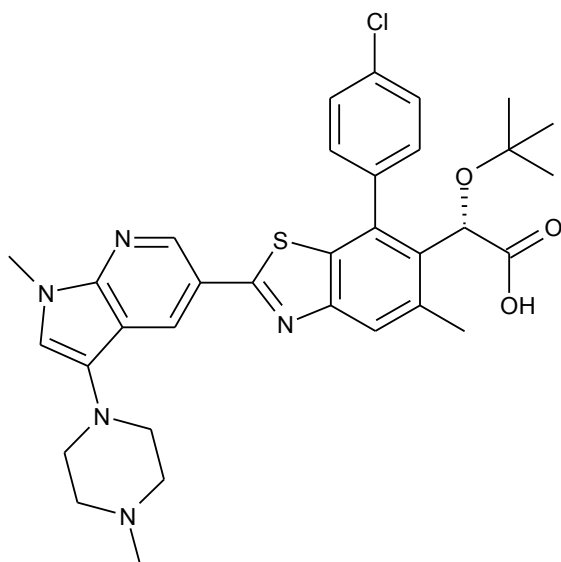


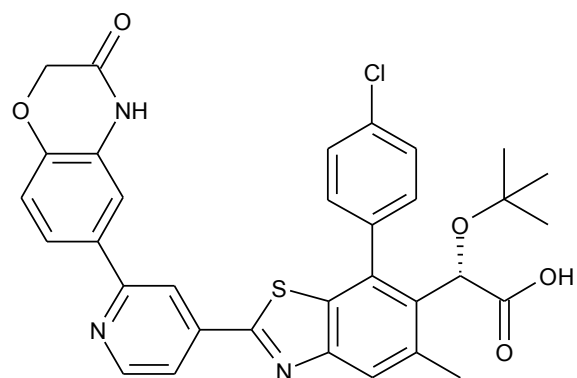
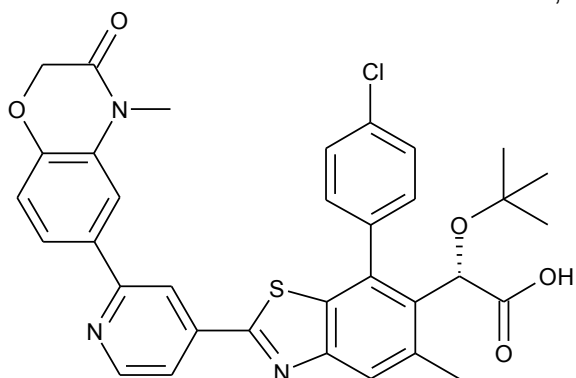
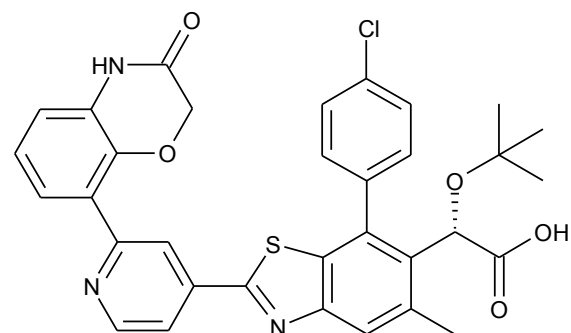
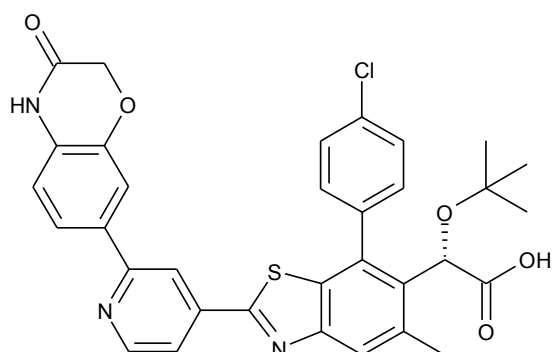
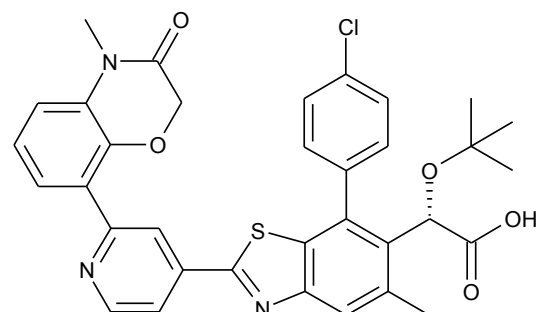
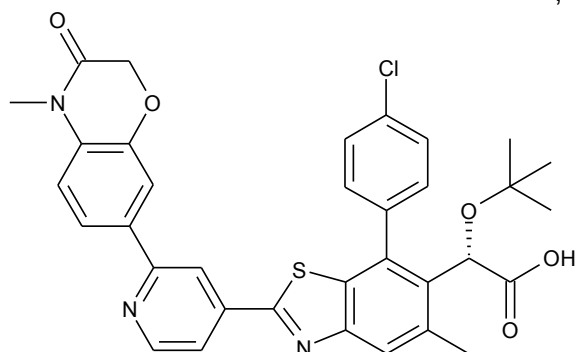
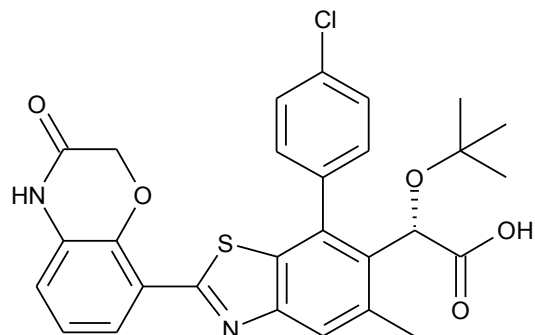
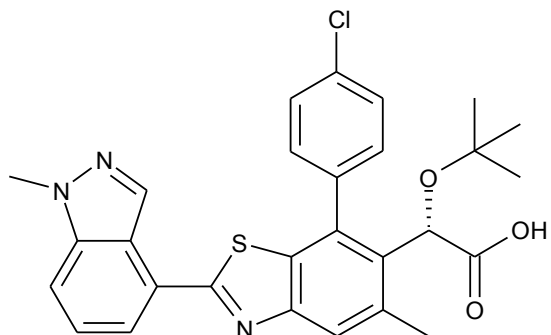
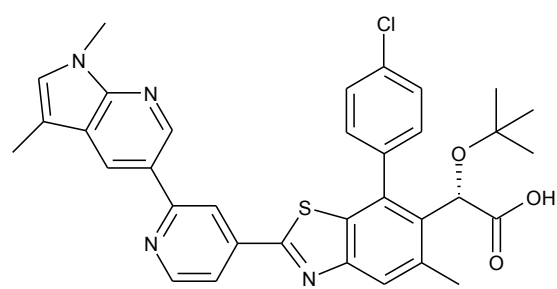
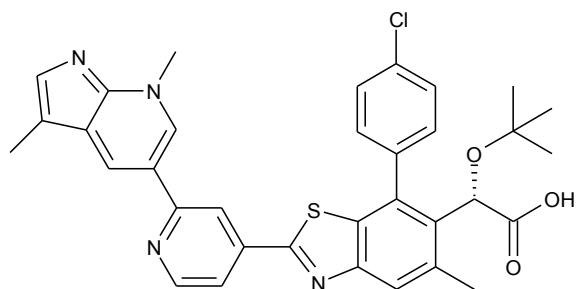


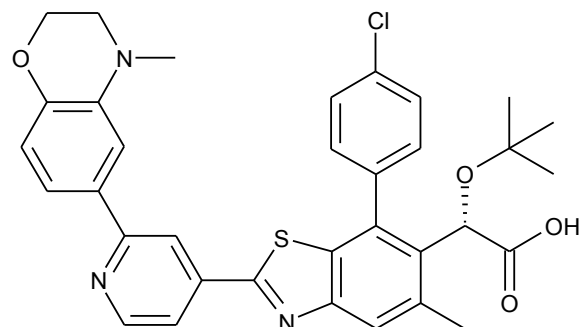
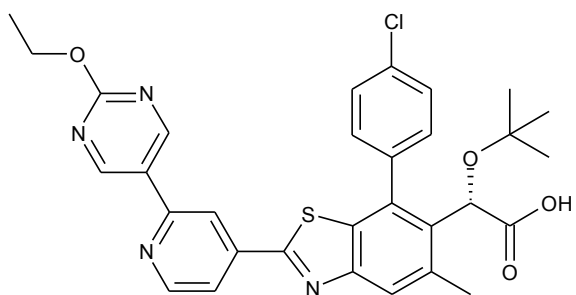
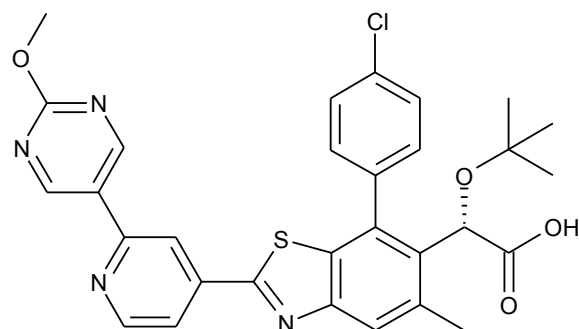
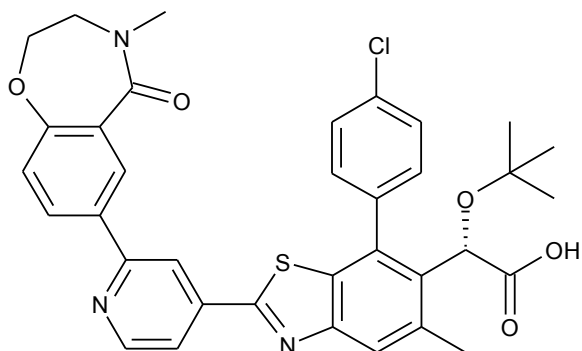
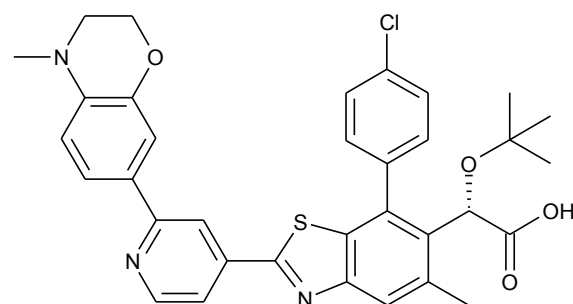
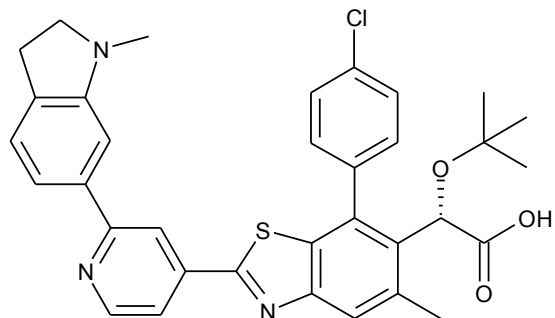
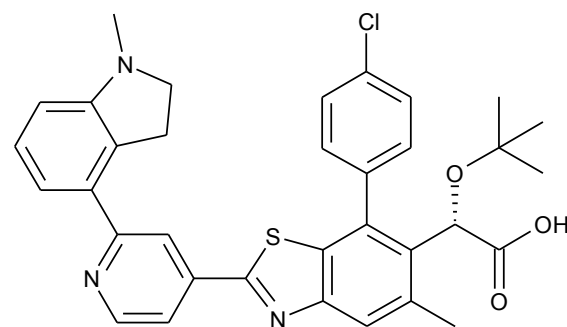
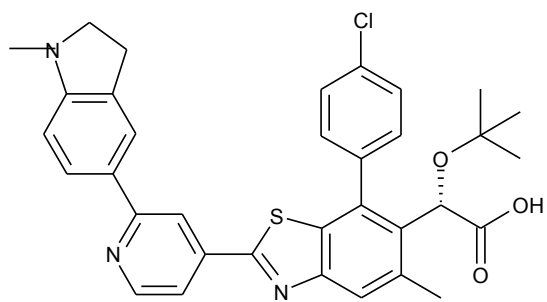
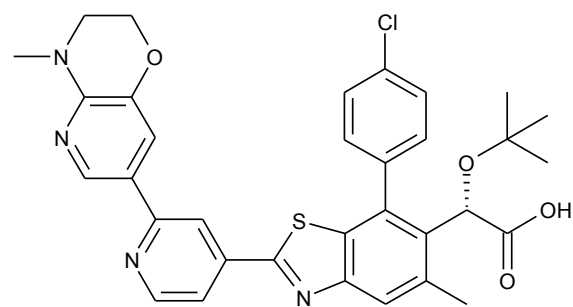
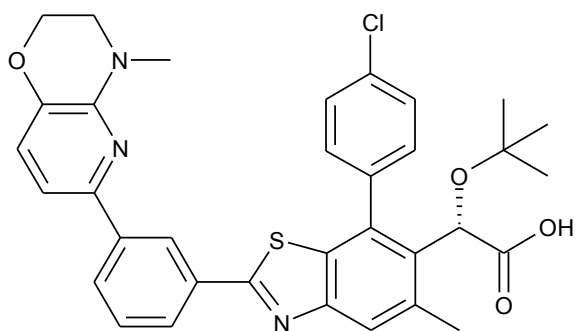


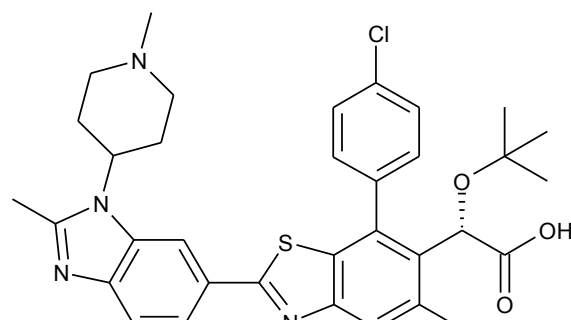
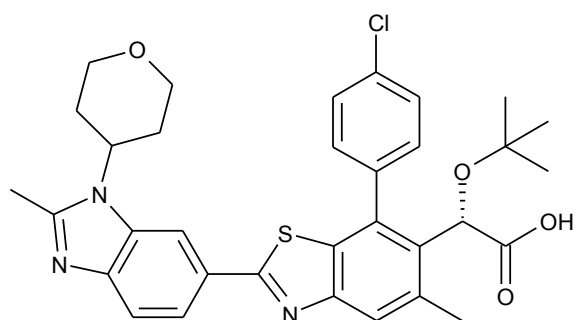
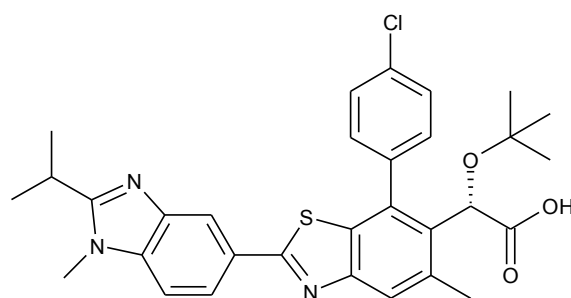
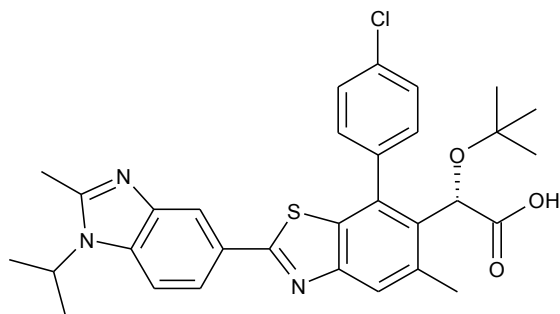
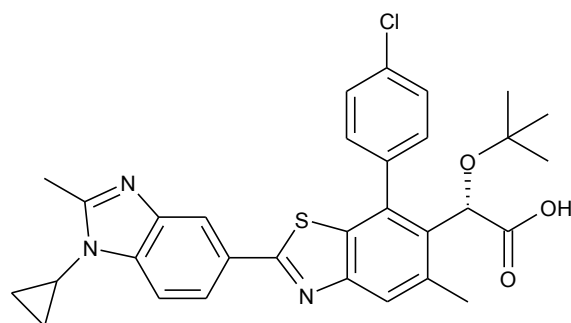
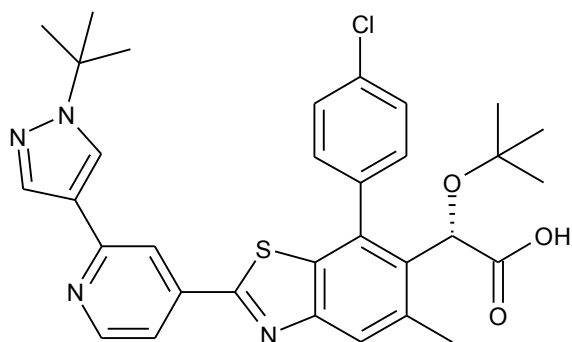
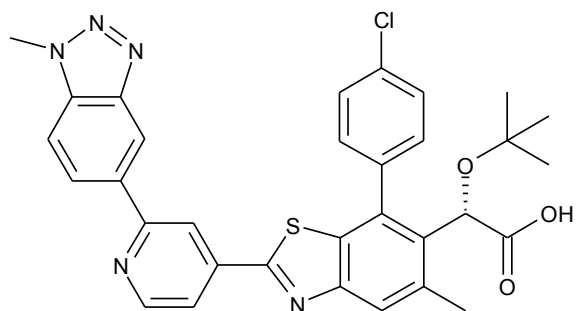
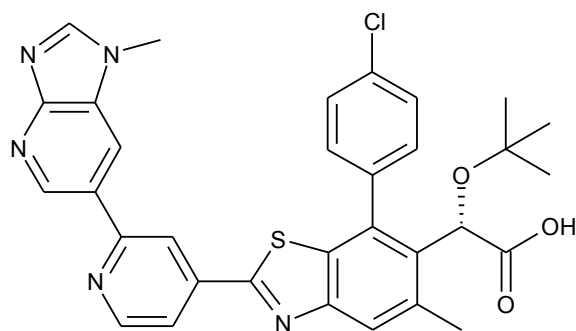
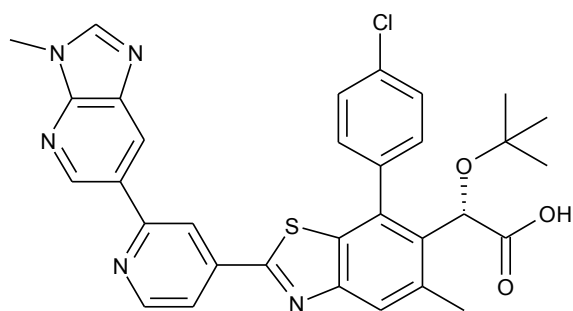


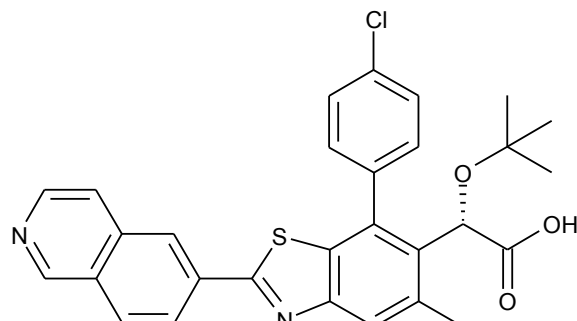
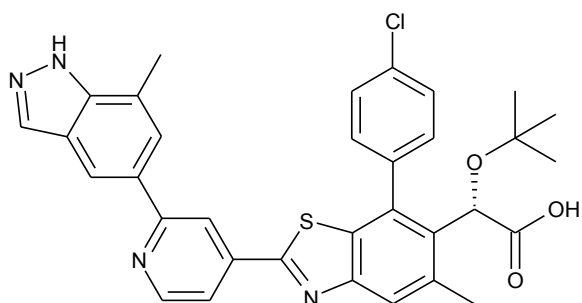
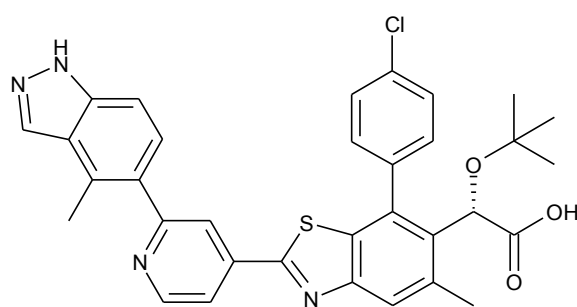
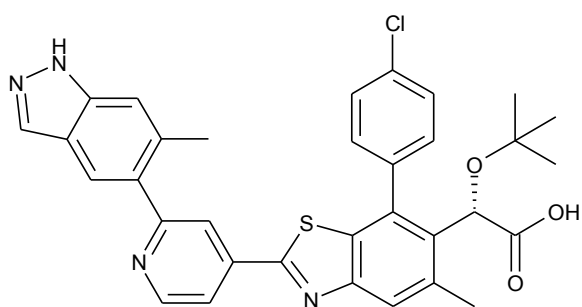
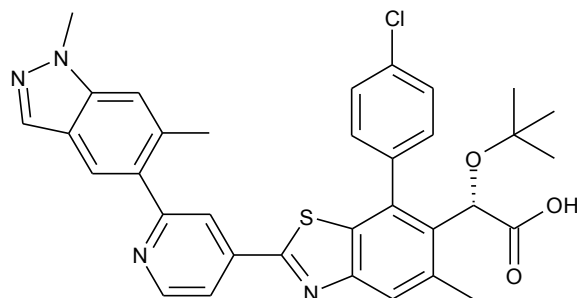
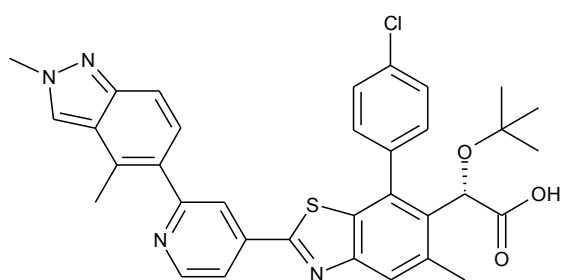
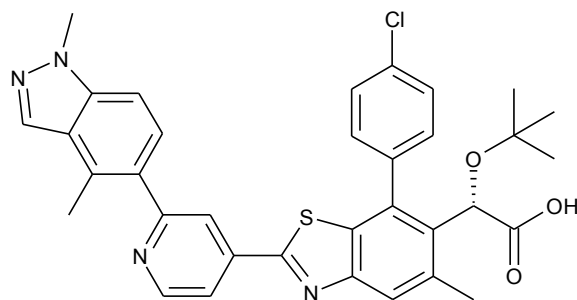
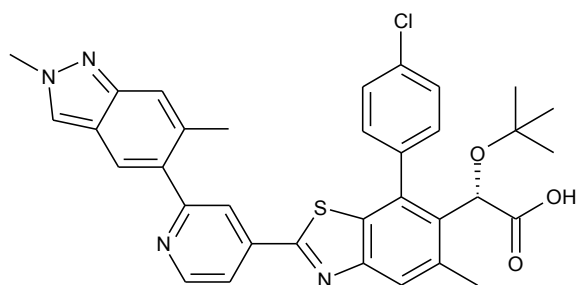
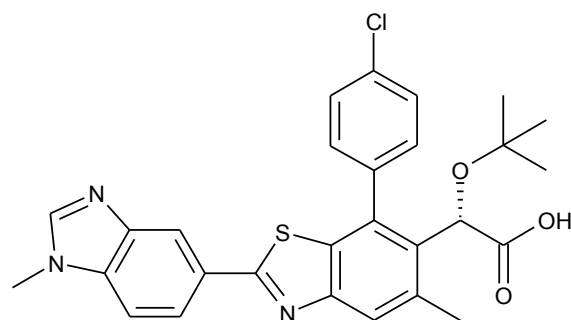
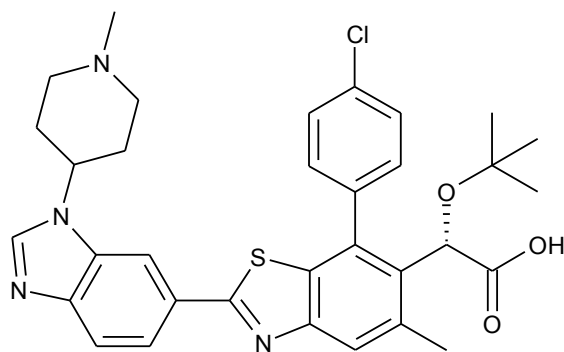


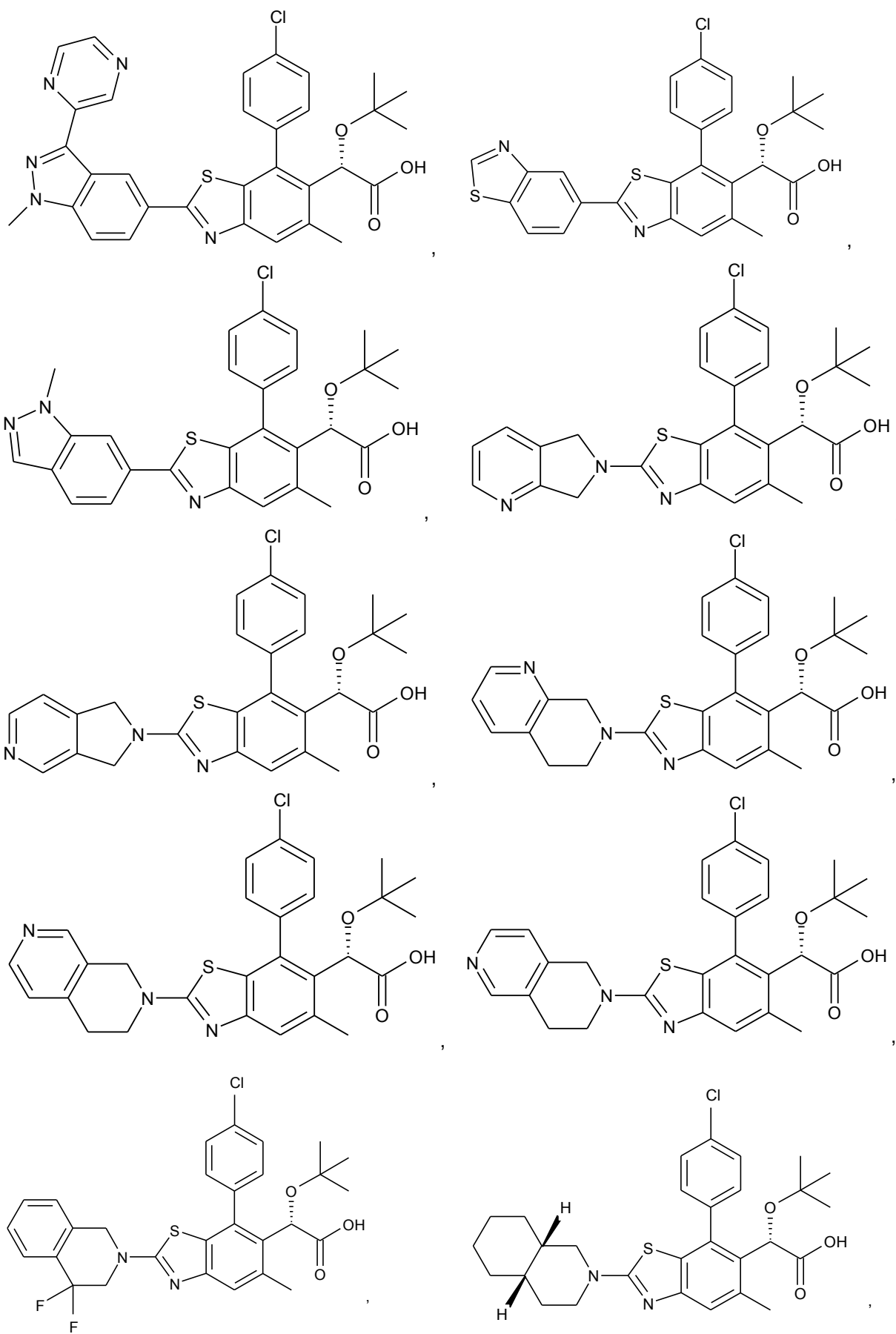


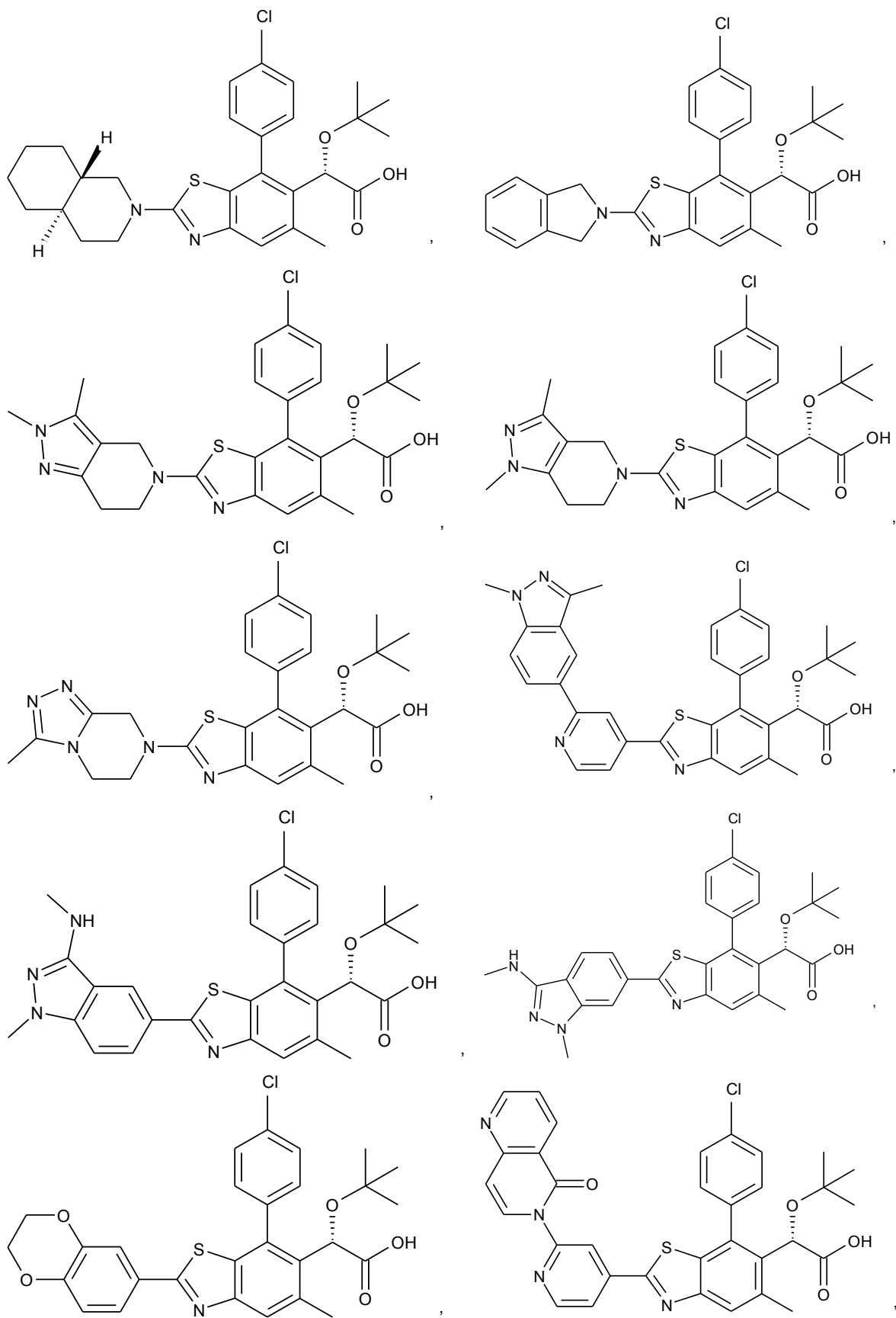


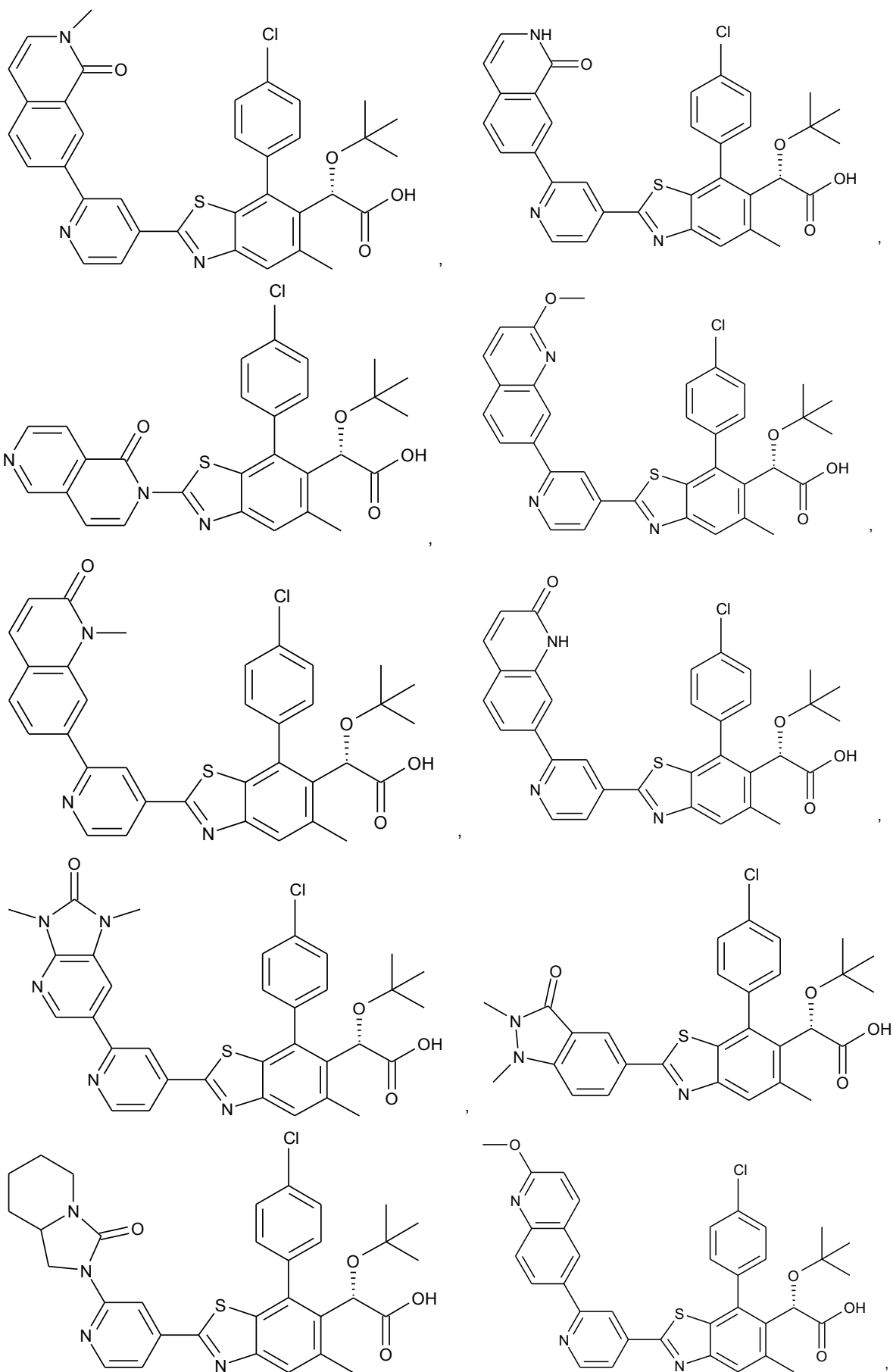


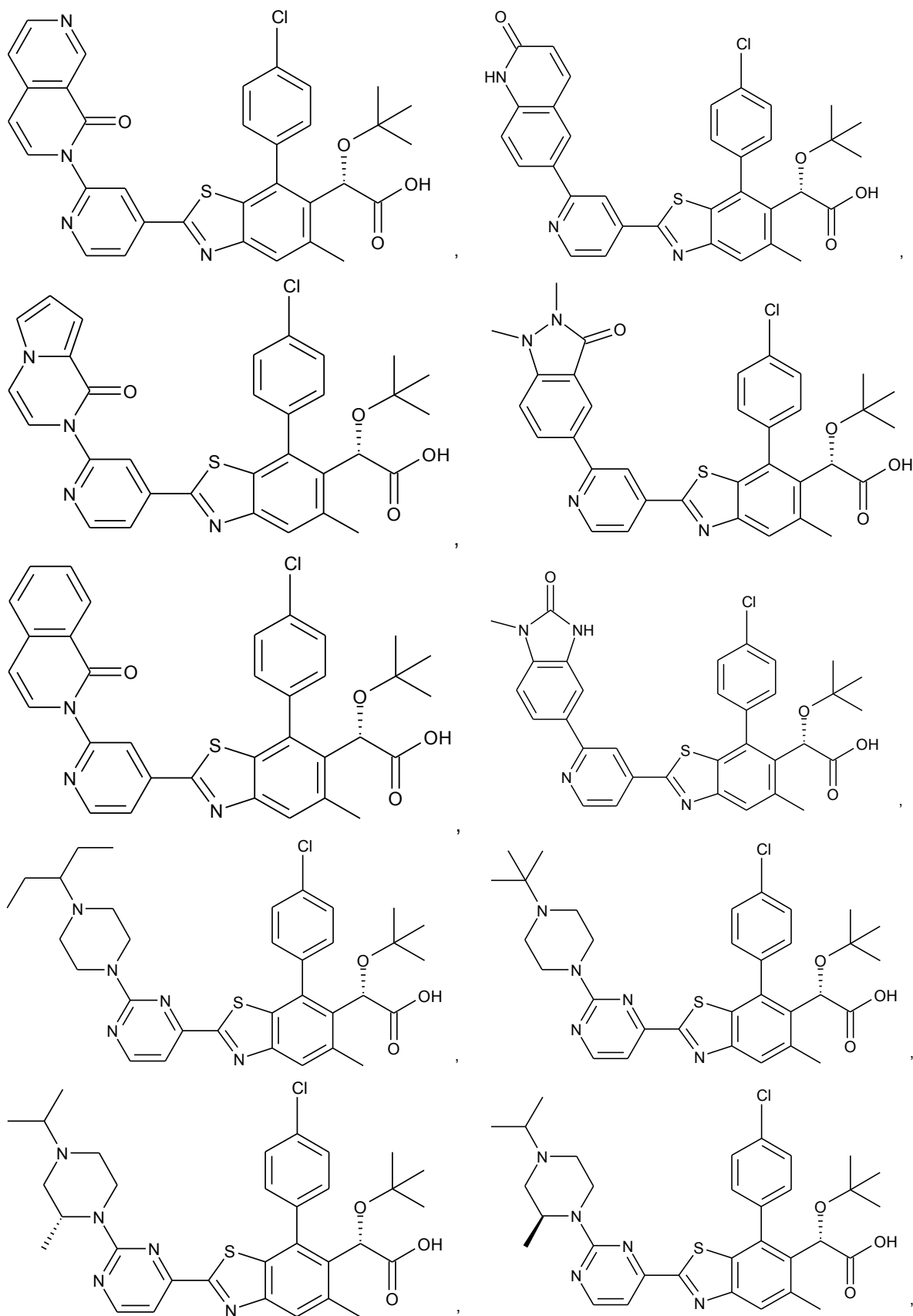


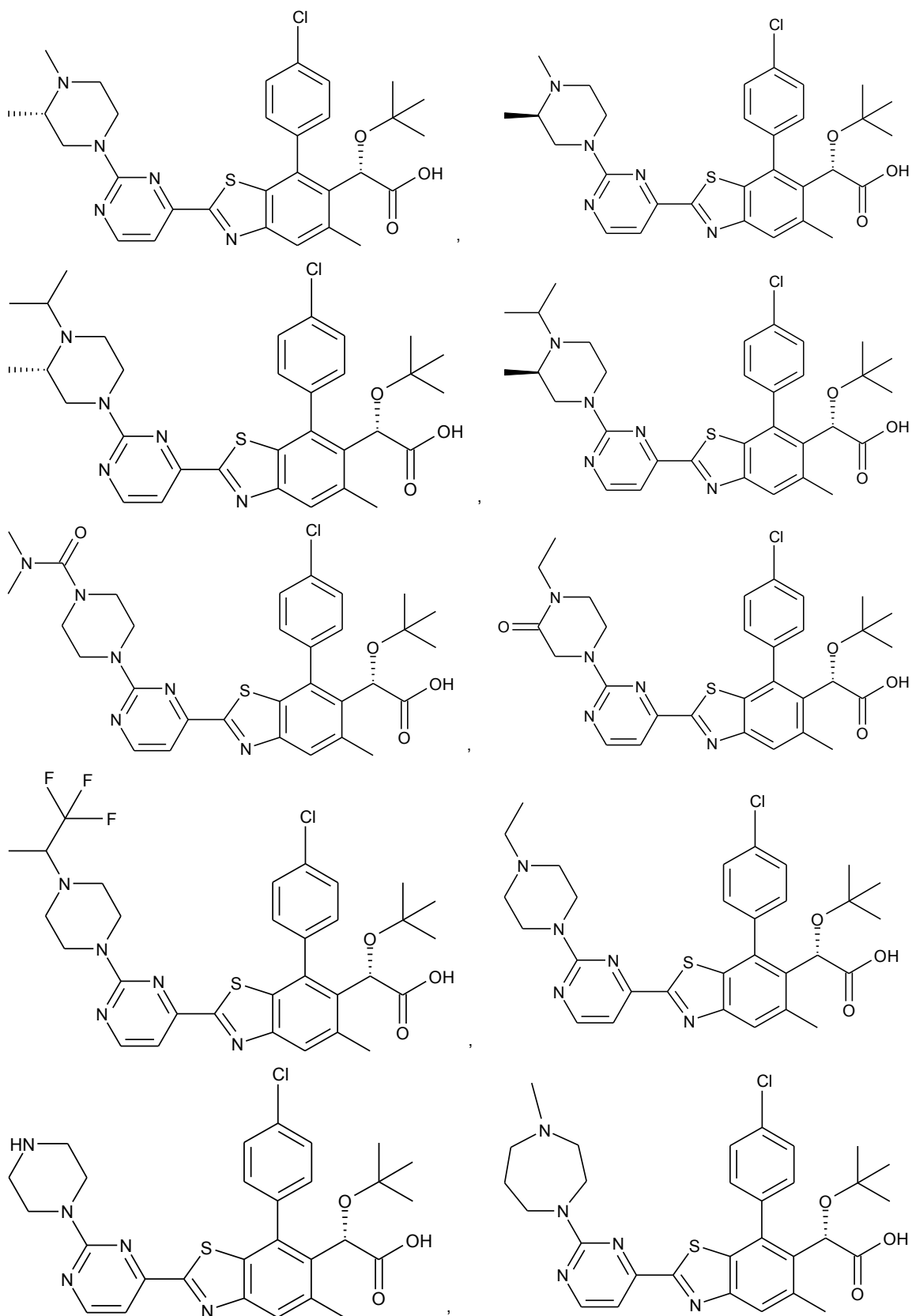


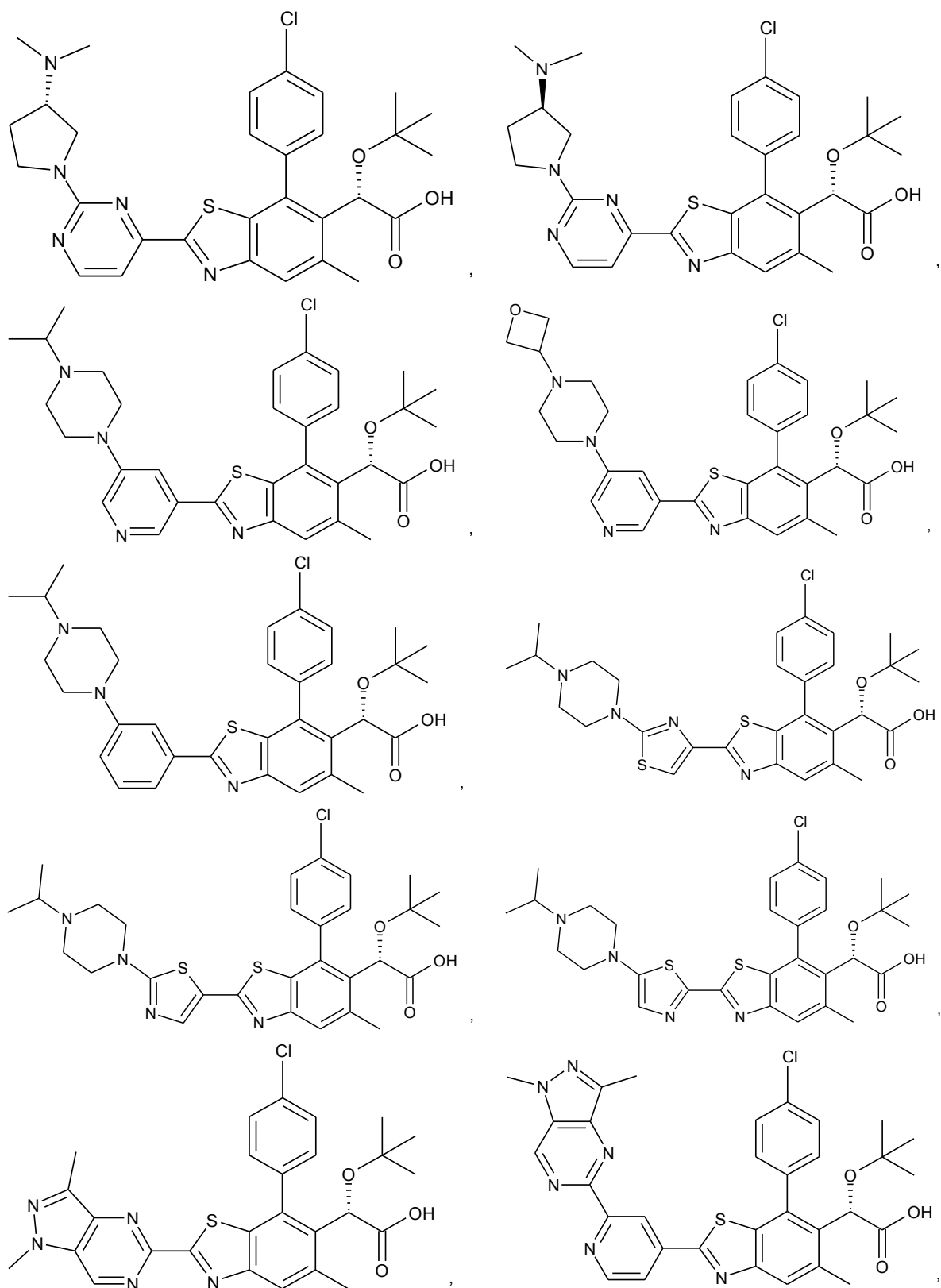


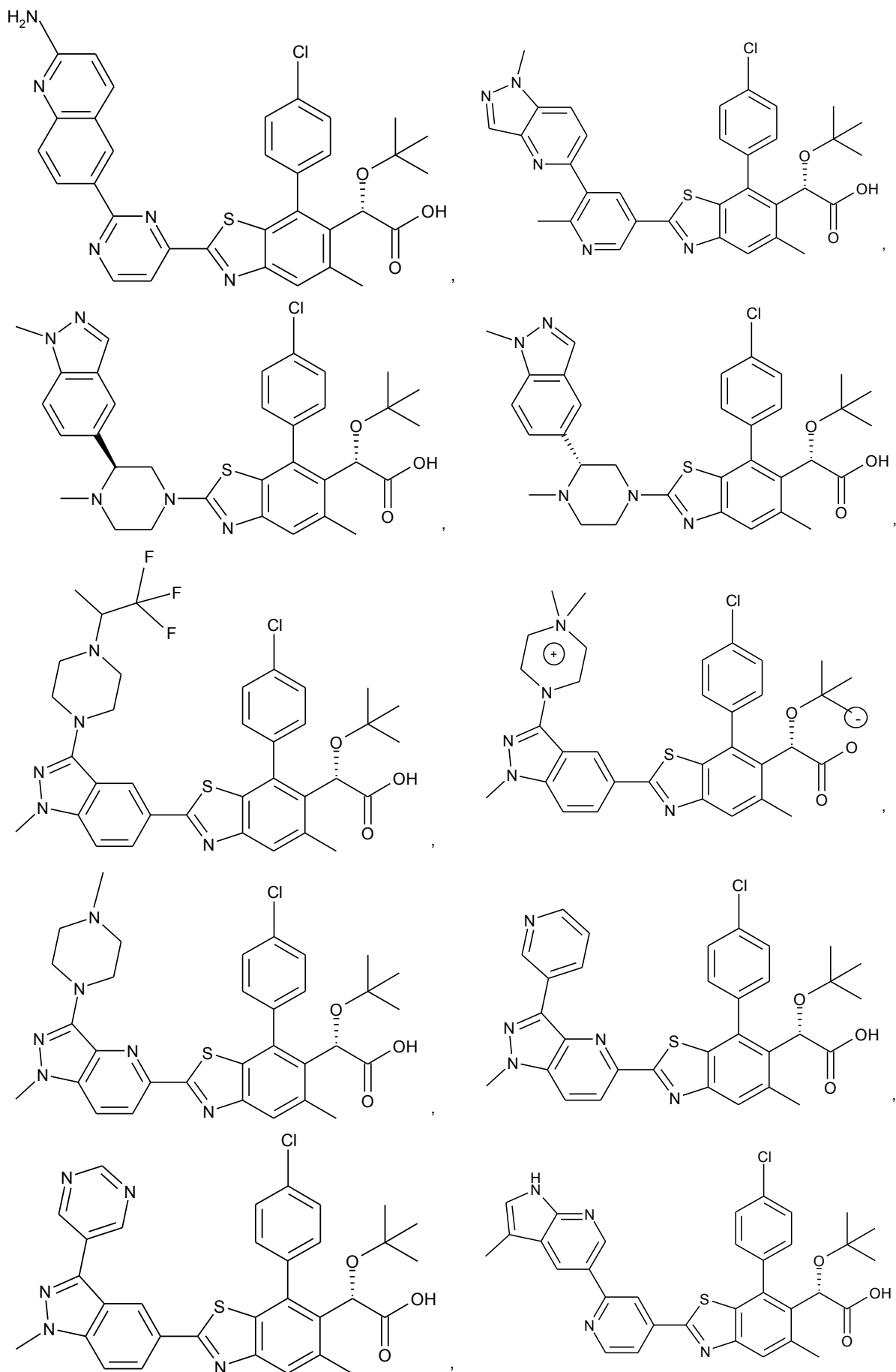




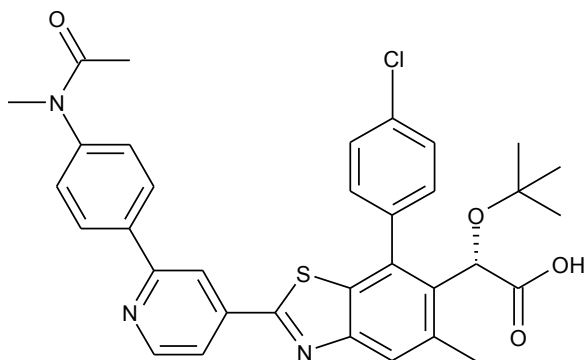




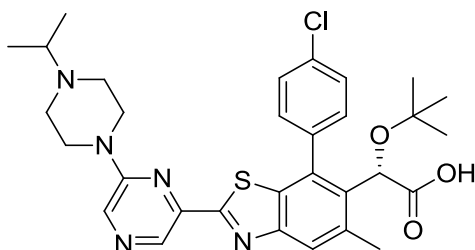




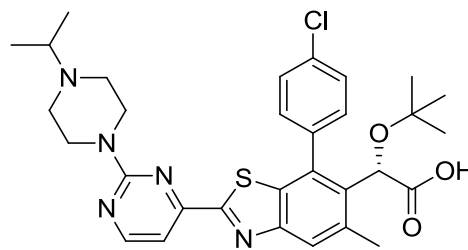
та



20. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка вибрана з групи, що складається з:

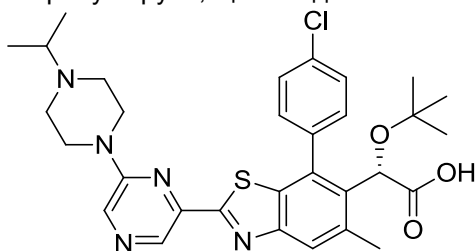


та

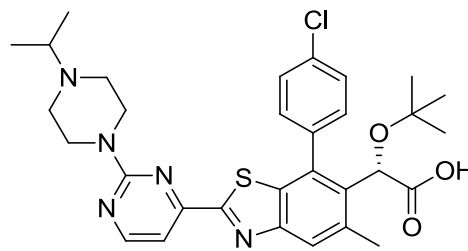


21. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

22. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, вибрану з групи, що складається з:



та



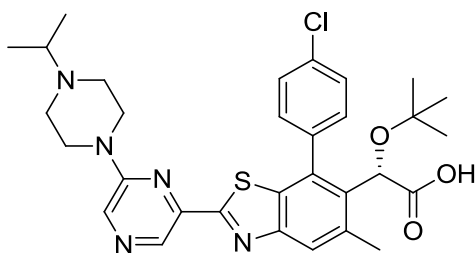
та фармацевтично прийнятний носій.

23. Фармацевтична композиція за п. 21 або 22, де зазначена композиція додатково містить терапевтично ефективну кількість одного або кількох додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі: сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

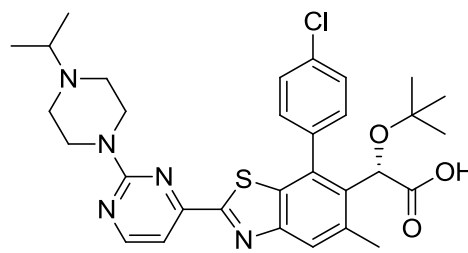
24. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 21-23 для застосування у лікуванні ВІЛ-інфекції у пацієнта.

25. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту сполуки за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятної солі.

26. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, вибраної з групи, що складається з:



та



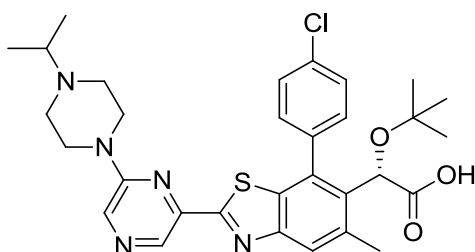
27. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або кількох додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі: сполук, що

5

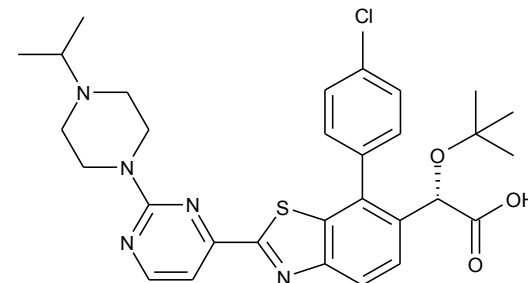
інгібують протеазу ВІЛ, ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

10

28. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, вибраної з групи, що складається з:



та



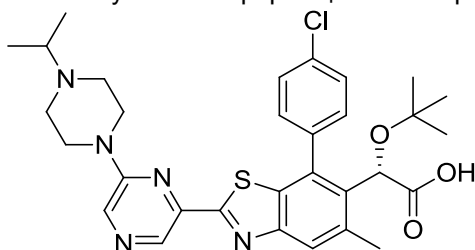
у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або кількох додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі: сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

15

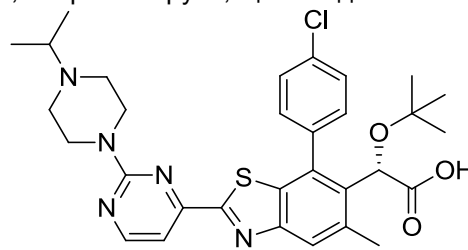
29. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікарській терапії.

20

30. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, що складається з:



та



для застосування у лікарській терапії.

31. Сполука за п. 29 або 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де лікарська терапія являє собою профілактичне або терапевтичне лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта.

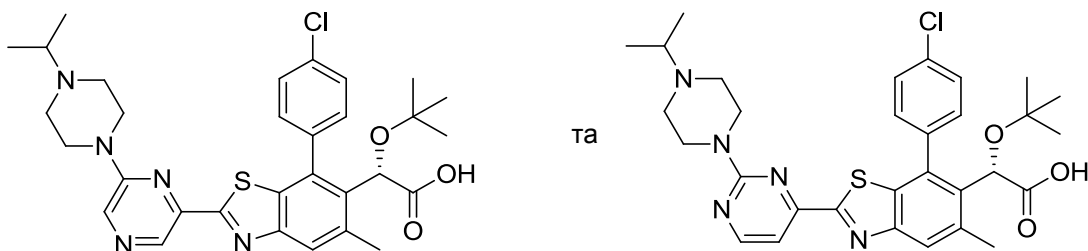
32. Сполука за будь-яким з пп. 29-31 або її фармацевтично прийнятна сіль, де застосування виконують у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або кількох додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі: сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

25

30

33. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення фармацевтичної композиції.

34. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, вибраної з групи, що складається з:



для виготовлення фармацевтичної композиції.

35. Застосування за п. 33 або 34, де фармацевтична композиція призначена для лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта.

36. Застосування за будь-яким з пп. 33-35, де застосування виконують у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або кількох додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі: сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601