



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91895** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07D 417/04 (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**C07D 513/04** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 277/54** (2006.01)**C07D 495/04** (2006.01)**C07D 277/42** (2006.01)**A61K 31/427****A61P 35/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ТІАЗОЛОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**

1

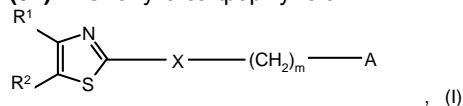
2

(21) a200810455**(22)** 11.01.2007**(24)** 10.09.2010**(86)** PCT/US2007/000871, 11.01.2007**(31)** 60/759,546**(32)** 18.01.2006**(33)** US**(46)** 10.09.2010, Бюл.№ 17, 2010 р.**(72)** ЗЕНГ КВІНГПІНГ, US, АЛЛЕН ДЖОН ДЖ., US, БЬОРБО МЕТЬО П., US, ДОМІНГУЕЗ СЕЛІЯ, US, ФОТСЧ КРІСТОФЕР Х., US, ХАН НІАНХЕ, US, ХОНГ ФАНГ-ТСАО, US, ХУАНГ КСІН, US, ЛІІ МЕ-ТЬО Р., US, ЛІ АЙВЕН, US, ЛІУ КВІНГІЯН, US, РАЙДЕР ДЖЕЙМС Т., US, ТАДЕССЕ СЕЙФЮ, US, ТАСКЕР ЕНДРЮ С., US, ВІСВАНАДХАН ВЕЛЛАР КАД, US, ВАНГ КСІАНГХОНГ, US, ВЕЙЛЕР КУРТ Е., US, ВОХЛХІТЕР ДЖОРДЖ Е., US, ЙАО ГУО-МІН, US, ЙУАН ЧЕСТЕР ЧЕНГУАНГ, US**(73)** АМГЕН ІНК., US**(56)** WO 2006044860 (A2) 27.04.2006

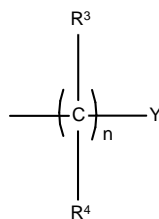
US 4297365 (A) 27.10.1981

US2001044545 (A1) 22.11.2001

WO 2006038734 (A1) 13.04.2006

VIJAI N. PATHAK AND RAJ PAL SINGH: "Synthesis and biological properties of some new 2-(N-arylamino)-4-(fluoroaryl)thiazoles" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 56, no. 10, 1979
KODOMARI M ET AL: "One-pot synthesis of 2-aminothiazoles using supported reagents" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 9, 25 February 2002 (2002-02-25), pages 1717-1720**(57)** 1. Сполука за формулою I

де: А є

Y є -N(R⁵)R⁶;X є -N(R⁷);R¹ є R⁸, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸, C₂-C₆алкініл, C₂-C₆гідроксіалкініл або -C≡H;R² є арил або гетероарил;R³ є -H, C₁-C₆алкіл, який може бути перерваний одним чи більше гетероатомами, -(CR⁹R¹⁰)_i(арил), -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероарил), -(CR⁹R¹⁰)_i(циклоалкіл) або -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероцикліл);R⁴ є C₁-C₆алкіл, який може бути перерваний одним чи більше гетероатомами, -(CR⁹R¹⁰)_i(арил), -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероарил), -(CR⁹R¹⁰)_i(циклоалкіл) або -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероцикліл);R⁵ є -H, C₁-C₈алкіл, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_iN(R⁷)₂, -(CR⁹R¹⁰)_i(арил), -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероарил), -(CR⁹R¹⁰)_i(циклоалкіл) або -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероцикліл);R⁶ і R⁷ є незалежно вибраними з -H, C₁-C₈алкілу, -(C₁-C₆алкіл)арилу або -C(O)(C₁-C₆алкілу);R⁸ є -H, C₁-C₆алкіл, -(C₁-C₆алкіл)арил, арил або гетероарил; іR⁹, R¹⁰ і R¹¹ є незалежно вибраними з -H, C₁-C₆алкілу або арилу;

де m є 1; n є 1; та t є 1;

де кожна зазначена вище алкільна, арильна, гетероарильна, циклоалкільна і гетероциклільна частини, а також гетероциклічні і карбоциклічні кільця, є необов'язково і незалежно заміщеними 1-3 замісниками, вибраними з аміно,

(13) **C2**(11) **91895**(19) **UA**

арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу, необов'язково заміщених 1-5 замісниками, вибраними з C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного на галоїд, арилу, галоїду, гідроксилу, гетероарилу, C₁-C₆гідроксіалкілу, або -NHS(O)₂-(C₁-C₆алкілу), C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галоїдалкілу, C₁-C₆гідроксіалкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкіламіно, C₂-C₆алкенілу або C₂-C₆алкінілу, кожний із яких може бути перерваний одним чи більше гетероатомами, ціано, галоїду, гідроксилу, нітро або -О-арилу;

або її фармацевтично прийнятні сіль, гідрат чи стереоізомер.

2. Сполука за п.1, де

R² є гетероарил, R³ є -H, R⁴ є -(CR⁹R¹⁰)_i(арил) або -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероарил), R⁵, R⁶ і R⁷ є -H, а R⁹ і R¹⁰ є незалежно вибраними з H або C₁-C₃алкілу.

3. Сполука за п.2, де R² є біциклічний гетероарил, R⁴ є -(CR⁹R¹⁰)_i(моноциклічний арил) або -(CR⁹R¹⁰)_i(біциклічний гетероарил), а R⁹ і R¹⁰ є -H.

4. Сполука за п.3, де біциклічною гетероарильною групою компонента R² є ізохінолін, 1H-індазол, тіазол[5,4-с]піридин, бензо[d]тіазол-2(3H)-оніл, фталазиніл, індолін-2-оніл, 3,4-дигідрохінолін-2(1H)-оніл, бензо[d]ізоксазоліл, бензо[d]оксазол-2(3H)-оніл, бензо[d]імідазол-2(3H)-оніл або 1,6-нафтиридиніл, а моноциклічною арильною групою компонента R⁴ є феніл, хлорфеніл, (трифторметил)феніл або (C₁-C₆)алкоксифеніл, або біциклічною гетероарильною групою компонента R⁴ є 1H-індоліл.

5. Сполука за п.4, де біциклічною гетероарильною групою компонента R² є ізохінолін-6-іл, 3-аміноізохінолін-6-іл, 1H-індазол-5-іл, 1H-індазол-6-іл, 3-аміно-1H-індазол-5-іл, 3-аміно-1H-індазол-6-іл, 3-аміно-1-метил-1H-індазол-6-іл, 3-метиламіно-1H-індазол-5-іл, 3-метил-1H-індазол-5-іл, тіазол[5,4-с]піридин-2-іл, бензо[d]тіазол-2(3H)-он-6-іл, 1-гідроксифталазин-6-іл, фталазин-6-іл, індолін-2-он-5-іл, 3-метиліндолін-2-он-5-іл, 3-(фуран-2-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3-(1H-імідазол-5-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3,3-дифторіндолін-2-он-5-іл, 3,4-дигідрохінолін-2(1H)-он-6-іл, бензо[d]ізоксазол-5-іл, 3-амінобензо[d]ізоксазол-5-іл, бензо[d]оксазол-2(3H)-он-6-іл, 1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он-6-іл або 1,6-нафтиридин-2-іл; а моноциклічною арильною групою компонента R⁴ є феніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-метоксифеніл, 3-(трифторметил)феніл або 4-(трифторметил)феніл, або біциклічною гетероарильною групою компонента R⁴ є 1H-індол-3-іл.

6. Сполука за п.1, де

R² є біциклічний гетероарил, R³ є -H, R⁴ є -(CR⁹R¹⁰)_i(моноциклічний арил), R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ і R¹⁰ є -H, біциклічною гетероарильною групою компонента R² є ізохінолін-6-іл, 3-аміноізохінолін-6-іл, 1H-індазол-5-іл, 3-метил-1H-індазол-5-іл, тіазол[5,4-с]піридин-2-іл, бензо[d]оксазол-2(3H)-он-6-іл або 1,6-нафтиридин-2-іл, а моноциклічною арильною групою компонента R⁴ є 4-хлорфеніл, 3-(трифторметил)феніл або 4-(трифторметил)феніл.

7. Сполука за будь-яким із пп.1-6, де R¹ є -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -

CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, фураніл, феніл, піридил або -C≡N.

8. Сполука за п.7, де R¹ є -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, фураніл, феніл, піридил або -C≡N.

9. Сполука за будь-яким із пп.1-6, де R¹ є -(C₁-C₆алкіл), -(C₁-C₆алкіл)арил, арил, гетероарил, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸ або -C≡N.

10. Сполука, вибрана з

N-((S)-2-аміно-3-фенілпропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-фенілпропіл)-4-метил-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-фенілпропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)-4-метилтіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(фуран-2-іл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-фенілтіазол-2-аміну, (2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)метанолу,
(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-4-іл)метанолу,
(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(1H-індазол-5-іл)тіазол-4-іл)метанолу,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(метоксиметил)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)-4-(метоксиметил)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(1-метоксietил)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетаміду,
N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)-4-((2,2,2-трифторетокси)метил)тіазол-2-аміну,
N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-4-(етоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-N-метил-1H-індазол-3-аміну,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(3-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону,
5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3-метиліндолін-2-ону,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1H-індазол-6-іл)тіазол-2-аміну,
(S)-4-(2-(2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензаміду,
5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-аміну,
5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]ізоксазол-3-аміну,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-аміну
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-індазол-3-аміну,
5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-((метиламіно)метил)тіазол-2-аміну,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-ону,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(метоксиметил)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-ону,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(метоксиметил)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону,
2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(2-оксоіндолін-5-іл)тіазол-4-карбонітрилу,
2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)тіазол-4-карбонітрилу,
2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-карбонітрилу,
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(фталазин-6-іл)тіазол-2-аміну,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)фталазин-1-олу,
N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-аміну,
5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-метоксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-аміну,
 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(метоксиметил)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,
 5-(2-((S)-2-аміно-3-фенілпропіламіно)тіазол-5-іл)-3-метиліндолін-2-ону,
 N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-аміну,
 (E)-5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3-(фуран-2-ілметилен)індолін-2-ондитрифторацетатів,
 (Z)-5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3-(фуран-2-ілметилен)індолін-2-ондитрифторацетатів,
 (E)-3-((1H-імідазол-5-іл)метилен)-6-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,
 5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,
 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)ізохінолін-3-аміну,
 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)ізохінолін-3-аміну,
 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-метоксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону,
 4-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)-2-метилбут-3-ин-2-олу,
 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат чи стереоізомер.

11. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за будь-яким із пп.1-10.

12. Композиція за п.11, яка містить, крім того, принаймні один додатковий терапевтичний засіб.

13. Спосіб лікування опосередкованого кіназами розладу у ссавця, що цього потребує, де зазначений спосіб включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп.1-10.

14. Спосіб за п.13, де розлад опосередкований кіназою IGF-1R, інсуліновим рецептором, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 або CDK-комплексом.

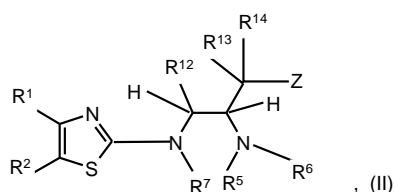
15. Спосіб за п.13, де розлад опосередкований PKB-кіназою.

16. Спосіб за п.13, де розладом є рак.

17. Спосіб лікування пов'язаного з проліферацією розладу у ссавця, що потребує такого лікування, де зазначений спосіб включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп.1-10.

18. Спосіб за п.17, де розладом є рак.

19. Сполука за формулою II

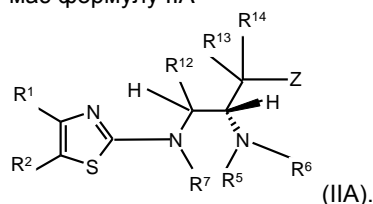


де:

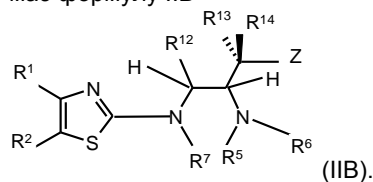
R^1 є -H, галоїд, $-OR^8$, C_1-C_6 алкіл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, $-(C_1-C_6 \text{ галоїдалкіл})-O-R^8$, $-(C_2-C_6 \text{ алкеніл})-O-R^8$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})N(R^7)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арил}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)O-R^8$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$, $C_2-C_6 \text{ алкініл}$, $(C_2-C_6 \text{ алкініл})-O-R^8$, $-C \equiv N$, $-(C_2-C_6 \text{ алкініл})(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$, $-(C_2-C_6 \text{ алкініл})(C_5-C_8 \text{ циклоалкеніл})$, $-(C_2-C_6 \text{ алкініл})-N(R^7)S(O)_2-R^8$, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклік;
 R^2 є карбоциклічна кільцева система або гетероциклічна кільцева система;
 R^5 є -H, $C_1-C_8 \text{ алкіл}$, $-C(O)(CR^9R^{10})_tN(R^7)_2$, $-(CR^9R^{10})_t(\text{арил})$, $-(CR^9R^{10})_t(\text{гетероарил})$, $(CR^9R^{10})_t(\text{циклоалкіл})$ або $-(CR^9R^{10})_t(\text{гетероциклік})$;
 R^6 і R^7 в усіх випадках є незалежно вибраними з -H, $C_1-C_8 \text{ алкілу}$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арилу}$ або $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкілу})$;
 R^8 є вибраним з -H, $C_1-C_6 \text{ алкілу}$, $C_1-C_6 \text{ галоїдалкілу}$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арилу}$, арилу, гетероарилу, $C_1-C_6 \text{ гідроксіалкілу}$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, циклоалкілу або гетероциклілу;
 R^9 і R^{10} в усіх випадках, а R^{11} незалежно є вибраними з -H, $C_1-C_6 \text{ алкілу}$ або арилу;
 R^{12} є -H, $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, $C_1-C_6 \text{ алкіл}$, $C_1-C_6 \text{ алкеніл}$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-C(O)-R^8$;
 R^{13} є -H або $C_1-C_6 \text{ алкіл}$;
 R^{14} є -H, $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, $C_1-C_6 \text{ алкіл}$, $C_1-C_6 \text{ алкеніл}$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-C(O)-R^8$;
 кожний індекс t є незалежно вибраним з 0, 1, 2 або 3; а
 Z є арил або гетероарил;
 де кожна зазначена вище алкільна, арильна, гетероарильна, циклоалкільна і гетероциклільна частина, а також гетероциклічні і карбоциклічні кільця, є необов'язково і незалежно заміщеними 1-3 замісниками, вибраними з аміно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу, необов'язково заміщених 1-5 замісниками, вибраними з $C_1-C_6 \text{ алкокси}$, $C_1-C_6 \text{ алкілу}$, необов'язково заміщеного на галоїд, арилу, галоїду, гідроксилу, гетероарилу, $C_1-C_6 \text{ гідроксіалкілу}$ або $-NHS(O)_2-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$;
 $C_1-C_6 \text{ алкілу}$, $C_1-C_6 \text{ галоїдалкілу}$, $C_1-C_6 \text{ гідроксіалкілу}$, $C_1-C_6 \text{ алкокси}$, $C_1-C_6 \text{ галоїдалкокси}$, $C_1-C_6 \text{ гідроксіалкокси}$, $C_1-C_6 \text{ алкіламіно}$, $C_2-C_6 \text{ алкенілу}$ або $C_2-C_6 \text{ алкінілу}$, кожний із котрих може бути перерваний одним чи більше гетероатомами, ціано, галоїду, гідроксилу, нітро, оксо,
 $-NH(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арилу}$, $-NH(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арилу}$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-(C_2-C_4 \text{ алкеніл})\text{гетероциклілу}$ або $-(C_2-C_4 \text{ алкеніл})\text{циклоалкілу}$ або $-O\text{-арилу}$;

або її фармацевтично прийнятні сіль, гідрат, стереоізомер чи їх суміш.

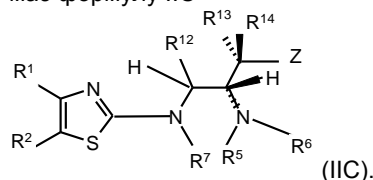
20. Сполука за п.19, де сполука за формулою II має формулу IIA



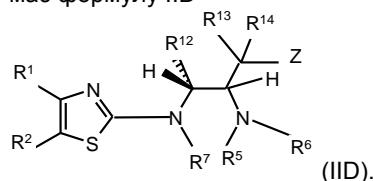
21. Сполука за п.19, де сполука за формулою II має формулу IIB



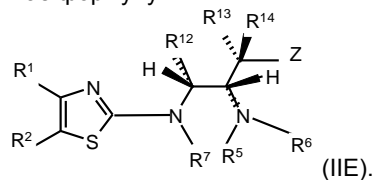
22. Сполука за п.19, де сполука за формулою II має формулу IIC



23. Сполука за п.19, де сполука за формулою II має формулу IID



24. Сполука за п.19, де сполука за формулою II має формулу IIE



25. Сполука за п.19, де R¹ є -H.

26. Сполука за п.19, де R¹² є -H або C₁-C₆алкіл.

27. Сполука за п.26, де R¹² є -H або метил.

28. Сполука за п.19, де R¹³ є -H.

29. Сполука за п.19, де R¹⁴ є -H.

30. Сполука за п.19, де R¹⁴ є -OR⁸, -O-(C₁-C₆алкіл)-O-R⁸, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкеніл, -(C₁-C₆алкіл)-O-R⁸ або -(C₁-C₆алкіл)-O-C(O)-R⁸.

31. Сполука за п.19, де R¹⁴ є вибраним з -H, метилу, етилу, пропілу, етенілу, пропенілу, гідроксиметилу, метоксиметилу, -CH₂-O-C(O)-(C₁-C₆алкілу), 1-гідроксіетилену або метоксиметокси.

32. Сполука за п.19, де Z є вибраним з необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного індолілу, необов'язково заміщеного нафтилу, необов'язково заміщеного піридилу або необов'язково заміщеного тіофенілу.

33. Сполука за п.32, де Z є вибраним з фенілу, індолілу, нафтилу, піридилу або тіофенілу, кожний із яких є необов'язково заміщеним 1-3 замісника-

ми, вибраними з -Cl, -F, -CF₃, -OH, -O-(C₁-C₆алкілу), -O-(C₁-C₆алкілу)-Cl, -O-(C₁-C₆алкілу)-OH, -C₁-C₆алкілу, -OCF₃, -NH(CO)-O-(C₁-C₆алкіл)арилу або -NH(CO)-O-(C₁-C₆алкілу).

34. Сполука за п.33, де Z є вибраним з фенілу, індолілу, нафтилу, піридилу, тіофенілу, 4-хлорфенілу, 4-трифторметилфенілу, 3-хлорфенілу, 3-трифторметилфенілу, 4-метоксифенілу, 3-фтор-4-трифторметилфенілу, 4-хлор-3-фторфенілу, 4-(3-хлорпропокси)фенілу, 4-(3-гідроксипропокси)фенілу, 3,4-дихлорфенілу, 4-фторфенілу, 2,4-дихлорфенілу, 4-метилфенілу, 3,4-дифторфенілу, 3-фтор-4-метоксифенілу, 3,5-дифторфенілу, 6-трифторметилпіридин-3-ілу, 5-метокси-6-трифторметилпіридин-3-ілу, 2-фтор-4-трифторметилфенілу, 4-трифторметоксифенілу, 2,3-дифтор-4-трифторметилфенілу, 4-гідроксифенілу, 3-метокси-4-трифторметилфенілу, 3-гідрокси-4-трифторметилфенілу, 5-хлортіофен-2-ілу, 3-фтор-4-гідроксифенілу або фенілу, заміщеного в положенні 4 на -NH-C(O)-O-CH₂-феніл.

35. Сполука за п.19, де R⁷ є H.

36. Сполука за п.19, де кожний із R⁵ і R⁶ є H.

37. Сполука за п.19, де R¹² є -H або C₁-C₆алкіл, R¹³ є -H, а R¹⁴ є -H, -OR⁸, -O-(C₁-C₆алкіл)-O-R⁸, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкеніл, -(C₁-C₆алкіл)-O-R⁸ або -(C₁-C₆алкіл)-O-C(O)-R⁸.

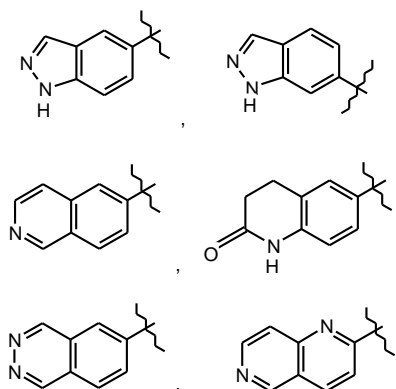
38. Сполука за п.37, де R¹⁴ є -OR⁸, -O-(C₁-C₆алкіл)-O-R⁸, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкеніл, -(C₁-C₆алкіл)-O-R⁸ або -(C₁-C₆алкіл)-O-C(O)-R⁸.

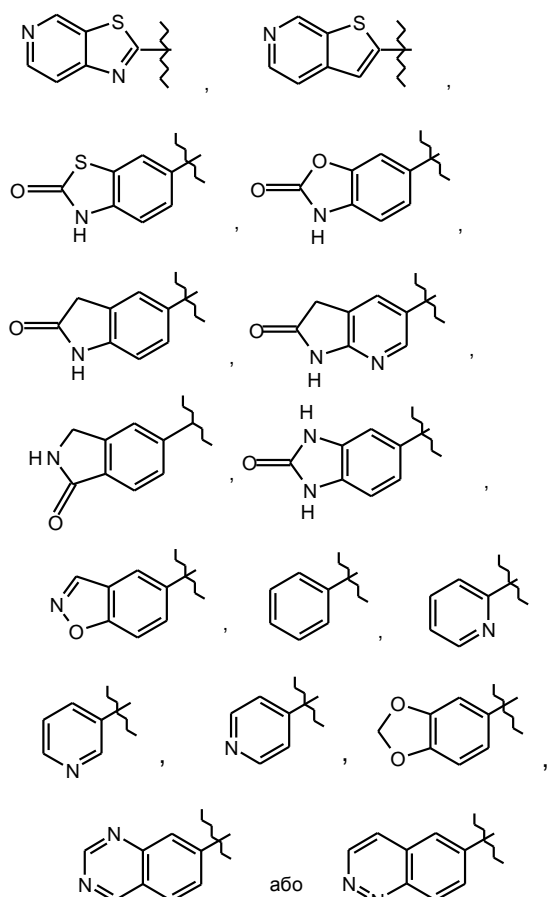
39. Сполука за п.38, де R⁵, R⁶ і R⁷ усі є H.

40. Сполука за п.19, де карбоциклічна кільцева система або гетероциклічна кільцева система компонента R² містить принаймні одне ароматичне кільце.

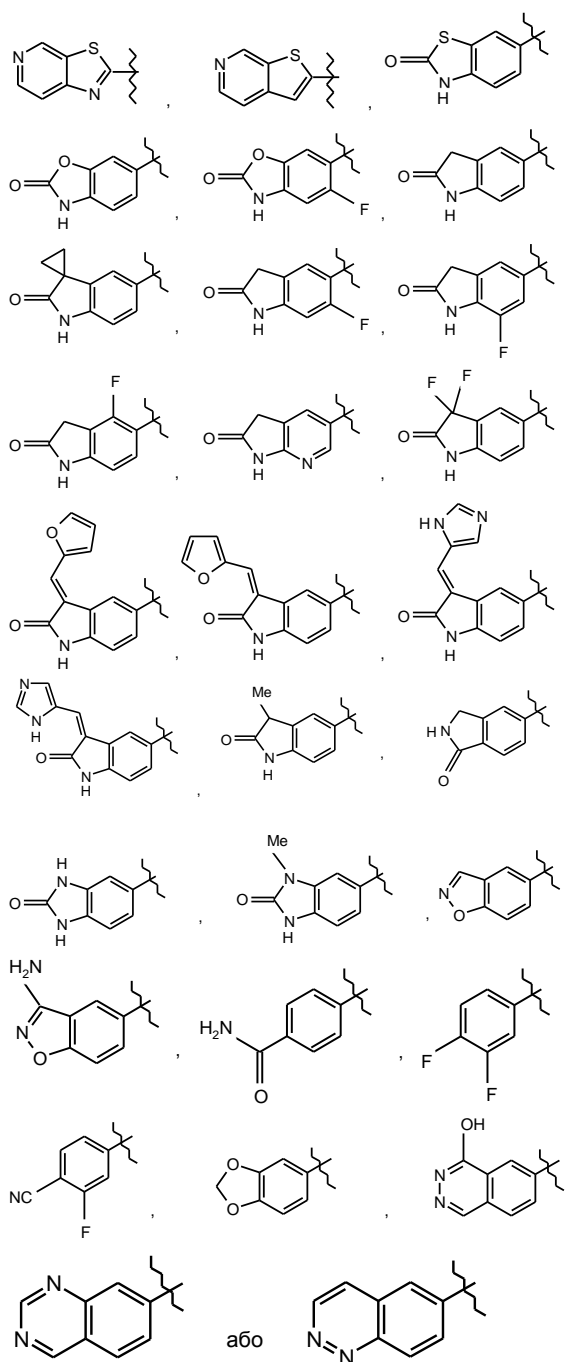
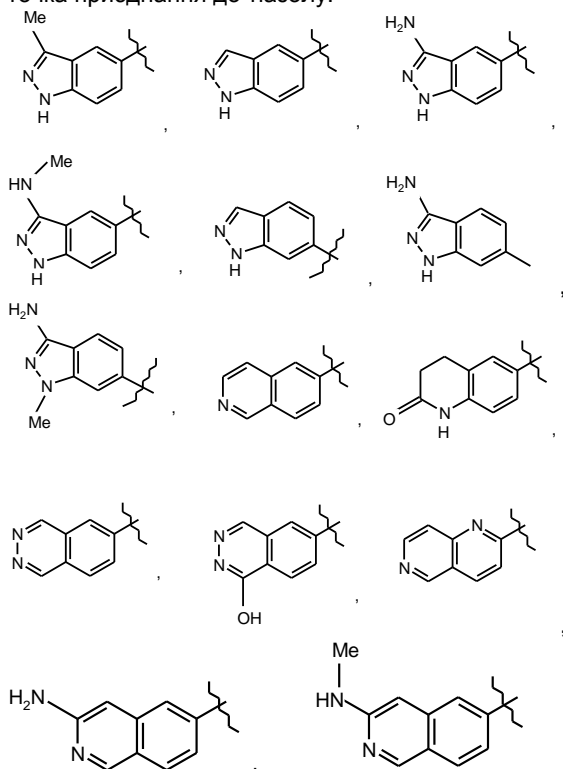
41. Сполука за п.19, де R² є вибраним з необов'язково заміщеного фенілу, піридилу, індазолілу, ізохінолінілу, тіазолпіридинілу, бензотіазолонілу, ди-гідрохінолінонілу, бензоізоксазолілу, бензооксазолонілу, індолінонілу, бензоімідазолонілу, фталазинілу, нафтиридинілу, тієнопіридинілу, бензодіоксолілу, ізоіндолінонілу, хіназолінілу або цинолінілу.

42. Сполука за п.19, де R² є вибраним з перелічених нижче груп, які в разі потреби можуть бути заміщеними і в яких хвилястою лінією показана точка приєднання до тіазолу:

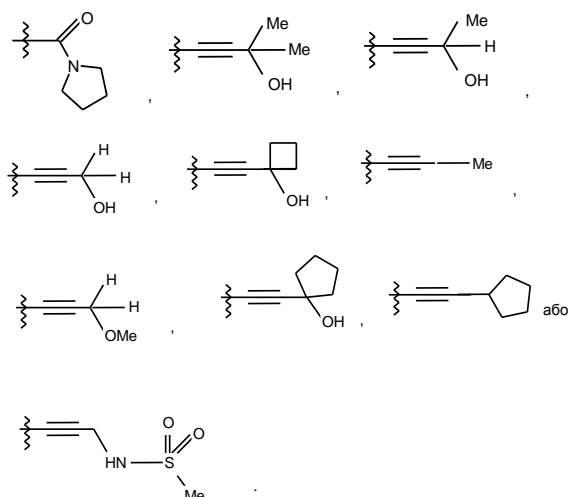




43. Сполука за п.19, де R^2 є вибраним з перелічених нижче груп, в яких хвилястою лінією показана точка приєднання до тіазолу:



44. Сполука за п.19, де R^1 є вибраним з -H, -C≡N, -Br, -Cl, -OH, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -C(H)(CH₃)OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₂CH₂OH, циклопропілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, фенілу, 2,3-дифторфенілу, 3,4-дифторфенілу, 4-фторфенілу, 3-фторфенілу, 2-фторфенілу, піридилу, оксазолілу, гідроксиметилу, метоксиметилу, етоксиметилу, -C(O)OMe, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂ або з перелічених нижче груп, де хвилястою лінією показана точка приєднання до тіазолу:



45. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за будь-яким із пп.19-44.

46. Композиція за п.45, яка містить, крім того, принаймні один додатковий терапевтичний засіб.

47. Спосіб лікування опосередкованого кінзами розладу у ссавця, що цього потребує, де зазначений спосіб включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп.19-44.

48. Спосіб за п.47, де розлад є опосередкованим IGF-1R, інсуліновим рецептором, KDR, Tie2,

EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 або CDK-комплексом.

49. Спосіб за п.47, де розлад є опосередкованим PKB-кіназою.

50. Спосіб за п.47, де спосіб включає селективне інгібування PKBa-кінази.

51. Спосіб за п.47, де розладом є рак.

52. Спосіб лікування пов'язаного з проліферацією розладу у ссавця, який потребує такого лікування, де зазначений спосіб включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп.19-44.

53. Спосіб за п.52, де розладом є аномальний ріст клітин.

54. Спосіб за п.52, де розладом є рак.

55. Спосіб за п.54, де раком є тверда пухлина.

56. Застосування сполуки за будь-яким із пп.1-10 у виготовленні медикаменту для лікування хвороби, опосередкованої PKB-кіназами.

57. Застосування за п.56, де хворобою є рак.

58. Застосування за п.57, де раком є тверда пухлина.

59. Застосування сполуки за будь-яким із пп.19-44 у виготовленні медикаменту для лікування хвороб, опосередкованих PKB-кіназами.

60. Застосування за п.59, де хворобою є рак.

61. Застосування за п.60, де раком є тверда пухлина.

Дана заявка претендує на корисний ефект попередньої патентної заявки США №60/759,546, поданої 18 січня 2006р., яка включена цим тут в усьї її повноті і для всіх цілей шляхом посилання.

Даний винахід стосується тїазолових сполук, придатних для лікування хвороб, опосередкованих протеїнкіназою В (PKB). Винахід стосується також терапевтичного використання таких тїазолових сполук та фармакологічних складів, що їх містять, у лікуванні патологічних станів, асоційованих з аномальним ростом клітин, раковими хворобами, запаленнями та порушеннями обміну речовин.

Протеїнкінази представляють велике сімейство протеїнів, які відіграють центральну роль у регуляції різноманітних клітинних процесів, підтримуючи регулювання клітинної функції. До таких кїназ належать, зокрема, ab1, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK3 α , GSK3 β , Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, MK2, MSK1, p38, PDGFR, PIK, PKB, PKA, PIM1, PIM2, PRAK, PRK2, PKC, PYK2, P70S6, ROCK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes, Zap70 і багато інших. Інгібування таких кїназ стало важливим методом терапії багатьох хвороб.

Протеїнкіназа АКТ (відома також під назвою "протеїнкінази В" (PKB) або RAC-PK), включаючи три її ізоформи АКТ1/PKB α /RAC-PK α ,

АКТ2/PKB β /RAC-PK β , АКТ3/PKB γ /RAC-PK γ , була ідентифікована як серин/треонін-протеїнкіназа (Testa et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 10983-10985; Brazil et al., Trends Biochem. Sci., 2001, 11, 657-64; Lawlor et al., J. Cell Sci., 2001, 114, 2903-2910; Cheng, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 9267-9271; Brodbeck, et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 9133-9136). PKB є посередником багатьох ефектів IGF-1 та інших факторів росту в їхньому впливі на ріст пухлин та інгібування апоптозу (Nicholson, et al., Cell, Signal., 2002, 14, 381-395). PKB відіграє важливу роль у проліферації клітин, апоптозі і реакції на інсулін. У зв'язку з цим метод модулювання PKB-кіназ стає цікавим підходом до лікування онкогенезу, аномальної проліферації клітин і діабету.

Молекулярна структура PKB-кіназ містить регуляторний сайт поблизу карбоксильного кінця поліпептиду, каталітичний домен з петлею активації, яка має треонін та амінокінцевий домен плекстрино-гомології. Домен плекстрино-гомології дозволяє ферменту зачіплюватися за клітинну мембрану шляхом взаємодії з фосфоліпідами, внаслідок чого ініціюється активація PKB-кіназ. Роль домену плекстрино-гомології потребує фосфорилування фосфатидилінозитолу в D-3 положенні через фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI3K), SH2-доменний білок, який зв'язується з активованими рецепторними тирозинкіназами і, зокрема, з IGF-1R. Фосфоінозитол-3-кіназа, активована реце-

пторною тирозинкіназою, каталізує синтез фосфоінозитол-3,4-дифосфату і фосфатиділінозитол-3,4,5-трифосфату. Домен плекстрино-гомології зв'язується з 3-фосфоінозитами, що синтезуються PI3K-кіназою, отримуючи стимуляцію від таких факторів росту, як тромбоцитарний фактор росту (PDGF: platelet derived growth factor), фактор росту нервів (NGF: nerve growth factor) та інсуліно-подібний фактор росту (IGF-1: insulin-like growth factor) (Kulik et al., *Mol.-Cell. Biol.*, 1997, 17, 1595-1606; Hemmings, *Science*, 1997, 275, 628-630; Datta, et al. *Genes Dev.*, 1999, 13, 2905-2927). Ліпід, що зв'язується з доменом плекстрино-гомології, стимулює транслокацію PKB у плазматичну мембрану. Далі активація PKB відбувається внаслідок фосфорилляції іншою протеїнкіназою, PDK1 на Thr308, Thr309 і Thr305 у випадку PKB ізоформ α , β і γ , відповідно. Третя стадія активації каталізується кіназою, яка фосфорилує Ser473, Ser474 або Ser472 на C-кінцевих хвостах ізоформ, відповідно, PKB- α , β і γ . Було встановлено, що Ser473 кіназна активність є зв'язаною з плазматичною мембраною і не зумовлюється PKB і PDK1-кіназою активністю (Hill et al., *Currrent Biology*, 2002, 12, 1251-1255; Hresko et al., *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 21615-21622). Цей процес виробляє повністю активовану форму PKB-кінази.

Активація PKB-кінази може відбуватися також шляхом інгібування D-3 фосфоінозитид-специфічної фосфатази, PTEN, яка є мембранно-зв'язаною FYVE фінгер-фосфатазою і зазвичай є інактивованою в багатьох видах раку, включаючи рак простати, внаслідок генетичних змін (Besson, et al., *Eur. J. Biochem.*, 1999, 263, 605-611; Li, et al., *Cancer Res.*, 1997, 57, 2124-2129).

Каталітичний домен PKB-кінази є відповідальним за фосфорилляцію серину або треоніну в цільовому білку.

Будучи активованою, PKB опосередковує декілька клітинних функцій, включаючи проліферацію, ріст клітин і стимуляцію виживання. Опосередковане аденовірусом перенесення акт-гена в коронарних судинах обмежує розміри інфаркта після ішемічно-реперфузійного ушкодження *in vivo* (Miao et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2000, 32, 2397-2402). Повідомлялося про те, що антиапоптотична функція PKB-кінази опосередковується своєю здатністю фосфорилувати апоптоз-регуляторні молекули, включаючи BAD, каспазу 9, IKK- і Forkhead фактор транскрипції FKHRL1 (Datta et al., див. вище: 2905). Передача сигналів PKB-кіназою також залучається до фізіологічної регуляції розмірів органу (Verdu, et al., *Nat. Cell Biol.*, 1999, 1, 500-506), гомеостазу глюкози (Czech, et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 1865-1868), судинного тону (Luo, et al. *J. Clin. Invest.* 1999, 106, 493-499) та розвитку кровоносних судин (Kureishi, et al., *Nat. Med.*, 2000, 6, 1004-1010).

Прояви зміненої PKB-регуляції з'являються як при ушкодженнях, так і при хворобах, причому найбільш суттєвою їх роль є у випадках раку. PKB-кіназна активність конститутивно активується в пухлинах мутацією PTEN-фосфатази, мутацією і надмірною експресією PI 3-кінази, і надмірною експресією рецепторної тирозин-кінази. PKB є та-

кож посередником нормальних клітинних функцій у відповідь на передачу сигналів факторів росту. Було знайдено, що експресія PKB-гена ампліфікується у 15% випадків раку яєчників у людей (Cheng, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 9267-9271). Було знайдено також, що PKB надмірно експресується у 12% панкреатичних ракових пухлин (Cheng, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, 93, 3636-3641). Зокрема, PKB надмірно експресується у 12% випадків раку яєчників і в 50% недиференційованих пухлин, вказуючи на те, що PKB може бути зв'язаною з агресивністю пухлин (Bellacosa, et al., *Int. J. Cancer*, 1995, 64, 280-285). PKB є також посередником нормальних клітинних функцій (Khwaja, *Nature*, 1999, 401, 33-34; Yuan, et al., *Oncogene*, 2000, 19, 2324-2330; Namikawa, et al., *J. Neurosci.*, 2000, 20, 2875-2886).

З'ясування ролі PKB у збільшенні росту та інгібування апоптозу ускладнюється багатьма білковими субстратами PKB-кіназ, включаючи BAD, Forkhead (сімейство FOXO), GSK3, туберин (TSC2), p27 Kip1, p21Cip1/WAF1, Raf, каспази-9 і Mdm2 (Lin, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, 98, 7200-7205; Blume-Jensen, et al., *Nature* 2001, 411, 355-365; Vivanco, et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2002, 2, 489-501).

Різні PKB-кінази є наявними в різних кількостях у різних типів ссавцевих клітин. Наприклад, PKB β -кіназа є в особливо великій кількості в тканинах, високочутливих до інсуліну, включаючи бурий жир, PKD α -кіназа у великих кількостях експресується в більшості тканин, а PKB γ є в найбільшому достатку в мозку і яєчках.

Модуляція PKB-кіназ малими молекулами може здійснюватися шляхом ідентифікації сполук, які зв'язуються принаймні з однією із PKB-кіназ і є спроможними їх активувати або інгібувати, див. публікацію (Cao et al. in *United States Publication No.2004/0122016*, від 24 червня 2004р.), де описані деякі тіофенові сполуки та аналоги тіофену, котрі можуть служити інгібіторами протеїнкіназ. Зазначена публікація, зокрема, стосується складів, що є ефективними інгібіторами таких кіназ: асоційованих з Rho протеїн-серин/треонін-кіназ, що утворюють подвійну спіраль (ROCK); кіназ, що регулюються зовнішньоклітинними сигналами (ERK: extracellular signal regulated kinase); протеїнкіназ (GSK: glycogen synthase kinase); і членів AGC підсімейства протеїнкіназ (те саме див. 4). До AGC підсімейства кіназ входять: протеїнкіназа A (PKA), PDK, p70^{86K}-1, p70^{86K}-2 і PKB (див. вище).

Про трицирибін повідомлялося, що він інгібує ріст клітин, що в надмірній кількості експресують PKB β , ріст трансформованих клітин, і був ефективним у концентрації 50нМ (Yang et al., *Cancer Res.*, 2004, 64, 4394-4399).

У патенті США (U.S. Patent No.5,232,921, виданому 3 серпня 1993р.) описані тіазолові сполуки, що є активними в холінергічній системі. Проте в цьому патенті не згадується про модуляцію PKB-кіназ.

У патентній публікації США (U.S. Patent Publication No.US 2005/0004134 від 6 січня 2005р.) описані деякі тіазолові сполуки, процес їх виготовлення і фармацевтичні складки, що їх містять. У

зазначений публікації дані сполуки охарактеризовані як антагоністи аденозину, придатні для профілактики та лікування серцевих розладів, розладів кровообігу, дегенеративних розладів центральної нервової системи, респіраторних розладів і багатьох хвороб, до котрих підходять діуретичні методи лікування.

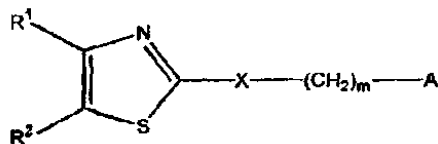
У міжнародній публікації №WO 03/068227 описані похідні тiazолу, які синтезувалися і використовувалися в лікуванні патологічних станів, полегшених антагонізмом 5-HT2b-рецептора. У патентній публікації США (U.S. Patent Publication No.US 2005/0038059, лютий місяць 2005р.) описані тiazоліл-заміщені амінопіримідини, які виготовлялися і піддавалися випробуванням на здатність служити фунгіцидами. Похідні тiazолу синтезувалися також Санером зі співробітниками і продемонстрували свою активність в інгібуванні cdk5, cdk2 і GSK-3 (U.S. Patent Publication No.US 2003/0078252 від 24 квітня 2003р.).

У міжнародній заявці (WO 2006/044860, опублікованій 27 квітня 2006р.) і в патентній публікації США (U.S. Patent Publication No.US 2006/0154961, від 13 липня 2006р.) описані тiazодіазолові сполуки, придатні для лікування хвороб опосередкованих РКВ-кіназами.

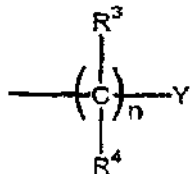
Таким чином, існує потреба в нових сполуках, які б могли використовуватися в модулюванні РКВ-кіназ і в лікуванні різноманітних хворих станів, асоційованих з РКВ-кіназами.

Даним винаходом пропонуються нові сполуки, придатні для лікування хвороб і хворих станів, опосередкованих РКВ-кіназами. Винаходом пропонується також терапевтичне застосування таких сполук і композицій, що їх містять, у лікуванні хворих станів, пов'язаних з аномальним ростом клітин, наприклад різноманітних видів раку, хворих станів, пов'язаних з обміном речовин, наприклад різноманітних видів діабету, та запалень. Крім того, винаходом пропонуються фармацевтичні композиції, що містять запропоновані нові сполуки, і застосування цих сполук у виготовленні медикаментів, призначених для лікування різноманітних хвороб і хворих станів.

Одним із варіантів здійснення даного винаходу є сполука згідно з формулою I



де: А є



або арил;

Y є -N(R⁵)R⁶ або -OR⁶;

X є O, S або -N(R⁷);

R¹ є R⁸, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸, C₂-C₆ алкіл, C₂-C₆ гідроксialкіл або -C≡N;

R² є арил або гетероарил;

R³ є -H, C₁-C₆ алкіл, який може бути перерваний одним чи більше гетероатомами, -(CR⁹R¹⁰)_i(арил), -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероарил), -(CR⁹R¹⁰)_i(циклоалкіл) або -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероцикліл);

R⁴ є C₁-C₆ алкіл, який може бути перерваний одним чи більше гетероатомами, -(CR⁹R¹⁰)_i(арил), -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероарил), -(CR⁹R¹⁰)_i(циклоалкіл) або -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероцикліл),

або R³ і R⁴, разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, об'єднуються, утворюючи C₃-C₁₀ гетероциклічну або карбоциклічну кільцеву систему,

або R⁴ і R⁷ об'єднуються, утворюючи C₃-C₁₀ гетероциклічне кільце;

R⁵ є -H, C₁-C₈ алкіл, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_iN(R⁷)₂, -C(O)(CR⁹R¹⁰), -C(O)₂(CR⁹R¹⁰), -(CR⁹R¹⁰)_i(арил), -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероарил), -(CR⁹R¹⁰)_i(циклоалкіл) або -(CR⁹R¹⁰)_i(гетероцикліл),

або R⁴ і R⁵ об'єднуються, утворюючи C₃-C₁₀ гетероциклічне кільце;

R⁶ і R⁷ є незалежно вибраними серед -H, C₁-C₈ алкілу, -(C₁-C₆ алкіл)арилу або -C(O)(C₁-C₆ алкілу), або R⁶ і R⁷ разом з атомами, з якими вони зв'язані, об'єднуються, утворюючи 5 - 6-членне гетероциклічне кільце, або

R⁵ і R⁶ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, об'єднуються, утворюючи 5 -6-членне гетероциклічне або гетероарильне кільце;

R⁸ є -H, C₁-C₆ алкіл, -(C₁-C₆ алкіл)арил, арил або гетероарил; і

R⁹, R¹⁰ і R¹¹ є незалежно вибраними серед -H, C₁-C₆ алкілу або арилу;

де n є ціле число від 1 до 6; m є ціле число від 0 до 2; а кожний індекс t незалежно є ціле число від 0 до 3;

де кожна зазначена вище алкільна, арильна, гетероарильна, циклоалкільна і гетероциклічна частини, а також гетероциклічні і карбоциклічні кільця, є необов'язково і незалежно заміщеними 1-3 замісниками, вибраними серед

аміно,

арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу, необов'язково заміщених 1-5 замісниками, вибраними серед

C₁-C₆ алкокси,

C₁-C₆ алкілу, необов'язково заміщеного на галоїд,

арилу,

галоїду,

гідроксилу,

гетероарилу,

C₁-C₆ гідроксialкілу, або -NHS(O)₂-(C₁-C₆ алкілу),

C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галоїдалкілу, C₁-C₆ гідроксialкілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкіламіно, C₂-C₆ алкенілу або C₂-C₆ алкінілу, кожний із яких може бути перерваний одним чи більше гетероатомами,

ціано,

галоїду,

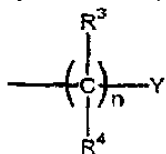
гідроксилу,

нітро або

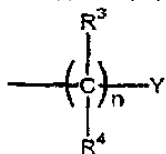
-O-арилу,

або її фармацевтично прийнятні сіль, гідрат чи стереоізомер.

Одним із варіантів здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є

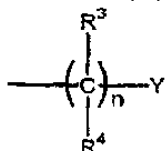


Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є



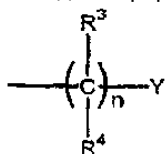
а m, n і t є 1.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є



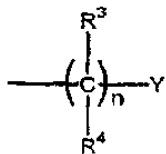
X є -N(R⁷), Y є -N(R⁵)(R⁶), а m, n і t є 1

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є



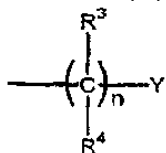
X є -N(R⁷), Y є -N(R⁵)(R⁶), R² є гетероарил, R³ є -H, R⁴ є -(CR⁹R¹⁰)_t(арил) або -(CR⁹R¹⁰)_t(гетероарил), m, n і t є 1, R⁵, R⁶ і R⁷ є -H, а R⁹ і R¹⁰ є незалежно вибраними серед H або C₁-C₃ алкіл.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є



X є -N(R⁷), Y є -N(R⁵)(R⁶), R² є біциклічний гетероарил, R³ є -H, R⁴ є -(CR⁹R¹⁰)_t(моноциклічний арил) або -(CR⁹R¹⁰)_t(біциклічний гетероарил), m, n і t є 1, а R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ і R¹⁰ є -H.

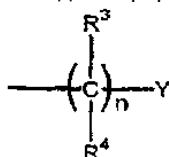
Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є



X є -N(R⁷), Y є -N(R⁵)(R⁶), R² є біциклічний гетероарил, R³ є -H, R⁴ є -(CR⁹R¹⁰)_t(моноциклічний арил) або -(CR⁹R¹⁰)_t(біциклічний гетероарил), m, n і t є 1, а R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ і R¹⁰ є -H, де біциклічною гетероарильною групою компонента R² є ізохінолін, 1H-індазол, тiazол[5,4-с]піридин, бензо[d]тіазол-2(3H)-оніл, фталазиніл, індолін-2-оніл, 3,4-дигідрохінолін-2(1H)-оніл, бензо[d]ізоксазоліл,

бензо[d]оксазол-2(3H)-оніл, бензо[d]імідазол-2(3H)-оніл або 1,6-нафтиридиніл; а моноциклічною арильною групою компонента R⁴ є феніл, хлорфеніл, (трифторметил)феніл або (C₁-C₆) алкоксифеніл, або біциклічною гетероарильною групою компонента R² є ізохінолін-6-іл, 3-аміноізохінолін-6-іл, 1H-індазол-5-іл, 1H-індазол-6-іл, 3-аміно-1H-індазол-5-іл, 3-аміно-1H-індазол-6-іл, 3-аміно-1-метил-1H-індазол-6-іл, 3-метиламіно-1H-індазол-5-іл, 3-метил-1H-індазол-5-іл, тiazол[5,4-с]піридин-2-іл, бензо[d]тіазол-2(3H)-он-6-іл, 1-гідроксифталазин-6-іл, фталазин-6-іл, індолін-2-он-5-іл, 3-метиліндолін-2-он-5-іл, 3-(фуран-2-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3-(1H-імідазол-5-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3,3-дифторіндолін-2-он-5-іл, 3,4-дигідрохінолін-2(1H)-он-6-іл, бензо[d]ізоксазол-5-іл, 3-амінобензо[d]ізоксазол-5-іл, бензо[d]оксазол-2(3H)-он-6-іл, 1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он-6-іл або 1,6-нафтиридин-2-іл. У деяких таких варіантах здійснення винаходу моноциклічною арильною групою компонента R¹¹ є феніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-метоксифеніл, 3-(трифторметил)феніл або 4-(трифторметил)феніл, або ж біциклічною гетероарильною групою компонента R⁴ є 1H-індол-3-іл.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є



а X є -N(R⁷), Y є -N(R⁵XR⁶), R² є біциклічний гетероарил, R³ є -H, R⁴ є -(CR⁹R¹⁰)_t(моноциклічний арил), m, n і t є 1, а R³, R⁶, R⁷, R⁹ і R¹⁰ є -H, де біциклічною гетероарильною групою компонента R² є ізохінолін-6-іл, 3-аміноізохінолін-6-іл, 1H-індазол-5-іл, 3-метил-1H-індазол-5-іл, тiazол[5,4-с]піридин-2-іл, бензо[d]оксазол-2(3H)-он-6-іл або 1,6-нафтиридин-2-іл, а моноциклічною арильною групою компонента R⁴ є 4-хлорфеніл, 3-(трифторметил)феніл або 4-(трифторметил)феніл.

В інших варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою I має будь-яку із особливостей будь-якого із описаних вище варіантів, у котрих R⁵ є -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, фураніл, феніл, піридил або -C≡N. У деяких таких варіантах здійснення винаходу R¹ є -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH або фуран-2-іл. В інших варіантах R¹ є -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, фураніл, феніл, піридил або -C≡N. У деяких таких варіантах здійснення винаходу R¹ є -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OH або фуран-2-іл. В інших варіантах R¹ є -(C₁-C₆ алкіл), -(C₁-C₆ алкіл)арил, арил, гетероарил, -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸ або -C≡M. У деяких таких варіантах здійснення винаходу R¹ є -(C₁-C₆ алкіл), арил, гетероарил -CHR¹¹-N(H)-R⁸, -CHR¹¹-O-R⁸ або -C≡N. В інших

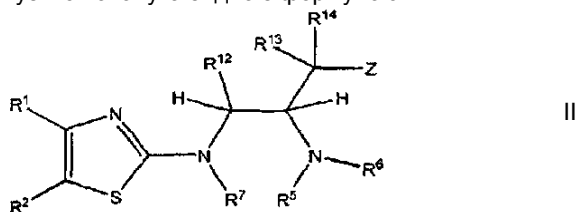
таких варіантах здійснення винаходу R^1 є $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, гетероарил або $-CHR^{11}-O-R^8$.

Одним із варіантів здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де A є арил, X є $-N(R^7)$, R^2 є гетероарил, а m є 1.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де A є арил, X є $-N(R^7)$, R^3 є біциклічний гетероарил, m є 1, а R^7 є -H.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де A є моноциклічний арил, X є $-N(R^7)$, R^1 є $-H$, R^3 є тiazол[5,4-c]піридин-2-іл, m є 1, а R^7 є -H.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується сполука згідно з формулою II



де R^1 є -H, галоїд, $-OR^8$, C_1-C_6 алкіл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, $-(C_1-C_6 \text{ галоїдалкіл})-O-R^8$, $-(C_2-C_6 \text{ алкеніл})-O-R^8$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})N(R^7)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ арил, $-C(O)R^8$, $-C(O)O-R^8$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$, C_2-C_5 алкініл, $(C_2-C_6 \text{ алкініл})-O-R^8$, $-C\equiv N$, $-(C_2-C_6 \text{ алкініл})(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$, $-(C_2-C_5 \text{ алкініл})(C_5-C_8 \text{ циклоалкеніл})$, $-(C_3-C_6 \text{ алкініл})-N(R^7)S(O)_2-R^8$, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероцикліл;

R^2 є карбоциклічна кільцева система або гетероциклічна кільцева система;

R^5 є -H, C_1-C_6 алкіл, $-C(O)(CR^9R^{10})_tN(R^7)_2$, $-C(O)(CR^9R^{10})_t$, $-C(O)_2(CR^9R^{10})_t$, $-(CR^9R^{10})_t$ (арил), $-(CR^9R^{10})_t$ (гетероарил), $-(CR^9R^{10})_t$ (циклоалкіл) або $-(CR^9R^{10})_t$ (гетероцикліл);

R^6 і R^7 в усіх випадках є незалежно вибраними серед -H, C_1-C_8 алкілу, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ арилу або $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкілу})$;

R^8 є вибраним серед -H, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоїдалкілу, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ арилу, арилу, гетероарилу, C_1-C_6 гідроксіалкілу або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, циклоалкілу або гетероциклілу;

R^9 і R^{10} в усіх випадках, а R^{11} незалежно, є вибраними серед -H, C_1-C_6 алкілу або арилу;

R^{12} є -H, $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-C(O)-R^8$;

R^{13} є -H або C_1-C_6 алкіл;

R^{14} є -H, $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-C(O)-R^8$;

кожний індекс t є незалежно вибраним серед 0, 1, 2 або 3; а

Z є арил або гетероарил;

де кожна зазначена вище алкільна, арильна, гетероарильна, циклоалкільна і гетероциклічна частина, а також гетероциклічні і карбоциклічні кільця, є необов'язково і незалежно заміщеними 1-3 замісниками, вибраними серед аміно,

арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу, необов'язково заміщених 1-5 замісниками, вибраними серед

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 алкілу, необов'язково заміщеного на галоїд,

арилу,

галоїду,

гідроксилу,

гетероарилу,

C_1-C_6 гідроксіалкілу або

$-NHS(O)_2-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$;

C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоїдалкілу, C_1-C_6 гідроксіалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоїдалкокси, C_1-C_6 гідроксіалкокси, C_1-C_6 алкіламіно, C_2-C_6 алкенілу або C_2-C_6 алкінілу, кожний із котрих може бути перерваний одним чи більше гетероатомами,

ціано,

галоїду,

гідроксилу,

нітро,

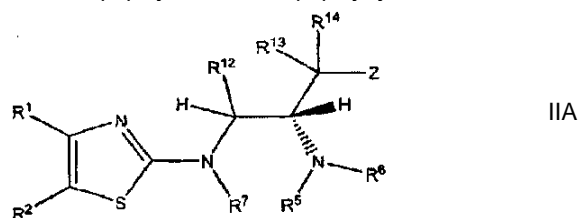
оксо,

$-NH(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ арилу, $-NH(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-(C_2-C_4 \text{ алкеніл})$ гетероциклілу або $-(C_2-C_4 \text{ алкеніл})$ циклоалкілу або

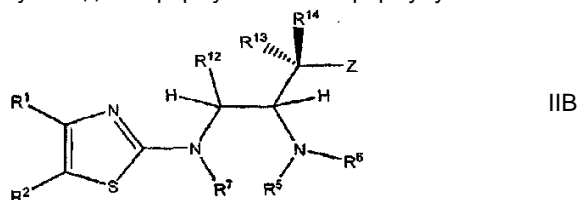
$-O$ -арилу;

або її фармацевтично прийнятні сіль, гідрат, стереоізомер чи їх суміш.

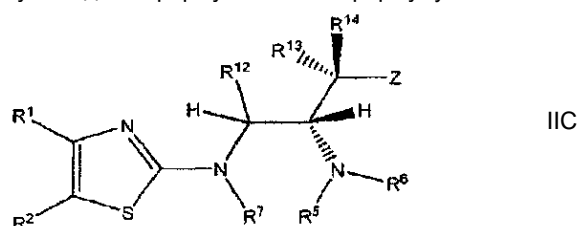
У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IIA



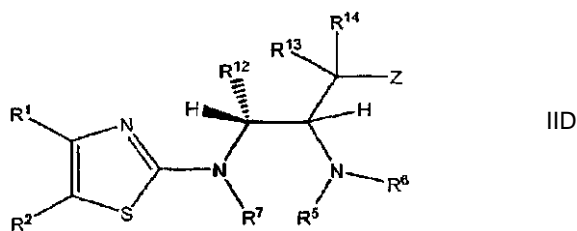
У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IIB



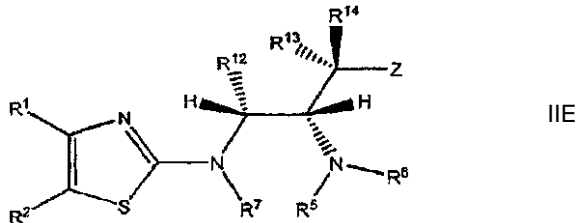
У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IIC



У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IID



У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IIE



У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^1 є -H.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^{12} є -H або C_1 - C_6 алкіл. У деяких таких варіантах компонентом R^{12} є -H або метил.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^{13} є -H.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^{14} є -H.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^4 є $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^8$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(O)-R^8$.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент R^{14} є вибраним серед -H, метилу, етилу, пропілу, етенілу, пропенілу, гідроксиметилу, метоксиметилу, $-CH_2-O-C(O)-(C_1-C_6)$ алкілу), 1-гідроксietилу або метоксиметокси.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент Z є вибраним серед не обов'язково заміщеного фенілу, не обов'язково заміщеного індолілу, не обов'язково заміщеного нафтилу, не обов'язково заміщеного піридилу або не обов'язково заміщеного тіофенілу. У деяких таких варіантах здійснення винаходу Z є вибраним серед фенілу, індолілу, нафтилу, піридилу або тіофенілу, кожний з яких є не обов'язково заміщеним 1-3 замісниками, вибраними серед -Cl, -F, $-CF_3$, -OH, $-O-(C_1-C_6)$ алкілу), $-O-(C_1-C_6)$ алкілу)-Cl, $-O-(C_1-C_6)$ алкілу)-OH, $-C_1-C_6$ алкілу, $-OCF_3$, $-NH(CO)-O-(C_1-C_6)$ алкіл)арилу або $-NH(CO)-O-(C_1-C_6)$ алкілу).

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент Z є вибраним серед фенілу, індолілу, нафтилу, піридилу, тіофенілу, 4-хлорфенілу, 4-трифторметилфенілу, 3-хлорфенілу, 3-трифторметилфенілу, 4-метоксифенілу, 3-фтор-4-трифторметилфенілу, 4-хлор-3-фторфенілу, 4-(3-хлорпропокси)фенілу, 4-(3-гідроксипропокси)фенілу, 3,4-дихлорфенілу, 4-фторфенілу, 2,4-дихлорфенілу, 4-метилфенілу, 3,4-дифторфенілу, 3-фтор-4-метоксифенілу, 3,5-дифторфенілу, 6-трифторметилпіридин-3-ілу, 5-метокси-6-трифторметилпіридин-3-ілу, 2-фтор-4-трифторметилфенілу, 4-трифторметоксифенілу,

2,3-дифтор-4-трифторметилфенілу, 4-гідроксифенілу, 3-метокси-4-трифторметилфенілу, 3-гідрокси-4-трифторметилфенілу, 5-хлортіофен-2-ілу, 3-фтор-4-гідроксифенілу або фенілу, заміщеного в положенні 4 на $-NH-C(O)-O-CH_2$ -феніл.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^7 є H. У деяких таких варіантах обома компонентами R^5 і R^6 є H.

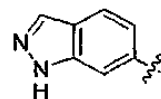
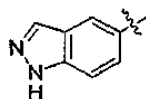
У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II обома компонентами R^5 і R^6 є H.

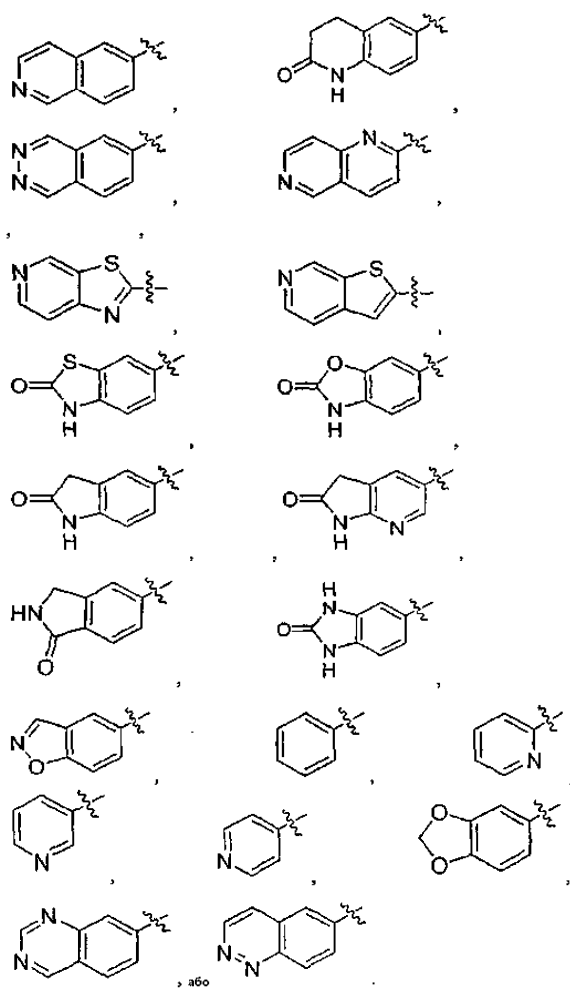
У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^{12} є -H або C_1 - C_6 алкіл, R^{13} є -H, а R^{14} є -H, $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^8$, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^8$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(O)-R^8$. У деяких таких варіантах здійснення винаходу R^{14} є $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^8$, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^8$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(O)-R^8$. В інших таких варіантах усі компоненти R^5 , R^6 і R^7 є H.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II карбоциклічна кільцева система або гетероциклічна кільцева система компонента R^2 включає принаймні одне ароматичне кільце.

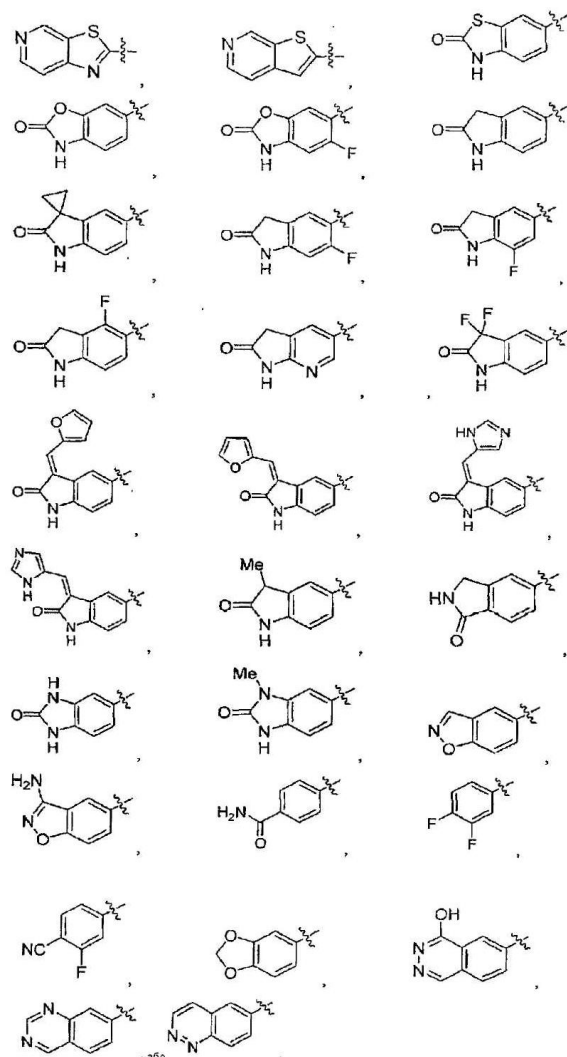
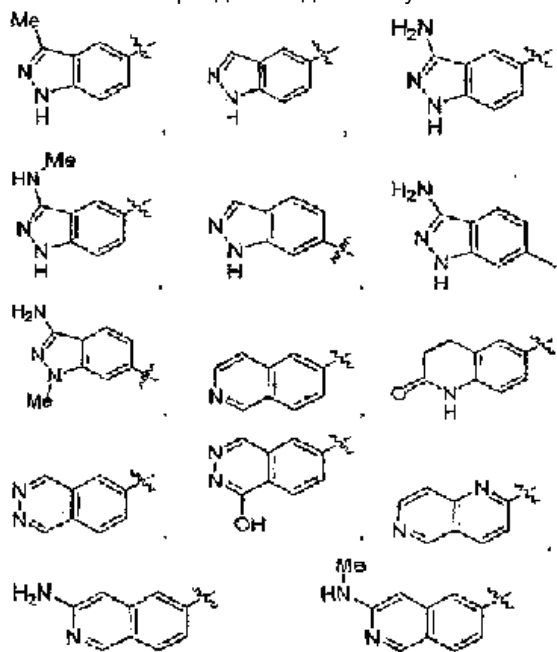
У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент R^2 є вибраним серед не обов'язково заміщених фенілу, піридилу, індазолілу, ізохінолінілу, тiazолпіридинілу, бензотіазолонілу, дигідрохінолінонілу, бензоізоксазолілу, бензооксазолонілу, індолінонілу, бензоімідазолонілу, фталазинілу, нафтиридинілу, тієнопіридинілу, бензодіоксолілу, ізоіндолінонілу, хіназолінілу або цинолінілу. В інших варіантах компонент R^2 є вибраним серед ізохінолінілу, 1H-індазолілу, тiazол[5,4-c]піридинілу, бензо[d]тіазол-2(3H)-онілу, фталазинілу, індолін-2-онілу, 3,4-дигідрохінолін-2(1H)-онілу, бензо[d]ізоксазолілу, бензо[d]оксазол-2(3H)-онілу, бензо[d]імідазол-2(3H)-онілу, 1,6-нафтиридинілу, хіназолін-7-ілу або цинолін-6-ілу. В інших варіантах компонентом R^2 є ізохінолін-6-іл, 3-аміноізохінолін-6-іл, 1H-індазол-5-іл, 1H-індазол-6-іл, 3-аміно-1H-індазол-5-іл, 3-аміно-1H-індазол-6-іл, 3-аміно-1-метил-1H-індазол-6-іл, 3-метиламіно-1H-індазол-5-іл, 3-метил-1H-індазол-5-іл, тiazол[5,4-c]піридин-2-іл, бензо[d]тіазол-2(3H)-он-6-іл, 1-гідроксифталазин-6-іл, фталазин-6-іл, індолін-2-он-5-іл, 3-метиліндолін-2-он-5-іл, 3-(фуран-2-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3-(1H-імідазол-5-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3,3-дифторіндолін-2-он-5-іл, 3,4-дигідрохінолін-2(1H)-он-6-іл, бензо[d]ізоксазол-5-іл, 3-амінобензо[d]ізоксазол-5-іл, бензо[d]оксазол-2(3H)-он-6-іл, 1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он-6-іл, 1,6-нафтиридин-2-іл, хіназолін-7-іл або цинолін-6-іл.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент R^2 є вибраним серед перелічених нижче груп, які в разі потреби можуть бути заміщеними і в яких хвилястою лінією показана точка приєднання до тiazолу:

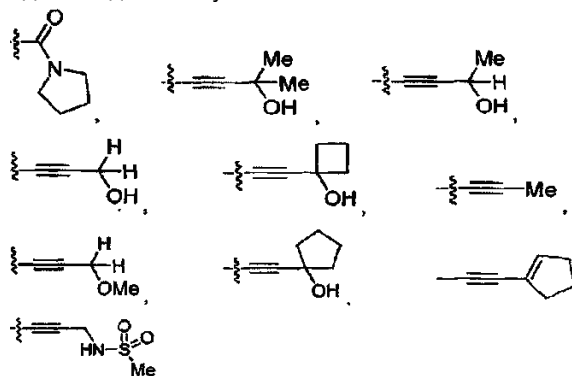




У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент R² є вибраним серед перелічених нижче груп, в яких хвилястою лінією показана точка приєднання до тіазолу:



У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент R¹ є вибраним серед -H, -C≡N, -Br, -Cl, -OH, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -C(H)(CH₃)OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂N(H)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₂CH₂OH, циклопропілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, фенілу, 2,3-дифторфенілу, 3,4-дифторфенілу, 4-фторфенілу, 3-фторфенілу, 2-фторфенілу, піридилу, охазолілу, гідроксиметилу, метоксиметилу, етоксиметилу, -C(O)OMe, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂ або серед перелічених нижче груп, де хвилястою лінією показана точка приєднання до тіазолу:



Один із варіантів здійснення винаходу включає у себе фармацевтично прийнятні сіль, гідрат або сольват сполуки згідно з формулою I або з формулою II, або будь-якої зі сполук, перелічених вище. В одному з таких варіантів фармацевтично прийнятні солі сполуки згідно з формулою I або формулою II є вибраними серед трифторацетату амонію і хлориду амонію.

Один із варіантів здійснення винаходу включає у себе фармацевтичну композицію, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку згідно з формулою I або формулою II, сполуку згідно з будь-яким із описаних тут варіантів здійснення винаходу і/або сіль будь-якої зі сполук із будь-якого з цих варіантів. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується застосування сполуки згідно з будь-яким із варіантів здійснення винаходу у виготовленні медикаменту для здійснення будь-якого зі способів згідно з будь-яким із варіантів здійснення даного винаходу. Такі композиції і медикаменти можуть містити, крім того, принаймні один додатковий терапевтичний засіб. Таким чином, у деяких варіантах здійснення винаходу зазначена композиція або медикамент містить принаймні один додатковий терапевтичний засіб.

Один із варіантів здійснення винаходу включає у себе спосіб лікування опосередкованого кіназами розладу у ссавця, де зазначений спосіб передбачає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з формулою I чи формулою II або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується застосування сполуки згідно з формулою I чи формулою II або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування опосередкованого кіназами розладу у ссавця. Зазначений розлад може бути опосередкований такими кіназами, як JGF-1R, інсуліновий рецептор, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 або CDK-комплекс. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначений розлад є опосередкованим PKB-кіназами, а в деяких варіантах він є опосередкованим PKB α -кіназами. У деяких варіантах здійснення винаходу запропонований спосіб передбачає селективне інгібування PKB-кінази. У деяких таких варіантах здійснення винаходу запропонований спосіб передбачає селективне інгібування PKB α -кінази.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується сполуки згідно з формулою I чи сполуки згідно з формулою II, які володіють селективною стосовно даної кінази активністю, тобто які володіють значною активністю проти однієї специфічної кінази і при цьому мають меншу або мінімальну активність проти іншої кінази. У деяких варіантах здійснення винаходу запропоновані сполуки володіють активністю селективного інгібування PKB-кіназ. У деяких таких варіантах здійснення винаходу запропоновані сполуки володіють активністю селективного інгібування PKB α -кіназ. В інших варіантах здійснення винаходу пропонується сполуки згідно з формулою I чи формулою II або фармацевтична композиція для селективного інгі-

бування певної кіназної активності. У деяких варіантах здійснення винаходу селективному інгібуванню піддають PKB-кіназу. У деяких таких варіантах здійснення винаходу селективному інгібуванню піддають PKB α -кіназу.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу пропонується спосіб лікування пов'язаного з проліферацією розладу у ссавця, який потребує такого лікування. Такий спосіб передбачає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким із описаних тут варіантів здійснення винаходу або фармацевтична композиція, яка містить таку сполуку. В іншому варіанті здійснення винаходу лікуванню піддають аномальний ріст клітин шляхом уведення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом пацієнту, що потребує такого лікування. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується застосування сполуки згідно з формулою I чи формулою II або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування аномального росту клітин. При цьому аномальний ріст клітин може бути доброякісним або злоякісним. Аномальним ростом клітин може бути, зокрема, карцинома, саркома, лімфома або лейкоз. В одному з варіантів запропонованого способу аномальним ростом клітин є рак і, в тому числі, рак легень, рак кісток, панкреатичний рак, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчників, ректальний рак, рак анальної ділянки, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карцинома фаллопієвих труб, карцинома слизової оболонки матки, карцинома шийки матки, карцинома піхви, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак навколощитоподібної залози, рак надниркової залози, саркома м'яких тканин, рак сечовипускального каналу, рак статевого члена, рак простати, хронічна або гостра лейкоз, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирковоклітинний рак, карцинома ниркової миски, новоутворення центральної нервової системи, первинна лімфома центральної нервової системи, пухлини хребта, гліома стовбура головного мозку, аденома гіпофізу або об'єднання одного чи більше вищеперелічених видів раку. Спосіб згідно з даним винаходом передбачає також лікування пацієнта, що страждає на рак, вид якого належить до групи хвороб, що складається із дрібноклітинного раку легень, недрібноклітинного раку легень, раку стравоходу, раку нирок, панкреатичного раку, меланоми, раку сечового міхура, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку печінки, раку легень, саркоми, раку шлунку, холангіокарциноми, мезотеліоми або раку простати. В іншому варіанті здійснення запропонованого способу вищезгаданий аномальний ріст клітин є доброякісною проліферативною хворобою і, в тому числі, псоріазом, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози або повторним стенозом.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу пропонується спосіб уведення терапевтично

ефективної кількості сполуки за формулою I чи формулою II ссавцю для лікування хворих станів, які належать до групи таких хвороб: діабету, запалення і порушення обміну речовин. В інших варіантах пропонується застосування сполуки згідно з формулою I чи формулою II або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування хворого стану, який належить до групи таких хвороб: діабету, запалення і порушення обміну речовин.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується спосіб лікування або профілактики раку у пацієнта, який цього потребує, де запропонований спосіб передбачає введення пацієнту терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки згідно з формулою I чи формулою II і фармацевтичного прийнятного ексципієнта, носія або розчинника. В інших варіантах пропонується застосування сполуки згідно з формулою I чи формулою II або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування або профілактики раку у пацієнта і, зокрема, у хворій на рак людини. У деяких варіантах здійснення винаходу згаданим раком є пухлина.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є спосіб лікування або профілактики раку у пацієнта, який цього потребує, де запропонований спосіб передбачає введення даному пацієнту терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки за формулою I чи формулою II і принаймні одного додаткового терапевтичного засобу.

Інші цілі, особливості і переваги даного винаходу будуть з'ясовані в наведеному нижче його докладному описі.

1.1 Визначення термінів

Нижче дані роз'яснення термінів, які використовуються в даному описі.

Терміни "який включає у себе" і "включаючи" в контексті даного опису несуть свої звичайні значення без будь-яких обмежень.

Якщо не вказано іншого, то використовуваний тут термін "алкіл" означає насичений нециклічний вуглеводень з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має від 1 до 20 атомів вуглецю, краще - 1-10 атомів вуглецю, а найкраще - 1-4 атоми вуглецю. Типовими насиченими прямоланцюговими алкілами є, наприклад, -метил, -етил, -n-пропіл, -n-бутил, -n-пентил, -n-гексил, -n-гептил, -n-октил, -n-ноніл і -n-децил, а насиченими розгалуженими алкілами є, наприклад, -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилпентил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-етилпентил, 3-етилпентил, 2-етилгексил, 3-етилгексил, 4-етилгексил, 2-метил-2-етилпентил, 2-метил-3-етилпентил, 2-метил-4-етилпентил, 2-метил-2-етилгексил, 2-метил-3-етилгексил, 2-метил-4-етилгексил, 2,2-диетилпентил, 3,3-диетилгексил, 2,2-диетилгексил, 3,3-диетилгексил тощо. Алкіль-

на група може бути незаміщеною або заміщеною. Алкільна група може позначатися як така, що має певну кількість атомів вуглецю. Наприклад, алкільна група, яка має від 1 до 8 атомів вуглецю, може бути представлена назвою C₁-C₈ алкіл, у той час як алкільна група, яка має від 1 до 6 атомів вуглецю, може бути представлена назвою C₁-C₆ алкіл. Утих випадках, коли такі терміни використовуються у сполученні з іншими, як, наприклад, у запису "-(C₁-C₆ алкіл)арил, символ "-" означає точку приєднання до решти молекули, а цілий вираз вказує на те, що один із атомів водню даної алкільної групи є заміщеним на зв'язок з арильною групою. Таким чином, вираз -(C₁-C₂ алкіл)арил може означати такі групи, як -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph і -CH(Ph)CH₃.

Спроектowana відповідним чином алкільна груп може перериватися введеними в її ланцюг гетероатомами, такими як N, O, S або Si. Внаслідок уведення гетероатома в алкільну групу утворюється гетероалкільна група. У деяких варіантах здійснення винаходу гетероатомом є N, O або S. Термін "гетероалкіл", використовуваний відокремлено або у сполученні з іншим терміном, якщо не вказано іншого, означає стабільний прямолінійний або розгалужений радикал чи його комбінацію, що містить атоми вуглецю та від одного до трьох гетероатомів, вибраних із сукупності, що складається із O, N і S. Атоми азоту і сірки можуть у разі потреби бути окисленими, а гетероатом азоту може у разі потреби бути кватернізованим. Гетероатом (або гетероатоми) O, N і S можуть займати будь-яке положення в гетероалкільній групі, як, наприклад, у групах: -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)CH₃ і -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃. При цьому послідовні або сусідні положення можуть займати не більше двох гетероатомів, як, наприклад, у групі -CH₂-NH-OCH₃. Якщо перед найменуванням гетероалкільної групи використовується префікс на зразок (C₂-C₈), вказана в ньому кількість атомів вуглецю (в даному прикладі - від 2 до 8) означає включення також гетероатомів. Наприклад, вираз C₂-гетероалкільна група означає, наприклад, групу -CH₂OH (один атом вуглецю та один гетероатом, що заміщує атом вуглецю) і групу -CH₂SH.

Іншим прикладом, що ілюструє визначення гетероалкільної групи, де гетероатомом є кисень, може служити оксіалкільна група. Наприклад, вираз (C₂-C₅) оксіалкіл охоплює своїм значенням групу -CH₂-O-CH₃ (тобто C₃-оксіалкільну групу з двома атомами вуглецю та одним атомом кисню, що заміщує один атом вуглецю), групу -CH₂CH₂CH₂CH₂OH і т.п.

Якщо не вказано іншого, то використовуваний тут термін "алкеніл" означає ненасичений нециклічний вуглеводень з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має від 2 до 20 атомів вуглецю і принаймні один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. У кращому варіанті алкеніл має від 2 до 10 атомів вуглецю, а в найкращому - від 2 до 4 атомів вуглецю. Типовими прямолінійними алкенілами є, наприклад, -бут-3-ен, -гекс-4-ен та -окт-1-ен. Типовими розгалуженими алкенілами є, наприклад, -2-метил-бут-2-ен, -1-метилгекс-4-ен і -4-етил-окт-1-

ен. Алкенільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Алкенільна група може позначатися як така, що має певну кількість атомів вуглецю. Наприклад, алкенільна група, яка має від 2 до 8 атомів вуглецю, може бути представлена назвою C_2-C_8 алкеніл, а алкенільна група, яка має від 2 до 6 атомів вуглецю, може бути представлена назвою C_2-C_6 алкеніл.

Якщо не вказано іншого, то використовуваний у даному описі термін "алкініл" означає алкілну групу, у котрій один чи більше одинарних зв'язків вуглець-вуглець є заміщеними еквівалентною кількістю потрійних зв'язків вуглець-вуглець. Алкінільна група повинна містити принаймні два атоми вуглецю і може бути заміщеною або незаміщеною. Алкінільна група може позначатися як така, що має певну кількість атомів вуглецю. Наприклад, алкінільна група, яка має від 2 до 8 атомів вуглецю може бути представлена назвою C_2-C_8 алкініл, а алкінільна група, яка має від 2 до 6 атомів вуглецю, може бути представлена назвою C_2-C_6 алкініл.

Використовуваний у даному описі термін "галойд" означає атом галогену - фтору, хлору, броду або йоду (-F, -Cl, -Br або -I).

Якщо не вказано іншого, то використовуваний тут термін "галойдалкіл" означає алкілну групу, у котрій один чи більше атомів водню заміщені на атом галогену. Атомами галогенів є атоми фтору, хлору, броду та йоду. Кількість атомів галогенів у галойдалкілній групі може складати від одного до $(2m'+1)$, де m' є загальна кількість атомів вуглецю в алкілній групі. Наприклад, вираз "галойд(C_1-C_4)алкіл" передбачає охоплення його значенням трифторметилу, 2,2,2-трифторетилу, 4-хлорбутилу, 3-бромпропілу, тощо. Таким чином, термін "галойдалкіл" може означати моногалойдалкіл (алкіл, заміщений одним атомом галогену) і полігалойдалкіл (алкіл, заміщений атомами галогену в кількості від двох до $(2m'+1)$). Термін "пергалойдалкіл", якщо не вказано іншого, означає алкіл, заміщений $(2m'+1)$ атомами галогену, де m' є загальна кількість атомів вуглецю в даній алкілній групі. Наприклад, термін "пергалойд(C_1-C_4)алкіл" передбачає охоплення його значенням трифторметил, пентахлоретил, 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлоретил тощо.

Використовуваний у даному описі термін "ціано" означає групу $-C\equiv N$.

Використовуваний у даному описі термін "нітро" означає групу $-NO_2$.

Використовуваний у даному описі термін "оксо" означає групу $=O$.

Використовувані в даному описі терміни "гідрокси" і "гідроксил" означають групу $-OH$.

Якщо не вказано іншого, то використовуваний тут термін "гідроксіалкіл" означає алкілну групу, в котрій один чи більше атомів водню заміщені гідроксильною групою.

Якщо не вказано іншого, то використовуваний тут термін "гідроксіалкеніл" означає алкенільну групу, в котрій один чи більше атомів водню заміщені гідроксильною групою.

Якщо не вказано іншого, то використовуваний тут термін "гідроксіалкініл" означає алкінілну гру-

пу, в котрій один чи більше атомів водню заміщені гідроксильною групою.

Термін "алкокси" означає структуру, виражену формулою $-O$ -алкіл, де алкіл є таким, як визначено вище.

Термін "галойдалкокси" означає алкоксигрупу, в котрій один чи більше атомів водню заміщені галогеном.

Термін "гідроксіалкокси" означає алкоксигрупу, в котрій один чи більше атомів водню заміщені гідроксигрупою.

Термін "алкілсульфоніл" означає структуру, виражену формулою $-S(O)_2$ -алкіл.

Термін "аміно" означає групу $-NH_2$.

Терміни "алкіламіно" і "діалкіламіно" означають структури, виражені формулами $-NH$ -алкіл і $-N$ (алкіл)алкіл, відповідно, де алкіл є таким, як визначено вище. Алкілні групи у діалкіламіногрупі можуть бути як однаковими, так і різними.

Термін "алканойл", використовуваний відокремлено або у сполученні з іншим терміном, означає радикал типу $"R-C(O)-"$, де $"R"$ є алкільний радикал згідно з визначенням вище, а $"-C(O)-"$ є карбонільний радикал. Алканойльними радикалами такого типу є, наприклад, ацетил, трифторацетил, гідроксіацетил, пропіоніл, бутирил, валерил, 4-метилвалерил тощо. Терміни "алканойламіно" та "алканойлокси" означають, відповідно, $-NH$ -алканойл і $-O$ -алканойл.

Термін "алкоксикарбоніламіно" означає структуру, виражену формулою $-NHC(O)O$ -алкіл.

Термін "алкілсульфоніламіно" означає структуру, виражену загальною формулою $-NHS(O)_2$ -алкіл.

Використовувані в даному описі терміни "карбоциклічна кільцева система" і "карбоциклічний" означає кільцеву систему, в котрій всіма кільцевими членами є атоми вуглецю. Карбоциклічні кільцеві системи зазвичай містять від 3 до 14 атомів кільця. Карбоциклічні кільцеві системи можуть бути ароматичними і неароматичними. Карбоциклічні кільцеві системи містять циклоалкілні кільця і можуть також містити сконденсовані кільцеві системи. Сконденсованими кільцевими карбоциклічними кільцевими системами є, наприклад, декалін, норборнан, тетрагідронафталін, нафталін, інден та адамантан. Атоми кільця у карбоциклічній кільцевій системі можуть заміщеними або незаміщеними.

Використовувані в даному описі терміни "гетероциклічна кільцева система", "гетероциклічний" і "гетероцикліл" означають карбоциклічну кільцеву систему, в котрій принаймні одним атомом кільця є гетероатом, такий як N, O, S або Si. У деяких варіантах здійснення винаходу гетероциклічна кільцева система містить від 1 до 4 гетероатомів. У деяких варіантах здійснення винаходу гетероатом є вибраним серед N, O або S. Гетероциклічні кільцеві системи можуть містити одне кільце або ж можуть бути сконденсованими кільцевими системами. Так наприклад, гетероциклічні кільцеві системи можуть містити два сконденсовані одне з одним шестичленні кільця або сконденсовані одне з одним одне п'ятичленне кільце та одне шестичленне кільце. Гетероциклічні кільцеві системи мо-

жуть бути ароматичними або неароматичними, а також ненасиченими, частково ненасиченими або насиченими. Атоми кільця у гетероциклічній кільцевій системі можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Якщо не вказано іншого, то використовуваний у даному описі термін "арил" означає карбоциклічну кільцеву або просто кільцеву систему, що містить від 6 до 14 атомів кільця, де принаймні одне кільце є ароматичним. Усіма атомами кільця карбоциклічної арильної групи є атоми вуглецю. Арильні групи можуть містити моно-, бі- і трициклічні групи, а також бензосконденсовані карбоциклічні частини, такі як 5,6,7,8-тетрагідронафтил тощо. У деяких варіантах здійснення винаходу арильною групою є моноциклічне або біциклічне кільце. Типовими арильними групами є, наприклад, феніл, толіл, антраценіл, фтореніл, інденіл, азуленіл, фенантреніл і нафтил. Арильна група може бути незаміщеною або заміщеною.

Термін "гетероарил" означає арильну групу, в котрій один чи більше, але не всі, кільцеві атоми вуглецю в будь-якому кільці, незалежно від того, є воно ароматичним чи ні, є заміщеними на гетероатоми. Наприклад піридин є гетероарильною групою, оскільки це є сполука, в котрій бензол є сконденсованим з неароматичним кільцем, яке містить принаймні один гетероатом. Типовими гетероатомами для цього є N, O, S і Si. У деяких варіантах здійснення винаходу такими гетероатомами є N, O або S. Гетероарильна група може бути незаміщеною або заміщеною. Арильними і гетероарильними групами є, наприклад, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-біфеніл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 1-піразоліл, 3-піразоліл, 5-піразоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, піразиніл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 2-феніл-4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 2-фураніл, 3-фураніл, дибензофурил, 2-тієніл (2-тіофеніл), 3-тієніл (3-тіофеніл), 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-бензотіазоліл, 2-бензоксазоліл, 5-бензоксазоліл, бензо[c][1,2,5]оксадіазоліл, пуриніл, 2-бензімідазоліл, 5-індоліл, 1H-індазоліл, карбазоліл, α -карболініл, β -карболініл, γ -карболініл, 1-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 2-хіноксалініл, 5-хіноксалініл, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 6-хіноліл, 7-хіноліл і 8-хіноліл. Серед інших прикладів гетероарильних груп можна навести також піридил, індазоліл, ізохінолініл, тіазолпіридиніл, бензотіазолоніл, дигідрохіноліноніл, бензоізоксазоліл, бензооксазолоніл, індоліноніл, бензоімідазолоніл, фталазиніл, нафтиридиніл, тієнопіридиніл, бензодіоксоліл, ізоіндоліноніл, хіназолініл і цинолініл. Неароматичні кільця в арильних і гетероарильних групах, які містять неароматичні кільця, можуть заміщуватися різноманітними групами згідно з даним описом і, в тому числі, оксогрупою (=O), наприклад, у таких групах, як бензо[d]тіазол-2(3H)-оніл.

Термін "циклоалкіл" служить назвою для ненасиченого або насиченого вуглеводню, який утворює принаймні одне кільце, котре має від 3 до 20 вуглецевих атомів кільця, а в деяких варіантах

здійснення винаходу - від 3 до 10, від 3 до 8 або від 3 до 6 вуглецевих атомів кільця. Кільце в циклоалкілній групі не є ароматичним. Циклоалкільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

Описані тут сполуки згідно з даним винаходом у разі потреби можуть бути заміщеними одним чи більше замісниками так, як це для загального випадку ілюстровано вище, або як показано на типових прикладах у конкретних класах, підкласах і видах згідно з даним винаходом. Цілоком зрозуміло, що вираз "необов'язково заміщений" має таке саме значення, що і вираз "заміщений або незаміщений". У загальному випадку термін "заміщений", незалежно від того передусь йому чи ні термін "необов'язково" або "в разі потреби", означає заміщення вуглеводневих радикалів у даній структурі на радикал зазначеного замісника. Якщо не вказано іншого, то необов'язково заміщена група може мати замісник у кожному заміщуваному положенні даної групи, а коли в даній структурі може бути заміщено більше одного положення більш, ніж одним замісником, вибраним із зазначеної групи, замісники в усіх положеннях можуть бути однаковими або різними. Передбачені даним винаходом комбінації замісників у кращому варіанті є такими, що дають стабільні або хімічно здійсненні сполуки.

Термін "РКВ" означає протеїнкіназу В, відому також під назвою АКТ.

Термін "лікування" охоплює своїм значенням дії, спрямовані на:

(i) профілактику, тобто, запобігання виникненню хвороби, розладу або хворого стану у ссавця, який може бути схильним до такої хвороби, або такого розладу чи хворого стану, але діагноз про наявність котрих у нього ще не був поставлений;

(ii) інгібування, тобто, припинення розвитку хвороби, розладу або хворого стану; і

(iii) полегшення хвороби, розладу або хворого стану, тобто, зворотний розвиток хвороби, розладу або хворого стану або принаймні одного із їхніх симптомів.

Термін "профілактика" стосується здатності сполуки або складу згідно з даним винаходом запобігати виникненню ідентифікованих тут хвороб у ссавців, які ще такої хвороби не мають або які є в групі ризику розвитку такої хвороби. Цим терміном також охоплюються профілактичні заходи, спрямовані на відвертання подальшого розвитку даної хвороби у ссавців, які вже на неї страждають або мають її симптоми.

Термін "ссавець" стосується як людей, так і тварин, відрізняючись від людей.

Використовуваний у даному описі термін "пацієнт" означає тварину (наприклад, корову, коня, вівцю, свиню, курку, індика, перепела, kota, собаку, мишу, щура, кроля, морську свинку тощо) або ссавця, включаючи химерних і трансгенних тварин і ссавців. У тому, що стосується лікування або профілактики раку, термін "пацієнт", як правило, означає мавпу або людину, а в переважних випадках - людину. В одному з конкретних варіантів здійснення винаходу пацієнт страждає на рак.

Використовуваний у даному описі термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість

сполуки згідно з даним винаходом або її проліків, достатню для одержання позитивного ефекту лікування або профілактики хворого стану чи хвороби, наприклад раку, для затримки розвитку або мінімізації симптомів, асоційованих з даним хворим станом або хворобою, або для лікування чи поліпшення даного хворого стану чи його причин. Зокрема, терапевтично ефективною є кількість, достатня для одержання позитивного терапевтичного ефекту *in vivo*. Стосовно кількості сполук згідно з даним винаходом даний термін, як правило, означає нетоксичну кількість, що поліпшує загальну терапію, знижує симптоми і причини хвороби або уникає їх виникнення, або ж збільшує терапевтичну ефективність іншого терапевтичного засобу чи синергічний ефект від його використання.

Використовуваний у даному описі термін "профілактично ефективна кількість" означає кількість сполуки згідно з даним винаходом або іншого активного інгредієнта, яка є достатньою для отримання позитивного результату у профілактиці хворого стану або хвороби, наприклад, раку або в запобіганні рецидиву або метастази раку. Профілактично ефективною може зватися кількість, достатня для відвертання виникнення хвороби, її рецидиву або поширення. Даний термін, як правило, означає нетоксичну кількість, яка поліпшує весь профілактичний курс або збільшує профілактичну ефективність іншого терапевтичного засобу чи синергічний ефект від його використання.

Термін "у комбінації" або "у сполученні" у контексті даного опису стосується одночасного або послідовного вживання двох і більше профілактичних і/або терапевтичних засобів. Ці засоби можуть добиратися і вводитися таким чином, щоб їхні відповідні ефекти були адитивними або синергічними.

Використовуваний у даному описі термін "фармацевтично прийнятні солі" служить назвою для солей, приготованих із фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот або основ, як неорганічних, так і органічних. Якщо сполука за формулою I або за формулою II є основою, то потрібна фармацевтично прийнятна сіль може бути приготована з неї за допомогою будь-якого підходящого процесу, відомого в даній галузі, наприклад, шляхом реакції вільної основи з неорганічною кислотою - соляною, бромистоводневою, сірчаною, азотною, фосфорною тощо, або з органічною кислотою - оцтовою, малеїною, бурштиною, міндальною, фумаровою, маленовою, піровиноградною, щавленою, гліколевою, саліциловою, піранозидиловою, такою як глюкуронова або галактуринова кислоти, альфа-окси кислотою, такою як лимонна або винна кислоти, амінокислотою, такою як аспартанова або глутамінова кислоти, ароматичною кислотою, такою як бензойна або корична кислоти, сульфонові кислотою, такою як р-толуолсульфонові або етансульфонові кислоти, і т.п. Якщо сполука за формулою I або за формулою II є кислотою, то потрібна фармацевтично прийнятна сіль може бути приготована за допомогою будь-якого підходящого процесу і зокрема, наприклад, шляхом реакції вільної кислоти з неорганічною або органічною основою, такою як амін (пер-

винний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу або гідроксид лужноземельного металу і т.п. Підходящими органічними солями із амінокислот можуть бути, наприклад, гліцин та аргінін. Прикладами інших підходящих органічних солей можуть служити аміак, первинний, вторинний і третинний аміни, а також циклічні аміни, такі як піперидин, морфолін і піперазин. Підходящі неорганічні солі можуть бути отримані, наприклад, із натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію та літію.

Нейтралі форми запропонованих сполук можуть одержуватися із солей шляхом приведення потрібної солі в контакт з основою або кислотою і відокремлення первинної сполуки звичайним чином. Первинна форма сполуки відрізняється від її різноманітних сольових форм певними фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, але в іншому ці солі залишаються еквівалентними первинній формі сполуки для цілей даного винаходу.

Окрім сольових форм, винаходом пропонуються сполуки, які мають форму проліків. Термін "проліки" в контексті даного винаходу означає будь-яку хімічну субстанцію, котра після її введення в організм пацієнта перетворюється на іншу, терапевтично ефективну хімічну субстанцію. Проліками описаних тут запропонованих сполук є сполуки, які в умовах фізіологічного середовища легко піддаються хімічним змінам, перетворюючись на сполуки згідно з даним винаходом. Крім того, проліки можуть перетворюватися на сполуки згідно з даним винаходом за допомогою хімічних або біохімічних методів у середовищі *ex vivo*. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися на сполуки згідно з даним винаходом відповідним ферментом або хімічним реагентом, будучи поміщеними у резервуар трансдермальної аплікації. Проліки часто використовуються на практиці, оскільки в певних ситуаціях вводити їх легше, ніж первинні ліки. Так, наприклад, у деяких випадках вони виявляються біодоступними при пероральному введенні, у той час як первинні ліки такими не є. Проліки можуть мати також кращу розчинність у фармацевтичних складах порівняно з первинними ліками. У даній галузі відомими є найрізноманітніші сполуки-проліки, використання яких базується, зокрема, на їх гідролітичному розщепленні або окисній активації. Так наприклад, підходящими для цілей даного винаходу є сполуки ("проліки"), які можуть вводитися у формі естеру, а потім метаболічним шляхом гідролізуватися на активну субстанцію - карбонову кислоту. Крім того, підходящими для цього є також пептидилові похідні запропонованих сполук.

Використовуваний у даному описі термін "сольват" служить назвою для сполук згідно з даним винаходом та їхніх солей, які містять стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними міжмолекулярними силами. Там, де розчинником є вода, сольватом є гідрат.

Сполуки за даним винаходом можуть містити один чи більше центрів асиметрії і, таким чином, існувати у формі рацематів і рацемічних сумішей,

шаруватих слюдяноподібних сумішей, поодиноких енантімерів, індивідуальних діастереомерів і діастереомерних сумішей. Усі такого типу ізомерні форми запропонованих сполук також охоплюються даним винаходом.

Якщо не вказано іншого, то використовувані в даному описі терміни "оптично чистий" і "стереомерно чистий" служать ознакою для складів, які містять один стереоізомер запропонованої сполуки і є практично вільними від інших стереоізомерів цієї сполуки. Наприклад, стереомерно чиста сполука, яка має один хіральний центр, є практично вільною від її протилежного енантімеру. Типова стереомерно чиста сполука містить більше, ніж приблизно 80%(мас), одного її стереоізомеру і менше, ніж приблизно 20%(мас), інших її стереоізомерів. У кращому варіанті така сполука містить більше, ніж приблизно 90%(мас), одного її стереоізомеру і менше, ніж приблизно 10%(мас), інших її стереоізомерів. У ще кращому варіанті така сполука містить більше, ніж приблизно 95%(мас), одного її стереоізомеру і менше, ніж приблизно 5%(мас), інших її стереоізомерів, а в найкращому - більше, ніж приблизно 97%(мас), одного її стереоізомеру і менше, ніж приблизно 3%(мас), інших її стереоізомерів. Винаходом передбачено в тому числі застосування стереомерно чистих форм таких сполук, а також сумішей таких форм. У способах і складах згідно з даним винаходом можуть використовуватися, наприклад, як суміші, що містять однакові, так і суміші, що містять неоднакові кількості енантімерів конкретної сполуки згідно з даним винаходом. Ці ізомери можуть одержуватися шляхом асиметричного синтезу або шляхом розділення за допомогою стандартних засобів, таких як хіральні колонки або хіральні сепаратори, див., наприклад, (Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Repozchini* (WHey-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. et al., (1997) *Tempahedron* 33:2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Kapbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Repozchini* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, 27 Notre Dame, IN, 1972).

Сполуки згідно з даним винаходом можуть демонструвати явище таутомерії. Цілком зрозуміло, що наведені в даному описі структурні формули не можуть ясно відображати всі можливі таутомерні форми запропонованих сполук. Але ці структури все ж представляють всі їхні таутомерні форми і не обмежуються лише тією формою конкретної сполуки, яка відображена в її графічному варіанті.

Деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в різноманітних кристалічних або аморфних формах. У загальному випадку всі фізичні форми є еквівалентними для застосувань, передбачених даним винаходом, і розглядаються як такі, що є частиною його об'єму.

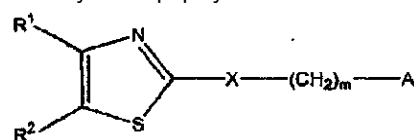
Сполуки згідно з даним винаходом можуть також містити в неприродних пропорціях атомні ізотопи в одному чи більше атомах, що є складовими таких сполук. Наприклад, запропоновані сполуки можуть бути мічені радіоактивними ізотопами, наприклад, тритієм (^3H), йодом-125 (^{125}I), вуглецем-14 (^{14}C) і т.п. Сполуки, мічені радіоактивними ізо-

тами, можуть застосовуватися як терапевтичні або профілактичні засоби, як реагенти для наукових досліджень, наприклад, у хімічному аналізі, або як діагностичні засоби, наприклад, у системах формування візуальних зображень *in vivo*. Усі ізотопні варіанти сполук згідно з даним винаходом, незалежно від того, є вони радіоактивними чи ні, охоплюються об'ємом даного винаходу.

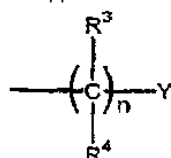
1.2 Сполуки

Описані тут сполуки є придатними для лікування хвороб і хворих станів, опосередкованих різноманітними кінзами, наприклад РКВ. Даним винаходом передбачено терапевтичне застосування таких сполук і складів, що їх містять, у лікуванні хвороб і хворих станів, асоційованих з аномальним ростом клітин, таких як рак або хвороби, пов'язані з розладами обміну речовин, такі як діабет або запалення. Винаходом пропонуються також фармацевтичні композиції, які містять запропоновані сполуки, і застосування цих сполук у виготовленні медикаментів або фармацевтичних препаратів чи композицій для лікування різноманітних хвороб і хворих станів.

Одним із варіантів здійснення даного винаходу є сполука за формулою I



де: А є



або арил;

Ye-N(R^5) R^6 або -OR 6 ;

X є O, S або -N(R^7);

R 1 є R 8 , -CHR 11 -N(H)-R 8 , -CHR 11 -O-R 8 , C $_2$ -C $_6$ алкіл, C $_2$ -C $_6$ гідроксипалкіл або -C \equiv N;

R 2 є арил або гетероарил;

R 3 є -H, C $_1$ -C $_6$ алкіл, який може бути перерваний одним чи більше гетероатомами, -

(CR 9 R 10) $_i$ (арил), -(CR 9 R 10) $_i$ (гетероарил), -

(CR 9 R 10) $_i$ (циклоалкіл) або -(CR 9 R 10) $_i$ (гетероцикліл);

R 4 є C $_1$ -C $_6$ алкіл, який може бути перерваний одним чи більше гетероатомами, -(CR 9 R 10) $_i$ (арил), -(CR 9 R 10) $_i$ (гетероарил), -(CR 9 R 10) $_i$ (циклоалкіл) або -(CR 9 R 10) $_i$ (гетероцикліл),

або R 3 і R 4 , разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, об'єднуються, утворюючи C $_3$ -C $_{10}$ гетероциклічну або карбоциклічну кільцеву систему,

або R 4 і R 7 об'єднуються, утворюючи C $_3$ -C $_{10}$ гетероциклічне кільце;

R 5 є -H, C $_1$ -C $_8$ алкіл, -C(O)(CR 9 R 10) $_i$ N(R 7) $_2$, -C(O)(CR 9 R 10) $_i$, -C(O) $_2$ (CR 9 R 10) $_i$, -(CR 9 R 10) $_i$ (арил), -(CR 9 R 10) $_i$ (гетероарил), -(CR 9 R 10) $_i$ (циклоалкіл) або -(CR 9 R 10) $_i$ (гетероцикліл), або

R 4 і R 5 об'єднуються, утворюючи C $_3$ -C $_{10}$ гетероциклічне кільце;

R 6 і R 7 є незалежно вибраними серед -H, C $_1$ -C $_8$ алкілу, -(C $_1$ -C $_6$ алкіл)арилу або -C(O)(C $_1$ -C $_6$ алкілу),

або R^6 і R^7 разом з атомами, з якими вони зв'язані, об'єднуються, утворюючи 5 - 6-членне гетероциклічне кільце, або

R^5 і R^6 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, об'єднуються, утворюючи 5 - 6-членне гетероциклічне або гетероарильне кільце;

R^8 є -H, C_1 - C_6 алкіл, $-(C_1$ - C_6 алкіл)арил, арил або гетероарил; і R^9 , R^{10} і R^{11} є незалежно вибраними серед -H, C_1 - C_6 алкілу або арилу; де n є ціле число від 1 до 6; m є ціле число від 0 до 2; а кожний індекс t незалежно є ціле число від 0 до 3;

де кожна зазначена вище алкільна, арильна, гетероарильна, циклоалкільна і гетероциклічна частини, а також гетероциклічні і карбоциклічні кільця, є необов'язково і незалежно заміщеними 1-3 замісниками, вибраними серед

аміно,

арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу, необов'язково заміщених 1-5 замісниками, вибраними серед

C_1 - C_6 алкокси,

C_1 - C_6 алкілу, необов'язково заміщеного на галоїд,

арилу,

галоїду,

гідроксилу,

гетероарилу,

C_1 - C_6 гідроксіалкілу, або

-NHS(O)₂-(C_1 - C_6 алкілу),

C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галоїдалкілу, C_1 - C_6 гідроксіалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкіламіно, C_2 - C_6 алкенілу або C_2 - C_6 алкінілу, кожний із яких може бути перерваний одним чи більше гетероатомами,

ціано,

галоїду,

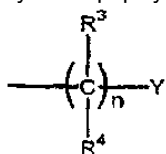
гідроксилу,

нітро або

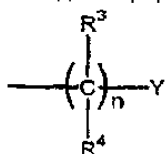
-O-арилу;

або її фармацевтично прийнятні сіль, гідрат чи стереоізомер.

Одним із варіантів здійснення винаходу є сполука за формулою I, де A є

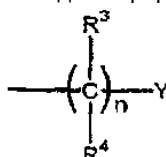


Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де A є



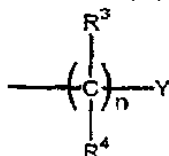
а m , n і t є 1.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де A є



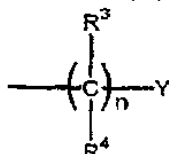
X є -N(R^7), Y є -N(R^5)(R^6), а m , n і t є 1.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де A є



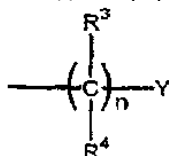
X є -N(R^7), Y є -N(R^5)(R^6), R^2 є гетероарил, R^3 є -H, R^4 є $-(CR^9R^{10})_t$ (арил) або $-(CR^9R^{10})_t$ (ретероарил), m , n і t є 1, R^5 , R^6 і R^7 є -H, а R^9 і R^{10} є незалежно вибраними серед H або C_1 - C_3 алкілу.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де A є



X є -N(R^7), Y є -N(R^5)(R^6), R^2 є біциклічний гетероарил, R^3 є -H, R^4 є $-(CR^9R^{10})_t$ (моноциклічний арил) або $-(CR^9R^{10})_t$ (біциклічний гетероарил), m , n і t є 1, а R^5 , R^6 , R^7 , R^9 і R^{10} є -H.

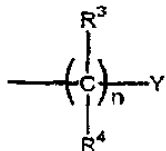
Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де A є



X є -N(R^7), Y є -N(R^5)(R^6), R^2 є біциклічний гетероарил, R^3 є -H, R^4 є $-(CR^9R^{10})_t$ (моноциклічний арил) або $-(CR^9R^{10})_t$ (біциклічний гетероарил), m , n і t є 1, а R^5 , R^6 , R^7 , R^9 і R^{10} є -H, де біциклічною гетероарильною групою компонента R^3 є ізохінолін, 1H-індазол, тіазол[5,4-с]піридин, бензо[d]тіазол-2(3H)-оніл, фталазиніл, індолін-2-оніл, 3,4-дигідрохінолін-2(1H)-оніл, бензо[d]ізоксазоліл, бензо[d]оксазол-2(3H)-оніл, бензо[d]імідазол-2(3H)-оніл або 1,6-нафтиридиніл; а моноциклічною арильною групою компонента R^4 є феніл, хлорфеніл, (трифторметил)феніл або (C_1 - C_6) алкоксифеніл, або біциклічною гетероарильною групою компонента R є 1H-індоліл. У деяких варіантах здійснення винаходу біциклічною гетероарильною групою компонента R^2 є ізохінолін-6-іл, 3-аміноізохінолін-6-іл, 1H-індазол-5-іл, 1H-індазол-6-іл, 3-аміно-1H-індазол-5-іл, 3-аміно-1H-індазол-6-іл, 3-аміно-1-метил-1H-індазол-6-іл, 3-метиламіно-1H-індазол-5-іл, 3-метил-1H-індазол-5-іл, тіазол[5,4-с]піридин-2-іл, бензо[d]тіазол-2(3H)-он-6-іл, 1-гідроксифталазин-6-іл, фталазин-6-іл, індолін-2-он-5-іл, 3-метиліндолін-2-он-5-іл, 3-(фуран-2-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3-(1H-імідазол-5-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3,3-дифторіндолін-2-он-5-іл, 3,4-дигідрохінолін-2(1H)-он-6-іл, бензо[d]ізоксазол-5-іл, 3-амінобензо[d]ізоксазол-5-іл, бензо[d]оксазол-2(3H)-он-6-іл, 1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он-6-іл або 1,6-нафтиридин-2-іл. У деяких таких варіантах здійснення винаходу моноциклічною арильною групою компонента R^{11} є феніл, 3-хлорфеніл, 4-

хлорфеніл, 4-метоксифеніл, 3-(трифторметил)феніл або 4-(трифторметил)феніл, або ж біциклічною гетероарильною групою компонента R^4 є 1H-індол-3-іл.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є



а $X \in -N(R^7)$, $Y \in -N(R^5XR^6)$, R^2 є біциклічний гетероарил, $R^3 \in -H$, $R^4 \in -(CR^9R^{10})_n$ (моноциклічний арил), m, n і $t \in 1$, а R^3, R^6, R^7, R^9 і $R^{10} \in -H$, де біциклічною гетероарильною групою компонента R^2 є ізохінолін-6-іл, 3-аміноізохінолін-6-іл, 1H-індазол-5-іл, 3-метил-1H-індазол-5-іл, тіазол[5,4-с]піридин-2-іл, бензо[d]оксазол-2(3H)-он-6-іл або 1,6-нафтиридин-2-іл, а моноциклічною арильною групою компонента R^4 є 4-хлорфеніл, 3-(трифторметил)феніл або 4-(трифторметил)феніл.

В інших варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою I має будь-яку із особливостей будь-якого із описаних вище варіантів, у котрих $R^5 \in -H, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2OCH_3, -CH_2OCH_2CH_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_2CF_3, -CH_2N(H)CH_3, -CH(CH_3)OCH_3$, фураніл, феніл, піридил або $-C \equiv N$. У деяких таких варіантах здійснення винаходу $R^1 \in -H, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2OCH_2CH_3, -CH_2OH$ або фуран-2-іл. В інших варіантах $R^1 \in -CH_3, -CH_2OCH_3, -CH_2OCH_2CH_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_2CF_3, -CH_2N(H)CH_3, -CH(CH_3)OCH_3$, фураніл, феніл, піридил або $-C \equiv N$. У деяких таких варіантах здійснення винаходу $R^1 \in -CH_3, -CH_2OCH_3, -CH_2OCH_2CH_3, -CH_2OH$ або фуран-2-іл. В інших варіантах $R^1 \in -(C_1-C_6 \text{ алкіл}), -(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арил}$, арил, гетероарил, $-CHR^{11}N(H)-R^8, -CHR^{11}O-R^8$ або $-C \equiv N$. У деяких таких варіантах здійснення винаходу $R^1 \in -(C_1-C_6 \text{ алкіл}), \text{арил}, \text{гетероарил}, -CHR^{11}N(H)-R^8, -CHR^{11}O-R^8$ або $-C \equiv N$. В інших таких варіантах здійснення винаходу $R^1 \in -(C_1-C_6 \text{ алкіл}), \text{гетероарил}$ або $-CHR^{11}O-R^8$.

Одним із варіантів здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є арил, $X \in -N(R^7)$, R^2 є гетероарил, а $m \in 1$.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є арил, $X \in -N(R^7)$, R^3 є біциклічний гетероарил, $m \in 1$, а $R^7 \in -H$.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, де А є моноциклічний арил, $X \in -N(R^7)$, $R^1 \in -H$, R^3 є тіазол[5,4-с]піридин-2-іл, $m \in 1$, а $R^7 \in -H$.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука згідно з формулою I, вибрана серед N-((S)-2-аміно-3-фенілпропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-фенілпропіл)-4-метил-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-фенілпропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)-4-метилтіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(фуран-2-іл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-фенілтіазол-2-аміну,

(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)метанолу,

(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-4-іл)метанолу,

(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(1H-індазол-5-іл)тіазол-4-іл)метанолу,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(метоксиметил)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)-4-(метоксиметил)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(1-метоксиетил)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетаміду,

N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)-4-((2,2,2-трифторетокси)метил)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-4-(етоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-етил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-метил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетаміду,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетаміду,

N-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-бензил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(трифторметил)феніл)пропіл)-N-бензил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((3)-2-аміно-3-(трифторметил)феніл)пропіл)-N-бензил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((S)-2-аміно-3-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-((3)-2-аміно-3-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-т)тіазол-2-т)-N-((S)-2-(2-морфолінетиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетаміду,

4-(метоксиметил)-N-((S)-2-(2-морфолінетиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-аміну,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3,4-дигідрохінолін-2(1H)-ону,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]тіазол-2(3H)-ону,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-аміну,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]ізоксазол-3-аміну,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3,3-дифторіндолін-2-ону,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]тіазол-2(3H)-ону,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(3-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-N-метил-1H-індазол-3-амін),

6-(2-((S)-2-аміно-3-(3-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3-метиліндолін-2-ону,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1H-індазол-6-іл)тіазол-2-аміну,

(S)-4-(2-(2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензаміду,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-аміну

5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]ізоксазол-3-аміну,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-аміну

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-індазол-3-аміну,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-((метиламіно)метил)тіазол-2-аміну,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-ону,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(метоксиметил)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-ону,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(метоксиметил)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону,

2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(2-оксоіндолін-5-іл)тіазол-4-карбонітрилу,

2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)тіазол-4-карбонітрилу,

2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-карбонітрилу,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(фалазин-6-іл)тіазол-2-аміну,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)фалазин-1-олу

N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-аміну,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-метоксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,

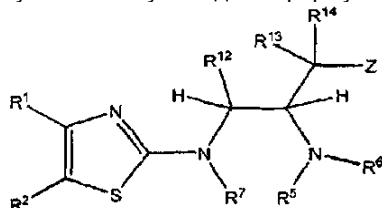
N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-аміну

5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(метоксиметил)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,

5-(2-((S)-2-аміно-3-фенілпропіламіно)тіазол-5-іл)-3-метиліндолін-2-ону,

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-аміну,
(E)-5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3-(фуран-2-ілметил)індолін-2-ондифторацетатів,
(Z)-5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3-(фуран-2-ілметил)індолін-2-ондифторацетатів,
(E)-3-((1H-імідазол-5-іл)метил)-6-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,
5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ону,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)ізохінолін-3-аміну,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)ізохінолін-3-аміну,
6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-метоксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазо-2(3H)-ону,
4-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)-2-метилбут-3-ин-2-олу,
або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату чи стереоізомеру.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується сполука згідно з формулою II



II

де:

R^1 є -H, галоїд, $-OR^8$, C_1-C_6 алкіл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, $-(C_1-C_6 \text{ галоїдалкіл})-O-R^8$, $-(C_2-C_6 \text{ алкеніл})-O-R^8$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})N(R^7)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арил}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)O-R^8$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$, C_2-C_5 алкініл, $(C_2-C_6 \text{ алкініл})-O-R^8$, $-O\equiv N$, $-(C_2-C_6 \text{ алкініл})(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$, $-(C_2-C_5 \text{ алкініл})(C_5-C_8 \text{ циклоалкеніл})$, $-(C_3-C_6 \text{ алкініл})-N(R^7)S(O)_2-R^8$, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклі;

R^2 є карбоциклічна кільцева система або гетероциклічна кільцева система;

R^5 є -H, C_1-C_8 алкіл, $-C(O)(CR^9R^{10})_1N(R^7)_2$, $-C(O)(CR^9R^{10})_1$, $-C(O)_2(CR^9R^{10})_1$, $-(CR^9R^{10})_1(\text{арил})$, $-(CR^9R^{10})_1(\text{гетероарил})$, $-(CR^9R^{10})_1(\text{циклоалкіл})$ або $-(CR^9R^{10})_1(\text{гетероциклі})$;

R^6 і R^7 в усіх випадках є незалежно вибраними серед -H, C_1-C_6 алкілу, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арилу}$ або $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкілу})$;

R^8 є вибраним серед -H, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоїдалкілу, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арилу}$, арилу, гетероарилу, C_1-C_6 гідроксіалкілу або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, циклоалкілу або гетероциклілу;

R^9 і R^{10} в усіх випадках, а R^{11} незалежно є вибраними серед -H, C_1-C_6 алкілу або арилу;

R^{12} є -H, $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-C(O)-R^8$;

R^{13} є -H або C_1-C_6 алкіл;

R^{14} є -H, $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-C(O)-R^8$;

кожний індекс t є незалежно вибраним серед 0, 1, 2 або 3; а Z є арил або гетероарил;

де кожна зазначена вище алкільна, арильна, гетероарильна, циклоалкільна і гетероциклічна частина, а також гетероциклічні і карбоциклічні кільця, є необов'язково і незалежно заміщеними 1-3 замісниками, вибраними серед

аміно,

арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу, необов'язково заміщених 1-5 замісниками, вибраними серед

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 алкілу, необов'язково заміщеного на галоїд,

арилу,

галоїду,

гідроксилу,

гетероарилу,

C_1-C_6 гідроксіалкілу або

$-NHS(O)_2-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$;

C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоїдалкілу, C_1-C_6 гідроксіалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоїдалкокси, C_1-C_6 гідроксіалкокси, C_1-C_6 алкіламіно, C_2-C_6 алкенілу або C_2-C_6 алкінілу, кожний із котрих може бути перерваний одним чи більше гетероатомами,

ціано,

галоїду,

гідроксилу,

нітро,

оксо,

$-NH(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арилу}$, $-NH(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арилу}$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})(CO)-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-(C_2-C_4 \text{ алкеніл})\text{гетероциклілу}$ або $-(C_2-C_4 \text{ алкеніл})\text{циклоалкілу}$ або

-O-арилу;

або її фармацевтично прийнятні сіль, гідрат, стереоізомер чи їх суміш.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II,

R^1 є -H, галоїд, $-OR^8$, C_1-C_6 алкіл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, $-(C_1-C_6 \text{ галоїдалкіл})-O-R^8$, $-(C_2-C_6 \text{ алкеніл})-O-R^8$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})N(R^7)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{арил}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)O-R^8$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-CHR^{11}-N(H)-R^8$, $-CHR^{11}-O-R^8$, C_2-C_6 алкініл, $(C_2-C_6 \text{ алкініл})-O-R^8$, $-C\equiv N$, $-(C_2-C_6 \text{ алкініл})(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$, $-(C_2-C_6 \text{ алкініл})(C_5-C_8 \text{ циклоалкеніл})$, $-(C_2-C_6 \text{ алкініл})-N(R^7)S(O)_2-R^8$, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклі;

R^2 є карбоциклічна кільцева система або гетероциклічна кільцева система, необов'язково заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними серед -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -OH, -O, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, -

$C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, C_1-C_6 алкілу, циклоалкілу, C_1-C_6 галоїдалкілу, C_1-C_6 гідроксіалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоїдалкокси, C_1-C_6 гідроксіалкокси. C_1-C_6 алкіламіно, C_2-C_6 алкенілу, $-(C_2-C_4 \text{ алкеніл})$ гетероциклілу або $-(C_1-C_4 \text{ алкеніл})$ циклоалкілу;

R^5 є -H, C_1-C_8 алкіл, $-C(O)(CR^9R^{10})_tN(R^7)_2$, $-C(O)(CR^9R^{10})_t$, $-C(O)_2(CR^9R^{10})_t$, $-(CR^9R^{10})_t$ (арил), $-(CR^9R^{10})_t$ (гетероарил), $-(CR^9R^{10})_t$ (циклоалкіл) або $-(CR^9R^{10})_t$ (гетероцикліл);

R^6 і R^7 в усіх випадках є незалежно вибраними серед -H, C_1-C_8 алкілу, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ арилу або $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкілу})$;

R^8 є вибраним серед -H, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоїдалкілу, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ арилу, арилу, гетероарилу, C_1-C_6 гідроксіалкілу або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, циклоалкілу або гетероциклілу;

R^9 і R^{10} є в усіх випадках, а R^{11} - незалежно, вибраними серед -H, C_1-C_6 алкілу або арилу;

R^{12} є -H, $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-C(O)-R^8$;

R^{13} є -H або C_1-C_8 алкіл;

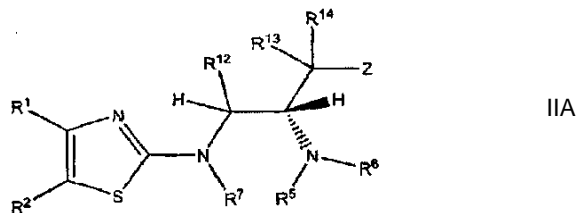
R^{14} є -H, $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-C(O)-R^8$;

індекс t є незалежно вибраним серед 0, 1, 2, 3;

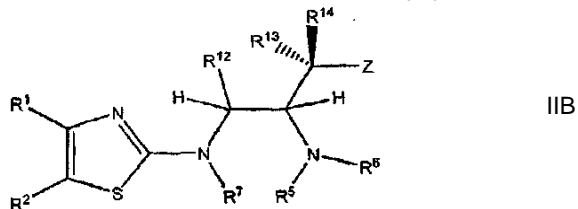
a

Z є арил або гетероарил, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними серед -F, -Cl, -Br, -I, -CM, -NH₂, -NO₂, -CF₃, -OH, -O-(C₁-C₆ алкілу), -O-(C₁-C₆ алкілу)-Cl, -O-(C₁-C₆ алкілу)-OH, -C₁-C₆ алкілу, -OCF₃, -NH(C₁-C₆ алкілу), -N(C₁-C₆ алкілу)₂, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆ алкілу), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)-(C₁-C₆ алкілу), -C(O)N(C₁-C₆ алкілу)₂, -NH(CO)-O-(C₁-C₆ алкіл)арилу або -NH(CO)-O-(C₁-C₆ алкілу).

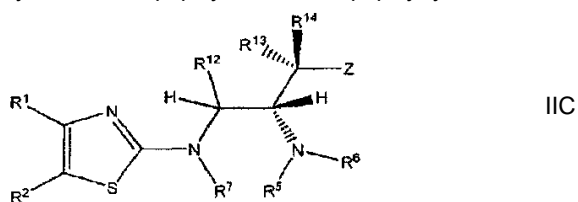
У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IIA



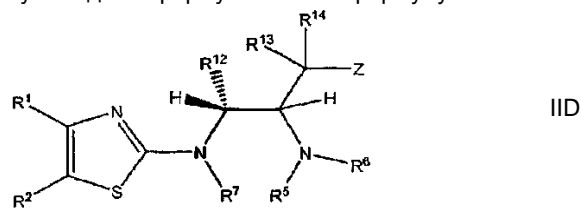
У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IIB



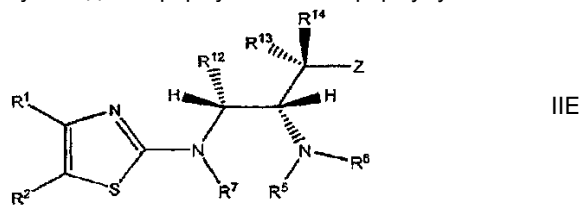
У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IIC



У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IID



У деяких варіантах здійснення винаходу сполука згідно з формулою II має формулу IIE



У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^1 є -H. У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^{12} є -H або C_1-C_6 алкіл. У деяких таких варіантах компонентом R^{12} є -H або метил.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^{13} є -H.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^{14} є -H.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^{14} є $-OR^8$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-R^8$ або $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-C(O)-R^8$.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент R^{14} є вибраним серед -H, метилу, етилу, пропілу, етенілу, пропенілу, гідроксиметилу, метоксиметилу, $-CH_2-O-C(O)-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, 1-гідроксіетилу або метоксиметокси.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент Z є вибраним серед необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного індолілу, необов'язково заміщеного нафтилу, необов'язково заміщеного піридилу або необов'язково заміщеного тіофенілу. У деяких таких варіантах здійснення винаходу Z є вибраним серед фенілу, індолілу, нафтилу, піридилу або тіофенілу, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1-3 замісниками, вибраними серед -Cl, -F, -CF₃, -OH, -O-(C₁-C₆ алкілу), -O-(C₁-C₆ алкілу)-Cl, -O-(C₁-C₆ алкілу)-OH, -C₁-C₆ алкілу, -OCF₃, -NH(CO)-O-(C₁-C₆ алкіл)арилу або -NH(CO)-O-(C₁-C₆ алкілу).

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент Z є вибраним серед фенілу, індолілу, нафтилу, піридилу, тіофенілу, 4-хлорфенілу, 4-трифторметилфенілу, 3-хлорфенілу, 3-трифторметилфенілу, 4-метоксифенілу, 3-фтор-4-трифторметилфенілу, 4-хлор-3-фторфенілу, 4-(3-хлорпропокси)фенілу, 4-(3-гідроксипропокси)фенілу, 3,4-дихлорфенілу, 4-фторфенілу, 2,4-дихлорфенілу, 4-метилфенілу, 3,4-дифторфенілу, 3-фтор-4-метоксифенілу, 3,5-дифторфенілу, 6-трифторметилпіридин-3-ілу, 5-метокси-6-трифторметилпіридин-3-ілу, 2-фтор-4-трифторметилфенілу, 4-трифторметоксифенілу, 2,3-дифтор-4-трифторметилфенілу, 4-

гідроксифенілу, 3-метокси-4-трифторметилфенілу, 3-гідрокси-4-трифторметилфенілу, 5-хлортіофен-2-ілу, 3-фтор-4-гідроксифенілу або фенілу, заміщеного в положенні 4 на $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2$ -феніл.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^7 є Н. У деяких таких варіантах обома компонентами R^5 і R^6 є Н.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II обома компонентами R^5 і R^6 є Н.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонентом R^{12} є -Н або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, R^{13} є -Н, а R^{14} є -Н, $-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})-\text{O}-\text{R}^8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкеніл, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})-\text{O}-\text{R}^8$ або $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^8$. У деяких таких варіантах здійснення винаходу R^{14} є $-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})-\text{O}-\text{R}^8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкеніл, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})-\text{O}-\text{R}^8$ або $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^8$. В інших таких варіантах усі компоненти R^5 , R^6 і R^7 є Н.

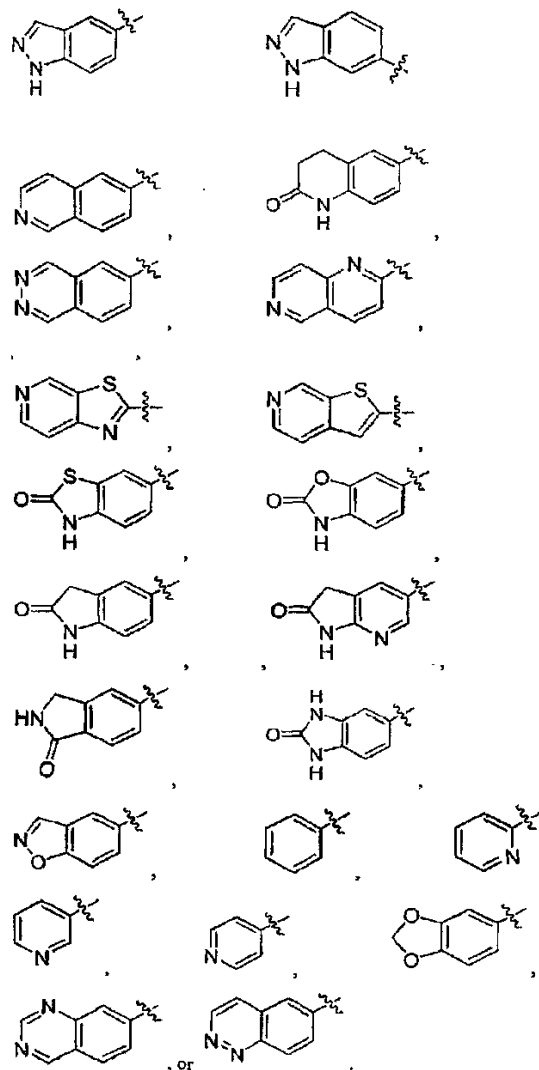
У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II карбоциклічна кільцева система або гетероциклічна кільцева система компонента R^2 є необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, вибраними серед -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-\text{NO}_2$, -OH, =O, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкілу})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкілу})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкілу})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоїдалкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гідроксіалкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоїдалкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гідроксіалкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіламіно, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенілу, $-(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ алкеніл})$ гетероциклілу або $-(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ алкеніл})$ циклоалкілу.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II карбоциклічна кільцева система або гетероциклічна кільцева система компонента R^2 включає у себе принаймні одне ароматичне кільце. У таких варіантах ароматичне кільце може бути карбоциклічним або містити один чи більше гетероатомів, наприклад, у піридинових або піримідинових кільцях. У деяких варіантах здійснення винаходу принаймні одним ароматичним кільцем у карбоциклічній кільцевій системі або гетероциклічній кільцевій системі компонента R^2 є фенільне або піридинове кільце. У деяких варіантах здійснення винаходу карбоциклічна кільцева система або гетероциклічна кільцева система компонента R^2 містить ароматичне кільце, і це ароматичне кільце є зв'язаним з тіазолом, показаним у структурі за формулою II. У деяких варіантах здійснення винаходу карбоциклічна або гетероциклічна кільцева система компонента R^2 є сконденсованою кільцевою системою, яка складається принаймні з двох кілець. У деяких таких варіантах компонентом R^2 є гетероциклічна кільцева система, яка містить два шестичленні кільця або одне шестичленне кільце та одне 5-членне кільце.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент R^2 є вибраним серед необов'язково заміщених фенілу, піридилу, індазолілу, ізохінолінілу, тіазолпіридинілу, бензотіазолонілу, дигідрохінолінонілу, бензоізоксазолілу, бензооксазолонілу, індолінонілу, бензоімідазолонілу, фталазинілу, нафтиридинілу, тієнопіридинілу, бензодіоксолілу, ізоіндолінонілу, хіназолінілу або цинолінілу. В інших варіантах компонент R^2 є вибраним серед ізохінолінілу, 1Н-індазолілу, тіазол[5,4-с]піридинілу, бензо[d]тіазол-2(3Н)-онілу,

фталазинілу, індолін-2-онілу, 3,4-дигідрохінолін-2(1Н)-онілу, бензо[d]ізоксазолілу, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онілу, бензо[d]імідазол-2(3Н)-онілу, 1,6-нафтиридинілу, хіназолін-7-ілу або цинолін-6-ілу. В інших варіантах компонентом R^2 є ізохінолін-6-іл, 3-аміноізохінолін-6-іл, 1Н-індазол-5-іл, 1Н-індазол-6-іл, 3-аміно-1Н-індазол-5-іл, 3-аміно-1Н-індазол-6-іл, 3-аміно-1-метил-1Н-індазол-6-іл, 3-метиламіно-1Н-індазол-5-іл, 3-метил-1Н-індазол-5-іл, тіазол[5,4-с]піридин-2-іл, бензо[d]тіазол-2(3Н)-он-6-іл, 1-гідроксифталазин-6-іл, фталазин-6-іл, індолін-2-он-5-іл, 3-метиліндолін-2-он-5-іл, 3-(фуран-2-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3-(1Н-імідазол-5-ілметил)індолін-2-он-5-іл, 3,3-дифторіндолін-2-он-5-іл, 3,4-дигідрохінолін-2(1Н)-он-6-іл, бензо[d]ізоксазол-5-іл, 3-амінобензо[d]ізоксазол-5-іл, бензо[d]оксазол-2(3Н)-он-6-іл, 1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-2(3Н)-он-6-іл, 1,6-нафтиридин-2-іл, хіназолін-7-іл або цинолін-6-іл.

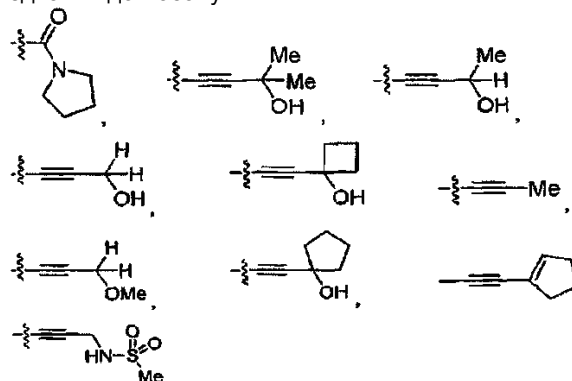
У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент R^2 є вибраним серед перелічених нижче груп, які в разі потреби можуть бути заміщеними і в яких хвилястою лінією показана точка приєднання до тіазолу.



У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з формулою II компонент R^2 є вибраним серед пе-

[illegible]

пілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, фенілу, 2,3-дифторфенілу, 3,4-дифторфенілу, 4-фторфенілу, 3-фторфенілу, 2-фторфенілу, піридили, охазолілу, гідроксиметилу, метоксиметилу, етоксиметилу, -C(O)OMe, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂ або серед перелічених нижче груп, де хвилястою лінією показана точка приєднання до тіазолу:



Один із варіантів здійснення винаходу включає у себе фармацевтично прийнятні сіль, гідрат або сольват сполуки згідно з формулою I чи формулою II або будь-якої зі сполук згідно з будь-яким із описаних тут варіантів здійснення винаходу. В одному із варіантів здійснення винаходу фармацевтично прийнятна сіль є вибраною серед хлоридів і трифтороацетатів. У деяких таких варіантах зазначеною сіллю є трифтороацетат амонію, хлорид амонію або гідрохлорид.

Сполуки згідно з формулою I і формулою II включаючи будь-які їхні варіанти та фармацевтично прийнятні солі, гідрати і стереоізомери, можуть використовуватися у виготовленні фармацевтичних композицій та одиничних стандартних лікарських форм. Таким чином, предметом деяких варіантів здійснення винаходу є фармацевтична композиція, яка містить сполуку згідно з формулою I чи формулою 11 або її фармацевтично прийнятні сіль, гідрат чи стереоізомер. Фармацевтичні композиції та індивідуальні лікарські форми згідно з даним винаходом можуть готуватися, зокрема, для перорального введення, введення через слизову оболонку (включаючи сублінгвальний, трансбуккальний, ректальний, назальний та вагінальний шляхи введення), парентерального введення (включаючи підшкірний і внутрішньом'язовий способи, болюсні ін'єкції, внутрішньоартеріальний і внутрішньовенний способи), трансдермального і місцевого введення. Фармацевтичні композиції та лікарські форми згідно з даним винаходом як правило містять також прийнятні один фармацевтично прийнятний носій, ексципієнт або розріджувач.

Винаходом передбачені також стерильні лікарські форми.

Термін "композиція" у контексті даного опису означає продукт, який містить конкретні інгредієнти (і в конкретних кількостях, якщо вони зазначені), а також будь-який продукт, що прямо чи непрямо одержується із комбінації конкретних інгредієнтів. Термін "фармацевтично прийнятний" носій, ексципієнт або розріджувач означає, що даний носій, ексципієнт або розріджувач є сумісним з іншими інгредієнтами даного препарату і не є шкідливим для його реципієнта. Композиція препарату може поліпшувати фармакокінетичні властивості (наприклад, пероральну біодоступність, здатність проникати через мембрани) сполуки згідно з даним винаходом (яка зветься тут також активним інгредієнтом).

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть виготовлятися у вигідних стандартних лікарських формах за допомогою будь-яких процесів, відомих у даній галузі. Такі процеси в усіх випадках включають у себе стадію об'єднання активного інгредієнта, тобто сполуки згідно з будь-яким із варіантів здійснення винаходу, з носієм, яким можуть служити один чи більше допоміжних інгредієнтів. У загальному випадку фармацевтичні композиції готують шляхом однорідного і щільного об'єднання активного інгредієнта з рідким носієм або з тонкодисперсним твердим носієм, або разом з тим та іншим, і надання продукту потрібної форми кінцевого препарату. До фармацевтичної композиції активна сполука вводиться в кількості, достатній для одержання бажаного ефекту у реципієнта.

У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтичні композиції містять сполуку за формулою I або за формулою II або її фармацевтично прийнятні сіль, гідрат чи стереоізомер і принаймні один додатковий терапевтичний засіб. Такими додатковими терапевтичними засобами можуть бути, наприклад, відповідні засоби, перелічені вище. Запропоновані композиції можуть містити один чи більше фармацевтично прийнятні носії, ексципієнти і розріджувачі.

Склад, геометрія і тип лікарських форм згідно з даним винаходом, як правило, залежать від їхнього застосування. Так наприклад, лікарська форма для невідкладного лікування певної хвороби або спорідненого з нею хворого стану можуть містити більші кількості активного інгредієнта чи інгредієнтів, ніж ті, які містить лікарська форма для тривалого курсу лікування такої самої хвороби. Подібним чином лікарська форма для парентерального введення може містити менші кількості одного чи більше активних інгредієнтів, ніж ті, що містить призначена для лікування такої самої хвороби пероральна лікарська форма. Ці та інші варіанти конкретних лікарських форм згідно з даним винаходом можуть бути легко спроектовані фахівцем у даній галузі для різноманітних ситуацій, що зустрічаються на практиці, див., наприклад, (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed, Mack Publishing, Easton PA 2000). Підходящими для цілей даного винаходу є загальновідомі лікарські форми і зокрема такі, як: таблетки; каплетти;

капсули, наприклад, м'які еластичні желатинові капсули; крохмальні капсули; пастили; коржі; дисперсії; супозиторії; мазі; припарки; пасти; порошки; пов'язки; креми; пластири; розчини; аплікації; аерозолі (наприклад, носові спреї або інгалятори); гелі; рідкі лікарські форми, підходящі для перорального вживання або введення крізь слизову оболонку, включаючи суспензії (наприклад, водні або неводні рідкі суспензії, емульсії типу масло-у-воді або рідкі емульсії типу вода-у-маслі), розчини та еліксири; рідкі лікарські форми, особливо підходящі для парентерального введення пацієнту; і стерильні тверді препарати (наприклад, ц кристалічній чи аморфній формі), здатні відновлюватися з перетворенням на рідкі лікарські форми, підходящі для парентерального введення пацієнту.

Фармацевтичні композиції, які містять активний інгредієнт, можуть мати підходящу для внутрішнього вживання форму, наприклад, таблеток, пастил, коржів, водної або масляної суспензії, дисперсних порошоків або гранул, емульсії, твердих або м'яких капсул, сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального вживання, можуть виготовлятися за допомогою будь-якого підходящого процесу, що використовується в даній галузі для виготовлення фармацевтичних композицій. Такі композиції можуть містити один чи більше добре відомих допоміжних засобів із групи підсолоджувальних речовин, коригентів смаку і запаху, барвників і консервантів, що застосовуються для надання фармацевтичним препаратам приємного вигляду і смаку. Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з іншими нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, підходящими для виготовлення таблетованих препаратів. Цими ексципієнтами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулотворні засоби і дезінтегратори, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні засоби, такі як крохмаль, желатин і гуміарабік, а також змащувальні засоби, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. У разі потреби на таблетки може наноситися покриття за допомогою добре відомих процесів для затримання їх дезінтеграції і поглинання у шлунково-кишковому тракті і, таким чином, забезпечення їхньої дії протягом тривалого часу. Матеріалами для покриття, що забезпечує таку пролонгацію, можуть служити, наприклад, гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Крім того, на для виготовлення осмотичних терапевтичних таблеток з регульованим вивільненням ліків можуть створюватися також відповідні покриття за допомогою процесів, описаних у патентах США (U.S. Patent №№4,256,108, 4,160,452 і 4,265,874).

Препарати для перорального введення можуть також мати форму твердих желатинових капсул, у котрих активний інгредієнт перебуває у стані суміші з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном. У формі м'яких желатинових капсул такі препарати містять активний інгредієнт у стані суміші з водою або з масляним середовищем, на-

приклад, із арахісової олії, рідкого парафіну або оливкової олії.

Водні суспензії містять активні матеріали в суміші з ексципієнтами, підходящими для готування таких водних суспензій. Такими ексципієнтами є: суспендувальні засоби, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і гуміарабік; диспергатори або змочувальні агенти, такі як фосфатиди природного походження, наприклад лецитин або продукти конденсації оксиду алкілену з жирними кислотами, наприклад стеарат поліоксіетилену, або продукти конденсації оксиду етилену з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксиетанол, або продукти конденсації оксиду етилену з частковими естерами, отриманими із жирних кислот і гекситолу, такі як поліоксіетиленсорбітмоноолеат, або продукти конденсації оксиду етилену з частковими естерами, отриманими із жирних кислот та ангідридів гекситолу, такі як поліетиленсорбітмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити консерванти, такі як етил або п-пропіл, р-гідроксибензат, барвники, коригенти смаку і запаху та підсолоджувальні речовини, такі як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можуть готуватися шляхом суспендування активного інгредієнта в олії, наприклад арахісовій, оливковій, кунжутній або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, наприклад рідкому парафіні. Масляні суспензії можуть містити загущувач, такий як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для надання препаратам приємних споживчих властивостей до них можуть додаватися такі, як зазначені вище, підсолоджувальні речовини та коригенти смаку і запаху. Підвищити стійкість таких композицій при зберіганні можна додаванням до них антиоксиданта, такого як аскорбінова кислота.

Активний інгредієнт може мати форму придатних до диспергування порошоків або гранул, підходящих для готування водних суспензій шляхом додавання в них води в суміші з диспергатором або змочувальним засобом, суспендувальним агентом та консервантом або консервантами. Приклади підходящих диспергаторів, змочувальних засобів та суспендувальних агентів були наведені вище. Суспензія може містити також додаткові ексципієнти, такі як підсолоджувачі, коригенти смаку та запаху і барвники.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть також мати форму емульсії типу масло-у-воді. Масляну фазу такої емульсії може утворювати рослинна олія, наприклад оливкова чи арахісова, або мінеральне масло, яким можуть служити, наприклад, рідкі парафіни або їхні суміші. Емульгаторами для таких емульсій можуть бути природні смоли, такі як гуміарабік або трагакантова камедь, природні фосфатиди, наприклад, із соєвих бобів, лецитину, та естери або часткові естери, отримані із жирних кислот та гекситолових ангідридів, таких як сорбітмоноолеат, і продукти конденсації таких часткових естерів з оксидом етилену, наприклад поліоксіетиленсорбітмонооле-

ат. Крім того, емульсії можуть містити підсолоджувачі, коригенти смаку та запаху.

До композицій препаратів у формі сиропів та еліксирів можуть уходити підсолоджувальні речовини, такі як гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або сахароза. Такі препарати можуть також містити антиемульгатор, консервант, коригенти смаку та запаху і барвники.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть готуватися у формі стерильних водних або масляних суспензій для ін'єкцій. Такі суспензії можуть готуватися за допомогою звичайних, добре відомих у даній галузі методів із застосуванням підходящих диспергаторів, змочувальних засобів і суспендувальних агентів, деякі приклади яких наведені вище. Стерильні препарати для ін'єкцій можуть також готуватися у формі стерильних розчинів або суспензій для ін'єкцій у нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачу або розчиннику і зокрема, наприклад, у формі розчину в 1,3-бутандіолі. Підходящими для них носіями і розчинниками можуть бути, наприклад, вода, розчин Рінгера (Ringer) та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинники або суспендувальні середовища в цих препаратах зазвичай використовуються стерильні, жирні масла. Для цього можуть використовуватися будь-які змішані жирні масла, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у препаратах для ін'єкцій застосовуються також жирні кислоти і зокрема, наприклад, олеїнова кислота.

Фармацевтичні композиції можуть вводитися також у формі, наприклад, ректальних медикаментозних супозиторіїв. Такі композиції можуть готуватися шляхом змішування ліків з підходящим неподразним ексципієнтом, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при ректальній температурі і, отже, розчиняється у прямій кишці, вивільняючи активний інгредієнт. Серед підходящих для цього матеріалів можна назвати, наприклад, масло какао і поліетиленгліколі.

Для місцевого застосування використовують креми, мазі, желе, розчини або суспензії і т.п., які містять сполуки згідно з даним винаходом. Використовуваний тут термін "місцеве застосування" означає також застосування рідин для полоскання рота чи горла.

Також, як кількості і типи ексципієнтів, можуть відрізнятися кількості і конкретні типи активних інгредієнтів у лікарській формі в залежності в таких факторів, наприклад, як шляхи введення їх в організм пацієнтів. Проте, типові лікарські форми згідно з даним винаходом містять сполуку за формулою I або за формулою II згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятні сіль, гідрат чи стереоізомер у кількості від 0,1мг до 1500мг на одну лікарську форму, забезпечуючи дози приблизно від 0,01 до 200мг/кг на день.

Винаходом пропонується також застосування сполуки згідно з формулою I чи формулою II або будь-якого варіанта її здійснення, або її фармацевтично прийнятних солі, гідрату чи стереоізомеру у препараті фармацевтичного складу чи медикаменту. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначений склад або медикамент може застосову-

ватися для лікування хвороби, опосередкованої кіназою, наприклад РКВ. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначена хвороба є опосередкованою РКВ-кіназою. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначеною хворобою є рак, а в деяких таких варіантах рак має форму твердої пухлини.

1.4 Способи лікування і профілактики хворих станів

Сполуки згідно з даним винаходом можуть застосовуватися для лікування або профілактики різноманітних асоційованих з кіназами розладів здоров'я. Отже, даним винаходом пропонуються способи для лікування або профілактики таких розладів. Предметом деяких варіантів здійснення винаходу є спосіб для лікування опосередкованого кіназами розладу у пацієнта, який включає у себе введення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичного складу згідно з будь-яким із варіантів здійснення винаходу. У деяких варіантах здійснення винаходу пацієнтом є ссавець, а в деяких з таких варіантів це є людина. У деяких варіантах здійснення винаходу розлад є опосередкований такими факторами, як IGF-1R, інсуліновий рецептор, KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3 або CDK-комплекс. У деяких таких варіантах здійснення винаходу розлад опосередкований РКВ-кіназою. У деяких таких варіантах здійснення винаходу внаслідок введення запропонованої сполуки або фармацевтичного складу в організм пацієнта відбувається селективне інгібування РКВ-кінази, а в деяких випадках - РКВ-кінази. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначеним розладом є рак. Таким чином, даним винаходом пропонуються способи для лікування або профілактики таких РКВ-опосередкованих хворих станів, як рак. У деяких варіантах здійснення винаходу рак має форму пухлини, а саме твердої пухлини.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть застосовуватися також для лікування розладів, асоційованих з проліферацією. Таким чином, винаходом пропонуються в тому числі способи для лікування розладів, асоційованих з проліферацією клітин у пацієнта. Такі способи передбачають введення пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичного складу згідно з будь-яким із варіантів здійснення винаходу. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначеним пацієнтом є ссавець. У деяких таких варіантах здійснення винаходу зазначеним ссавцем є людина. У деяких варіантах здійснення винаходу асоційованим з проліферацією розладом є аномальний ріст клітин. В інших варіантах таким розладом є запалення або розлад, асоційований з запаленням. Можливими є також варіанти, в котрих, зазначеним розладом є хвороба, пов'язана з порушенням обміну речовин, така як діабет. Можливими є також варіанти, в котрих, зазначеним розладом є рак. У деяких таких варіантах здійснення винаходу рак має форму твердої пухлини.

Величина профілактичної або терапевтичної дози сполуки за формулою I чи формулою II згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату чи стереоізомеру залежить від природи та агресивності станів у випадках невідкладного або тривалого лікування або профілактики раку чи іншої хвороби або стану, а також від вибраного шляху введення активного інгредієнта в організм пацієнта. Величина дози, а в деяких випадках і частота її введення, змінюються також у залежності від стану, що піддається лікуванню, від віку, маси тіла і реакції на лікування кожного конкретного пацієнта. Підходящі схеми дозування можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі з урахуванням цих чинників. В одному з варіантів здійснення винаходу призначена для введення доза залежить від конкретної використаної сполуки, маси тіла і загального стану здоров'я пацієнта. У загальному випадку денна доза лежить в інтервалі приблизно від 0,001 до 100мг/кг, у кращому варіанті - приблизно від 1 до 25мг/кг, а в ще кращому - приблизно від 1 до 5мг/кг маси тіла. Для лікування людей, що страждають на рак, дена доза становить приблизно від 0мг до 15г і вводиться вся разом або поділена на чотири субдози приблизно від 10мг до 12г, а ще краще - приблизно від 40мг до 500мг протягом дня. В одному з варіантів здійснення винаходу запропоновані сполуки вводять в кількостях приблизно від 40мг до 500мг від одного до чотирьох разів на день. Крім того, рекомендована денна доза може вводитися циклами відокремлено, як поодиноким засіб, або в комбінації з іншими терапевтичними засобами. В одному з варіантів здійснення винаходу денну дозу вводять всю разом або поділеною на однакові субдози. У відповідному варіанті здійснення винаходу рекомендована денна доза може вводитися один раз на тиждень, два рази на тиждень, три рази на тиждень, чотири рази на тиждень або п'ять разів на тиждень.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть вводитися таким чином, щоб досягати соматичного розподілу сполуки в тілі пацієнта. У зв'язку з цим, у деяких варіантах здійснення винаходу запропоновані сполуки вводяться таким чином, щоб досягнути соматичного ефекту в тілі пацієнта.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть вводитися також безпосередньо в місце ураження хворим станом, наприклад, при лікуванні доступної ділянки шкіри або ураженого раком стравоходу.

Як зазначалося вище, сполуки згідно з даним винаходом можуть вводитися перорально, крізь слизову оболонку (включаючи під'язиковий, трансбукальний, ректальний, назальний та вагінальний шляхи), парентерально (включаючи підшкірний і внутрішньом'язовий шляхи, болюсні ін'єкції, внутрішньоартеріальний та внутрішньовенний шляхи), трансдермальним та місцевим способами постачання ліків. У деяких варіантах здійснення винаходу запропоновані сполуки вводять крізь слизову оболонку (включаючи під'язиковий, трансбукальний, ректальний, назальний та вагінальний шляхи), парентерально (включаючи підшкірний і внутрішньом'язовий шляхи, болюсні ін'єкції, внутрішньоартеріальний та внутрішньовенний

шляхи), а також трансдермальним та місцевим способами. В інших варіантах сполуки згідно з даним винаходом уводять пероральним шляхом. Можливими є також варіанти, в котрих, сполуки згідно з даним винаходом не вводять пероральним шляхом.

Цілком зрозуміло, що для лікування різних хворих станів можуть застосовуватися різні терапевтично ефективної кількості. Подібним чином, описаними вище дозами і схемами їх введення охоплюються також кількості, достатні для лікування або профілактичного відвертання таких станів, але недостатні для того, щоб викликати шкідливі ефекти, або достатні для того, щоб знижувати шкідливі ефекти, що зазвичай супроводжують терапевтичні втручання.

Деякі способи згідно з даним винаходом передбачають введення запропонованої сполуки і додаткового терапевтичного засобу (тобто терапевтичного засобу, відмінного від сполуки згідно з даним винаходом). Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом можуть застосовуватися в комбінаціях принаймні з одним іншим терапевтичним засобом. Такими додатковими терапевтичними засобами можуть бути, наприклад, антибіотики, протиблювотні засоби, антидепресанти, протигрибкові засоби, протизапальні засоби, антибластомні засоби, антивірусні засоби, цитотоксичні засоби та ніші засоби проти раку, імуномодуляторні засоби, альфа-інтерферони, β-інтерферони, алкілувальні засоби, гормони і цитокіни. В одному з варіантів здійснення винаходу передбачено введення додаткового терапевтичного засобу, що володіє активністю проти раку. В іншому варіанті пацієнту, що страждає на рак, вводять додатковий терапевтичний засіб, який володіє цитотоксичною активністю.

Сполуки згідно з даним винаходом та інші терапевтичні засоби можуть діяти адитивно або, що краще, синергічно. У деяких варіантах здійснення винаходу композицію, яка містить сполуку згідно з даним винаходом, уводять одночасно з введенням іншого терапевтичного засобу, який може бути частиною цієї композиції або бути в іншому складі, відмінному від того, що містить сполуку згідно з даним винаходом. В інших варіантах сполуку згідно з даним винаходом уводять перед введенням іншого терапевтичного засобу або після нього. Можливими є також варіанти, в котрих сполуку згідно з даним винаходом уводять пацієнту, який до тих пір не приймав або під час цього не приймає лікування іншим терапевтичним засобом. Сполука згідно з даним винаходом може вводиться пацієнту, який перед тим проходив, проходить під час цього або якому намічено пройти курс радіотерапії. У деяких таких варіантах здійснення винаходу об'єктом його застосування є раковий пацієнт.

При введенні в комбінації терапевтичні засоби можуть входити до різних складів, призначених для одночасного або послідовного введення в різні моменти часу, або ж об'єднані терапевтичні засоби можуть вводиться в єдиному складі. Використовуваний тут термін "спільна терапія" (або "комбінаційна терапія") служить ознакою спільності застосування сполуки згідно з даним винаходом

та іншого фармацевтичного засобу й охоплює своїм значенням введення скомбінованих засобів послідовно, один за одним, у розрахунок на отримання від такої медикаментозної комбінації корисного ефекту, а також спільне, практично одночасне, введення цих засобів, наприклад, в єдиній капсулі з фіксованим кількісним відношенням їхніх активних інгредієнтів або кожний засіб окремо у своїй капсулі. Крім того, введення сполук згідно з даним винаходом може здійснюватися у сполученні з додатковими видами терапії, такими як радіаційна терапія або терапія цитостатичними чи цитотоксичними засобами тощо, які зазвичай використовуються в цілях профілактики або лікування неоплазії.

У препаратах з фіксованою дозою такі комбіновані продукти містять сполуки за даним винаходом у кількостях, що лежать у межах загальноприйнятих доз. У тих випадках, коли застосування комбінованих препаратів є неприйнятним, сполуки згідно з формулою I чи формулою II можуть також вводиться послідовно з відомими протираковими або цитотоксичними засобами. Черговість комбінованого введення сполук згідно з даним винаходом жодним чином не обмежується, допускаючи їх застосування перед введенням відомого протиракового або цитотоксичного засобу, одночасно з ним або після нього.

У продажу є численні антибластомні засоби, які знаходять застосування в клінічній оцінці і в передклінічних розробках і які можуть використовуватися також у лікуванні випадків неоплазії методами комбінаційної хіміотерапії. Такі антибластомні засоби поділяються на декілька головних категорій: засоби типу антибіотиків, алкілувальні засоби, антиметаболіти, гормональні засоби, імунологічні засоби, засоби інтерференового типу і категорію змішаних засобів.

Перше сімейство антибластомних засобів, які можуть застосовуватися в комбінаціях зі сполуками згідно з даним винаходом, складається із засобів типу антиметаболітів та інгібіторів тимідилатсинтази. Підходящі антиметаболітні антибластомні засоби можуть вибиратися, наприклад, із сукупності, що складається із 5-FU-фібріногену, акантіфолієвої кислоти, амініотіадіазолу, бреквінариу, кармофуру, CGP-30694 фірми Ciba-Geigy, циклопентилцитозину, стеарату цитарабінфосфату, кон'югатів цитарабіну, DATHF фірми Lilly, DDFC фірми Merrel Dow, дезагуаніну, дидеооксицитидину, дидеоксигуанозину, дидоксу, DMDC фірми Yoshitomi, доксифлуридину, EHNA фірми Wellcome, EX-015 фірми Merck & Co., фазарабіну, флоксуридину, флударабінфосфату, 5-фторурацилу, N-(2'-фуранідил)-5-фторурацилу, FO-152 фірми Daiichi Seiyaku, івопропілпіролізину, LY-188011 фірми Lilly, LY-264618 фірми Lilly, метобензаприму, метотрексату, MZPES фірми Wellcome, норспермідин, NSC-127716 фірми NCI, NSC-264880 фірми NCI, NSC-39661 фірми NCI, NSC-612567 фірми NCI, PALA фірми Warner-Lambert, пентостатину, піритрексиму, плікаміцину, PL-AC фірми Asahi Chemical, TAC-788 фірми Takeda, тіогуаніну, тіазофурину, T1F фірми

Erbamont, триметрексату, інгібіторів тирозинкінази, UFT фірми Taiho та урицитину.

Друге сімейство антибластомних засобів, які можуть застосовуватися в комбінаціях зі сполуками згідно з даним винаходом, складається із антибластомних засобів алкілувального типу. Підходящі для цілей даного винаходу антибластомні засоби алкілувального типу можуть вибиратися, наприклад, із сукупності, що складається із 254-S фірми Shionogi, аналогів альдо-фосфаміду, альтретаміну, анаксирону, BBR-2207 фірми Boehringer Mannheim, бестрабуцилу, будотитану, CA-102 фірми Wakunaga, карбоплатину, кармустину, засобів Chinoin-139 і Chinoin-153, хлорамбуцилу, цисплатину, циклофосфаміду, CL-286558 фірми American Cyanamid, CY-233 фірми Sanofi, циплатату, D-19-384 фірми Degussa, DACHP(Мур)2 фірми Sumimoto, дифенілспіромустину, диплатинового цитостатику, дистаміцинових сполук фірми Erba, DWA-2114R фірми Chugai, E09 фірми ITI, ельмустину, FCE-24517 фірми Erbamont, натрієстрамустинфосфату, фотемустину, G-6-M фірми Unimed, GYK1-17230 фірми Chinoin, хепсул-фаму, іфоста-мщу, іпроплатину, ломустину, мафостамщу, мітолактолу, NK-121 фірми Nippon Kayaku, NSC-264395 фірми NCI, NSC-342215 фірми NCI, оксалиплатину, PCNU фірми Upjohn, преднімустину, PTT-119 фірми Prater, ранімустин, семустин, SK&F-101772 фірми SmithKhne, SN-22 фірми Yakult Honsha, стромустин, TAO-077 фірми Tanabe Seiyaku, тауромустин, темозоломід, тероксирон, тетраплатин і тримеламол.

Третє сімейство антибластомних засобів, які можуть застосовуватися в комбінаціях зі сполуками згідно з даним винаходом, складається із антибластомних засобів типу антибіотиків. Підходящі для цілей даного винаходу антибластомні засоби типу антибіотиків можуть вибиратися, наприклад, із сукупності, що складається із 4181-A фірми Taiho, акларубіцину, актиномицину D, актинопла-нону, ADR-456 фірми Erbamont, аероплизинінових сполук, AN-201-II фірми Ajinomoto, AN-3 фірми Ajinomoto, анізоміцинів фірми Nippon Soda, антрацикліну, ацино-міцину-A, бісукаберину, BL-6859 фірми Bristol-Myers, BMY-25067 фірми Bristol-Myers, BMY-25551 фірми Bristol-Myers, BMY-26605 фірми Bristol-Myers, BMY-27557 фірми Bristol-Myers BMY-28438 фірми Bristol-Myers блеомицин-сульфату, брюстатину-1, C-1027 фірми Tatho, каліхемицину, хромоксимицину, дактиномицину, дау-норубіцину, DC-102 фірми Kyowa Hakko, DC-79 фірми Kyowa Hakko, DC-88A фірми Kyowa Hakko, DC89-A1 фірми Kyowa Hakko, DC92-B фірми Kyowa Hakko, дитризарубіцин B, DOB-41 фірми Shionogi, доксорубіцин, доксорубіцин-фібриноген, ельзаміцин-A, епірубіцин, ербстатин, езорубіцин, еспераміцин-A1, еспераміцин-A1b, FCE-21954 фірми Erbamont, FK-973 фірми Fujisawa, фострієцин, FR-900482 фірми Fujisawa, глідобактин, грегатин-A, гринкаміцин, гербіміцин, ідарубіцин, ілудини казусаміцин, кезариродини, KM-5539 фірми Kyowa Hakko, KKN-86Q2 фірми Kitn Brewery, KT-5432 фірми Kyowa Hakko, KT-5594 фірми Kyowa Hakko, KT-6149 фірми Kyowa Hakko, LL-D49194 фірми American Cyanamid, ME 2303 фірми Meiji Seika,

меногарил, мітоміцин, мітоксантрон, M-TAG фірми SmithKhne, неоенактин, NK-313 фірми Nippon Kayaku, NKT-01 фірми Nippon Kayaku, NSC-357704 фірми SRI international, оксализин, оксауноміцин, пепломіцин, пілатин, пірарубіцин, поротраміцин, піриндаміцин A, RA-1 фірми Tobishi, рапаміцин, ризоксин, родорубіцин, сибаноміцин, сивенміцин SM-5887 фірми Sumitomo, SN-706 фірми Snow Brand, SN-07 фірми Snow Brand, соранпцин-A, спарсоміцин, SS-21020 фірми SS Pharmaceutical, SS-7313B фірми SS Pharmaceutical, SS-9816B фірми SS Pharmaceutical, стефіміцин B, 4181-2 фірми Taiho, талізомицин, TAN-868A фірми Takeda, терпентецин, тразин, трикрозарин A, U-73975 фірми Upjohn, UCN-10028A фірми Kyowa Hakko, WF-3405 фірми Fujisawa, Y-25024 фірми Yoshitomi і зорубіцин.

Четверте сімейство антибластомних засобів, які можуть застосовуватися в комбінаціях зі сполуками згідно з даним винаходом, є змішаним сімейством антибластомних засобів, яке включає у себе засоби взаємодії з тубуліном, інгібітори топоізомери II, інгібітори топоізомери I та гормональні засоби, вибрані із сукупності, що складається із, наприклад: а-каротену, α-дифторметиларгініну, ацитретину, AD-5 фірми Biotec, АНС-52 фірми Kyorin, алстоніну, амонафіду, амфетимлу, амсакрину, Ангіостату, анкіномицину, антинеопластону A10, антинеопластону A2, антинеопластону A3, антинеопластону A5, амінопластону AS2-1, APD фірми Henkel, афідиколінгліцинату, аспатагінази, Аваролу, баккарину, батрациліну, бенфлурану, бензотрипту, BIM-23015 фірми Ipsen-Beaufour, бізантрону, BMY-40481 фірми Bristol-Myers, бору-10 фірми Vestar, бромфосфаміду, BW-502 фірми Wellcome, BW-773 фірми Wellcome, карацеміду, карметизолгідрохлориду, CDAF фірми Ajinomoto, хлорсульфахіноксалону, CHX-2053 фірми Cherries, CHX-100 фірми Cherries, CI-921 фірми Warner-Lambert, CI-937 фірми Warner-Lambert, CI-941 фірми Warner-Lambert, CI-958 фірми Warner-Lambert, кланфенуру, клавириденону, сполуки 1259 фірми ICN, сполуки 4711 фірми ICN, Контракану, CPT-11 фірми Yakult Honsha, криснатолау, курадерму, цитохалазину B, цитарабіну, цитохитину, D-609 фірми Merz, малеату фірми DABIS, дакарбазину, тателліптініуму, дидемніну-B, дигематопорфіринового етеру, дигідроленперону, диналину, дистаміцину, DM-341 фірми Toyo Pharmar, DM-75 фірми Toyo Pharmar, DN-9693 фірми Daiichi Seiyaku, доцетакселеліпрабіну, ацетату еліптінію, EPMTS фірми Tsumura, епотило-нів, ерготаміну, етопозиду, етретинату, фенрети-ніду, FR-57704 фірми Fujisawa, нітрату галію, генкквадафніну, GLA-43 фірми Chugai, GR-63178 фірми Glaxo, грифолану NMF-5N, гексадецилфос-фохоліну, HO-221 фірми Green Cross, гомохарінг-тоніну, гідроксисечовини, ICRF-187 фірми BTG, ілмофозину, ізоглутаміну, ізотретиноїну, Л-36 фірми Otsuka, K-477 фірми Ramot, K-76COONa фірми Otsuka, K-AM фірми Kureha Chemical, KI-8110 фірми MECT Corp, L-623 фірми American Cyanamid, лейкорегулін, лонідамін, LU-23-112 фірми Lundbeck, LY-186641 фірми Lilly, MAP фірми NCI (США), марицину, MDL-27048 фірми Merrel Dow,

MEDR-340 фірми Medco, мербарону, похідних мериціаніну, метиланіліноакридину, MGI-136 фірми Molecular Genetics, мінактивіну, мітонафіді, мітоквідонмопідамолу, мотретиніду, MST-16 фірми Zenyaku Kogyo, N-(ретиноїл)амінокислот, N-021 фірми Nisshin Flour Milling, N-ацильованих дегідроаланінів, нафазатрому, NCU-190 фірми Taisho, похідної нокодазолу, Нормосангу, NSC-145813 фірми NCI, NSC-361456 фірми NCI, NSC-604782 фірми NCI, NSC-95580 фірми NCI, окреотиду, ONO-112 фірми Ono, оквізаноцину, Org-10172 фірми Akzo, паклітакселу, панкратистатин, пазеліптину, PD-111707 фірми Warner-Lambert, PD-115934 фірми Warner-Lambert, PD-131141 фірми Warner-Lambert, PE-1001 фірми Pierre Fabre, TCRT пептиду D, піроксантону, полігематопорфірину, поліпреїнової кислоти, Ефамолпорфірину, пробіману, прокарбазину, проглуміду, Інвітрон протеаза-нексин I, RA-700 фірми Tobishi, разоксану, RBS фірми Sapporo Breweries, рестриктину-Р, ретеліптину, ретиноїної кислоти, RP-49532 фірми Rhone-Poulenc, RP-56976 фірми Rhone-Poulenc, SK&F-104864 фірми SmithKline, SM-108 фірми Sumitomo, SMANCS фірми Kuraray, SP-10094 фірми SeaPharm, спатолу, похідних спіроциклопропану, спірогерманію, Unimed, SS-554 фірми SS Pharmaceutical, стриполдинону, Стиполдіону, SUN 0237 фірми Suntory, SUN 2071 фірми Suntory, супероксид-дисмутаза, T-506 фірми Toyama, T-680 фірми Toyama, таксолу, TEI-0303 фірми Teijin, теніпозиду, талібластину, TJB-29 фірми Eastman Kodak, токотриенолу, топотекану, Топостину, TT-82 фірми Teijin, UCM-01 фірми Kyowa Hakko, UCN-1028 фірми Kyowa Hakko, україну, USB-006 фірми Eastman Kodak, сульфату вінбластину, вінкрістину, віндезину, вінестраміду, вінорелбіну, вінтриптолу, вінзолідину, вітанолідів і YM-534 фірми Yamanouchi.

Крім того, сполуки згідно з винаходом можуть застосовуватися також у спільній терапії з іншими антинеопластичними засобами, такими як ацетанан, акларубіцин, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретіноїн, альтретамін, аміфостин, амінолевулінова кислота, амрубіцин, амсакрин, анагрелід, анастрозол, ANGER (Ангер), анцестим, ARGLABIN (Арглабін), сесквіоксид арсену, BAM 002 (Новелос), бексаротен, бікалутамід, броксуридин, капелцирабін, цельмолейкін, цетрорелікс, кладрибін, клотримазол, цитарабін-оксфосфат, DA 3030 (Донг-А), даклізумаб, денілейкін дифтитокс, деслорелін, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, докселкальциферол, доксифлуридин, доксорубіцин, бромкриптин, кармустин, цитарабін, фторурацил, НІТ диклофенак, інтерферон альфа, даунорубіцин, доксорубіцин, третіноїн, едельфозин, едрекломаб, ефлорнітин, емітефур, епірубіцин, епоетин бета, етопозидфосфат, екземестан, екзисулід, фадрозол, філгастим, фінастерид, флударабінфосфат, форместан, фотемустин, нітрат галію, гемцитабін, гемтузумаб-зогаміцин, комбінація гімєрацил/отерацил/тегафур, глікопін, гозерелін, гептаплатин, людський хоріоносовий гонадотропін, людський фетальний альфа-фетопротейн, ібандронова кислота, ідарубіцин, (іміквімод, інтерферон альфа, інтерферон альфа натуральний,

інтерферон альфа-2, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2б, інтерферон альфа-N1, інтерферон альфа-n3, інтерферон альфакон-1, інтерферон альфа натуральний, інтерферон бета, інтерферон бета-1а, інтерферон бета-1b, інтерферон гамма, натуральний інтерферон гамма-1а, інтерферон гамма-1b, інтерлейкін-1 бета, іобенгуган, іринотекан, ірзогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлуномід, леногастим, лентинансульфат, летрозол, лейкоцит альфа інтерферон, лейпрорелін, левамизол+ фторурацил, ліарозол, лобоплатин, лонідамін, ловастатин, мазопрокол, меларзопрол, метоклопрамід, міфепристон, мілтефозин, міримостим, дволанцюгова РНК з помилковим спаровуванням основ, мітогуазон, мітолактон, мітоксантрон, молграмостим, нафарелін, налоксон і пентазоцин, нартогастим, недаплатин, нільутамід, носкапін, новий еритроцитопоез-стимулюючий білок, остреотид NSC 631570, опре-лвекін, озатерон, оксаліплатин, паклітаксел, памідренова кислота, пегаспаргаза, пегінтерферон альфа-2b, пентозаннатрійполісульфат, пентоста-тин, піцибаніл, піраубіцин, антитимоцитарне полі-клональне антитіло кроля, поліетилєнглїколь-інтерферон альфа-2а, порфімернатрій, ралоксифен, ралтитрексед, расбуриказ, реній (186 Re)-етидронат, RII ретинамід, ритуксимаб, ромуртид, самарій (153 Sm)-лексидроном, сарграмостим, сизофіран, собузоксан, сонермін, стронцій-89-хлорид, сурамін, тазонермін, тазаротен, тегафур, темопорфін, темозоломід, теніпозид, тетрахлорде-каоксид, талідомід, тимальфазин, тиротропін аль-фа, топотекан, тореміфен, тозитумомаб-йод 131, трастузумаб, треосульфат, третіноїн, трилостан, триметрексет, трипторетин, натуральний альфа-фактор некрозу пухлин, убенімекс, вакцина проти раку сечового міхура, вакцина Маруяма (Maruyama), вакцина лізату меланому, валрубіцин, вертепорфін, вінорелбін, Вірулізин, зиностатин-стималамер або золедренова кислота; абарелікс; AE 941 (Aeterna), амбамустин, протисмисловий олігонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабін, дексаміноглу-тетимід, діазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), енілурацил, етанідазол, фенре-тинід, філгастим SDO1 (Amgen), фулвєстрат, галоцитабін, гастрин 17 імунотен, HLA-B7 гєнна терапія (Vical), колонієстимулюючий фактор гра-нулоцитних макрофагів, гістаміндигідрохлорид, ібритумомаб-тіуксетан, іломастат, IM 862 (Cytran), інтерлейкін-2, іпроксифен, LD1 200 (Milkhaus), ле-ридистим, лінтузтимаб, CA 125 MAb (Biomira), мо-ноклональне антитіло MAb проти раку (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 і Fc MAb (Medarex), ідіотипове антитіло 105AD7 MAb (CRC Technology), ідіотипове антитіло CEA MAb (Trilex), LYM-1-йод 131 MAb (Techniclone), поліморфне епітеліальне антитіло муцин-ітрій 90 MAb (Antisoma), маримастат, меногарил, мітумомаб, мотексафін-гадоліній, MX 6 (Galdemna), неларабін, нолатрексед, протеїн Р 30, пєрвізомант, пєметрек-сед, порфіроміцин, приномастат, RL 0903 (Shire), нібітекан, сатраплатин, натрійфєнілацетат, спар-фозінова кислота, SRL 172 (SR : Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратіомолібдат,

талібластин, тромбопоетин, оловоетилетіопурпурин, тирапазамін, вакцина проти раку (Biomira), вакцина проти меланоми (New York University), вакцина проти меланоми (Sloan Kettering Institute), онколізатна вакцина проти меланоми (New York Medical College), протівірусна вакцина на основі лізатів клітин меланоми (Royal Newcastle Hospital) або валспудар.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть використовуватися також з інгібіторами VEGFR (рецепторів фактора росту судинного ендотелію). Інші сполуки, які можуть використовуватися в комбінаційній терапії, описані в таких патентах і патентних публікаціях (US 6,258,812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6,235,764, WO 01/32651, US 6,630,500, US 6,515,004, US 6,713,485, US 5,521,184, US 5,770,599, US 5,747,498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5,990,141, WO 00/12089 і WO 00/02871).

У деяких варіантах здійснення винаходу застосовується комбінація, до якої входить склад згідно з даним винаходом і принаймні один антиангіогенний засіб. Такими засобами можуть бути, в тому числі, синтезовані *in vitro* хімічні складі, антитіла, антиген-зв'язуючі ділянки, радіонукліди та їх комбінації і кон'югати. Засобом може бути агоніст, антагоніст, алостеричний модулятор, токсин або, більш узагальнено, засіб може діяти таким чином, щоб інгібувати або стимулювати свою мішень (наприклад, здійснюючи інгібування або активацію рецепторів чи ферментів) і таким чином сприяти загибелі клітин або зупинці їх росту.

Серед типових протипухлинних засобів можна назвати HERCEPTIN™ (трастузумаб), який може застосовуватися для лікування раку молочної залози та інших форм раку, RITUXAN™ (ритуксимаб), ZEVALIN™ (ібритумаб-тіуксетан) і LYMPHOCIDE™ (епратузумаб), які можуть застосовуватися для лікування лімфоми не-Ходжкіна (non-Hodgkin) та інших форм раку, GLEEVEC™, який може застосовуватися для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії і шлунково-кишкових стромальних пухлин, а також BEXXAR™ (йод 131-тозитумаб), який може застосовуватися в лікуванні лімфоми не-Ходжкіна.

Серед типових антиангіогенних засобів можна назвати ERBITUX™ (IMC-C225) KDR (кіназний доменний рецептор)-інгібіторні агенти (наприклад, ділянки зв'язування з антитілами та антигеном, що специфічно зв'язуються з кіназним доменним рецептором), анти-VEGF засоби (наприклад, ділянки зв'язування з антитілами та антигеном, що специфічно зв'язуються з VEGF або з розчинними VEGF-рецепторами або з його ділянкою лігандного зв'язування), такі як AVASTIN™ та VEGF-TRAP™, і засоби проти VEGF рецептора (наприклад, ділянки зв'язування з антитілами та антигеном, що специфічно з ним зв'язуються), EGFR (рецептор фактора росту ендотелію)-інгібіторні засоби (наприклад, ділянки зв'язування з антитілами та антигеном, що специфічно з ним зв'язуються), такі як ABX-EGF (панітумаб), IRESSA™ (гефітініб), TARCEVA™

(ерлотиніб), анти-Ang1 та анти-Ang2 засоби (наприклад, ділянки зв'язування з антитілами та антигеном, що специфічно зв'язуються з ними або їхніми рецепторами, наприклад, Tie2/Тек), та анти-Tie2 кіназа-інгібіторні засоби (наприклад, ділянки зв'язування з антитілами та антигеном, що специфічно зв'язуються з нею). Фармацевтичні складі згідно з даним винаходом можуть містити також засіб або засоби (наприклад, антитіла-, антиген-зв'язуючі ділянки або розчинні рецептори), які специфічно зв'язуються та інгібують активність факторів росту, такі як антагоністи фактора росту гепатоцитів (HGF hepatocyte growth factor, відомий також під назвою "фактора розсіювання" (Scatter Factor)), і ділянки зв'язування з антитілами та антигеном, що специфічно зв'язуються з його рецептором "c-met".

Серед інших антиангіогенних засобів, підходящих для застосування в даному винаході, можна назвати Campath, IL-8, B-FGF, Тек антагоністи (Ceretti et al, Публікація США №2003/0162712, US Patent No 6,413,932), анти-TWEAK засоби (наприклад, специфічно зв'язуючі антитіла або антиген-зв'язуючі ділянки, або антагоністи розчинного TWEAK рецептора, див (Wiley, U S Patent No 6,727,225)), ADAM дистінтенгриновий домен для протидії зв'язуванню інтегрину з його лігандами (Fanslow et al, Публікація США No 2002/0042368), специфічно зв'язуючий анти-eph рецептор і/або ділянки зв'язування з антитілами проти ефрину або з антигеном (U.S. Patent Nos. 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 та члени їхніх сімейств патентів-аналогів), анти-PDGF-BB антагоністи (наприклад, специфічно зв'язуючі антитіла або антиген-зв'язуючі ділянки), а також ділянки зв'язування з антитілами або антигеном, що специфічно зв'язуються з PDGF-BB лігандами, і PDGFR-кіназа-інгібіторні засоби (наприклад, ділянки зв'язування з антитілами та антигеном, що специфічно з ними зв'язуються).

Додатковими антиангіогенними та протипухлинними засобами можуть служити, наприклад: SD-7784 (Pfizer, США); цилентгид (Merck KGaA, Німеччина, EPO 770622); пегаптаніб-октанатрій (Gilead Sciences, США); Альфастатин (BioActa, Англія); M-PGA, (Celgene, США, US 5712291); іломастат (Arriva, США, US 5892112); емаксаніб (Pfizer, США, US 5792783); ваталаніб (Novartis, Швейцарія); 2-метоксіестрадіол (EntreMed, США); TLC ELL-12, (Elan, Ірландія); анекортав-ацетат (Alcon, США); моноклональне антитіло альфа-0148 Mab (Amgen, США); CEP-7055 (Cephalon, США); моноклональне антитіло проти Vn (Crucell, Нідерланди); DAC: антиангіогенний (ConjuChem, Канада); Ангіоцидин (InKine Pharmaceutical, США); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japan); SU-0879, (Pfizer, США); CGP-79787, (Novartis, Швейцарія, EP 970070); ARGENT technology (Ariad, США); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, США); фібриноген-Е фрагмент, (BioActa, Англія); інгібітор ангіогенезу (Trigen, Англія); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, США); SC-236, (Pfizer, США); ABT-567, (Abbott, США); Метастатин, (EntreMed, США); інгібітор ангіогенезу (Triper, Швеція); маспіні

(Sosei, Японія); 2-метоксіестрадіол (Oncology Sciences Corporation, США); ER-68203-00 (IVAX, США); Бенефін (Lane Labs, США); Tz-93 (Tsumura, Японія); TAN-1120 (Takeda, Японія); FR-111142 (Fujisawa, Японія, JP 02233610); тромбоцитарний фактор 4 (RepliGen, США, EP 407122); антагоніст фактора росту судинного ендотелію (Boreau, Данія); терапія раку (University of South Carolina (Університет Південної Кароліни), США); бевацизумаб (pINN) (Genentech, США); інгібітор ангіогенезу (SUGEN, США); XL 784 (Exelixis, США); XL 647 (Exelixis, США); моноклональне антитіло альфа5beta3 інтегрин, друге покоління (Applied Molecular Evolution, США, і MedImmune, США); генна терапія, ретинопатія (Oxford BioMedica, Англія); ензастаурин-гідрохлорид (USAN) (Lilly, США); CEP 7055 (Cephalon, США, і Sanofi-Synthelabo, Франція); BC I (Genoa Institute of Cancer Research (Науково-дослідний інститут раку), Італія); інгібітор ангіогенезу (Alchemia, Австралія); антагоніст VEGF-фактора (Regeneron, США); антиангіогенні засоби, одержані із rBPI21 і BPI (ХОМА, США); PI 88, (Progen, Австралія); циленгітид (pINN) (Merck KGaA, Німеччина; Munich Technical University (Мюнхенський технічний університет), Німеччина, Scripps Clinic і Research Foundation, США); цетуксимаб (INN) (Aventis, Франція); AVE 8062 (Ajinomoto, Японія); AS 1404 (Cancer Research Laboratory (Науково-дослідна лабораторія раку), Нова Зеландія); SG 292 (Telios, США); Ендостатин (Boston Childrens Hospital (Бостонська дитяча клініка), США); ATN 161 (Attenuon, США); АНПОСТАТИН (Boston Childrens Hospital (Бостонська дитяча клініка), США), 2-метоксіестрадіол (Boston Childrens Hospital (Бостонська дитяча клініка), США), 2D 6474 (AstraZeneca, Англія), ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, Англія), PPI 245S (Praecis, США), AZD 9935 (AstraZeneca, Англія), AZD 2171 (AstraZeneca, Англія), ваталаніб (pINN), (Novartis, Швейцарія і Schering AG Німеччина), інгібітори шляху тканинного фактора (EntreMed, США), пегаптаніб (Фінляндія), (Gilead Sciences, США), ксанторизол (Yonsei University, Південна Корея), вакцина на генній основі VEGF-2 (Scripps Clinic і Research Foundation, США), SPV5 2 (Supratek, Канада), SDX 103 (University of California at San Diego (Каліфорнійський університет у Сандієро), США), PX 478 (ProIX, США), МЕТАСТАТИН (EntreMed, США), тропонін I (Harvard University (Гарвардський університет), США), SU 6668 (SUGEN, США), QXI 4503 (OXIGENE, США), о-гуанідини (Dimensional Pharmaceuticals, США), мотупорамін С (British Columbia University (Університет Британської Колумбії), Канада), CDP 791 (Celltech Group, Англія), атипимод (pINN) (GlaxoSmithKline, Англія), E 7820 (Eisai, Японія), CYC 381 (Harvard University (Гарвардський університет), США), AE 941 (Aeterna, Канада), вакцина проти ангіогенезу (EntreMed, США), інгібітор активатора урокіназного плазміногена (Dendreon, США), оглуфанц (pINN) (Melmotte, США), інгібітори HIF-1 альфа (Xenova, Англія), CEP 5214 (Cephalon, США), BAY RES 2622 (Bayer, Німеччина), Анпоцидин (InKine, США), A6 (Angstrom, США), KR 31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology

(Корейський дослідний інститут з хімічної технології), Південна Корея), GW 2286 (GlaxoSmithKline, Англія), EHT 0101 (ExonHit, Франція), CP 868596 (Pfizer, США), CP 564959 (OSI, США), CP 547632 (Pfizer, США), 786034 (GlaxoSmithKline, Англія), KRN 633 (Kittn Brewery, Японія), пристрій для постачання ліків, внутрішньоочно, 2-метоксіестрадіол (EntreMed, США), анпнекс (Maastricht University (Маастрихтський університет), Нідерланди, і Minnesota University (Міннесотський університет), США), ABT 510 (Abbott, США), AAL 993 (Novartis, Швейцарія), VEGI (ProteomTech, США); інгібітори альфа-фактора некрозу пухлин (National Institute on Aging (Національний інститут старіння), США), SU 11248 (Pfizer, США, і SUGEN, США), ABT 518 (Abbott, США), YH16 (Yantai Rongchang, China), S-3APG (Boston Childrens Hospital (Бостонська дитяча клініка), США, і EntreMed, США), моноклональне антитіло KDR, (ImClone Systems, США), моноклональне антитіло альфаб бета1, (Protein Design, США), інгібітор KDR-кінази (Celltech Group, Англія, і Johnson & Johnson, США), GFB 116 (South Florida University (Південно-флоридський університет), США, і Yale University (Йельський університет), США), CS 706 (Sankyo, Японія), комбретастатинові A4 проліки (Arizona State University (Аризонський державний університет), США), хондроїтиназа AC (IBEX, Канада), BAY RES 2690 (Bayer, Німеччина), AGM 1470 (Harvard University (Гарвардський університет), США, Takeda, Японія, і TAP, США), AG 13925 (Agouron, США), Тетратіомолібдат (University of Michigan (Мічиганський університет), США), GCS 100, (Wayne State University (Уейнський державний університет), США) CV 247 (Ivy Medical, Англія), CKD 732 (Chong Kun Dang, Південна Корея), моноклональне антитіло, фактор росту судинного ендотелію (Xenova, Англія); ірзогладин (INN) (Nippon Shinyaku, Японія); RG 13577 (Aventis, Франція); WX 360 (Wilex, Німеччина); скваламін (pINN), (Genaera, США); RPI4610 (Sirna, США); терапія раку (Marinova, Австралія); інгібітори гепаранази (InSight, Ізраїль); KL 3106 (Kolop, Південна Корея); Гонокіол (Emory University (Еморійський університет), США); ZK CDK (Schering AG, Німеччина); ZK Angio (Schering AG, Німеччина); 2K 229561 (Novartis, Швейцарія, і Schering AG, Німеччина); XMP 300 (ХОМА, США); VGA 1102 (Taisho, Японія); модулятори VEGF-рецепторів (Pharmacopeia, США); антагоністи VE-кадгерину-2 (ImClone Systems, США); Вазостатин (National Institutes of Health (Національні інститути здоров'я), США); вакцина Flk-1 (ImClone Systems, США); TZ 93 (Tsumura, Японія); ТумСтатин (Beth Ізраїль Hospital, США); зрізаний розчинний FLT 1 (рецептор 1 фактора росту судинного ендотелію) (Merck & Co, США); ліганди Tie-2 (Regeneron, США); інгібітор тромбоспондину 1 (Allegheny Health, Education і Research Foundation (Аллеганський фонд охорони здоров'я, освіти і наукових досліджень), США).

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть застосовуватися також у спільній терапії з іншими антинеопластичними засобами, такими як антагоністи VEGF-фактора, інгібітори інших кіназ, включаючи інгібітори p38, інгібітори KJDR, інгібітори EGF та інгібітори CDK, інгібітори TNF, інгібітори

металопротеїназ матриксу (MMP), інгібітори COX-2, включаючи колекоксиб, нестероїдальні протизапальні ліки (NSAID) або $\alpha_v\beta_3$ -інгібітори.

2. Робочі приклади

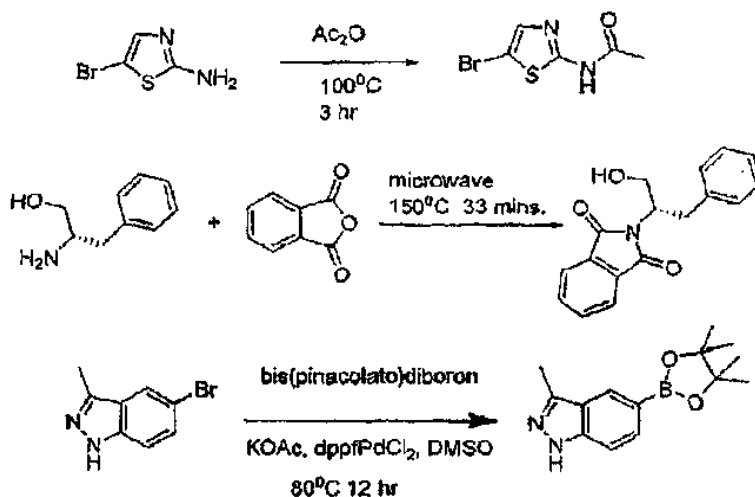
Сполуки згідно з формулою I і формулою II одержувалися відповідно до описаних нижче схем синтезу та індивідуальних прикладів їх здійснення. Подані тут назви сполук відповідають Chemdraw Ultra, v.8.07. Наведені схеми і приклади несуть виключно ілюстративне призначення і жодним чином не обмежують об'єму даного винаходу.

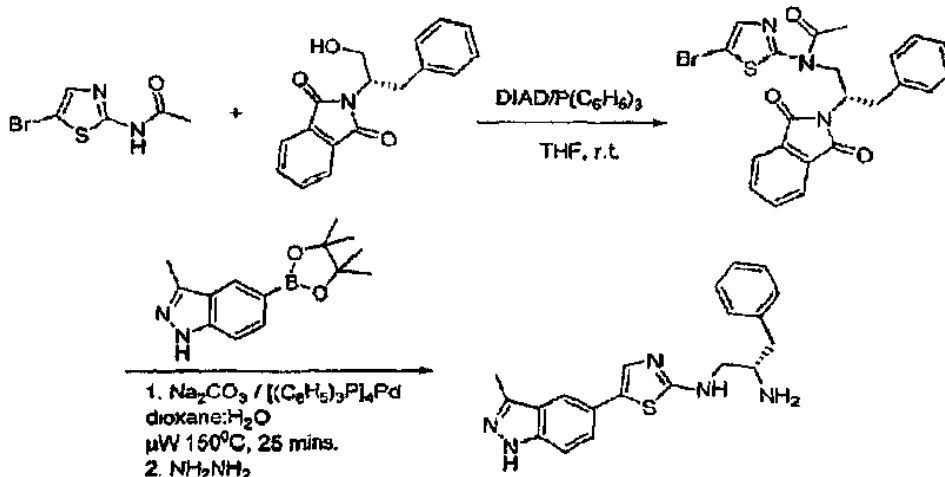
Якщо не зазначено іншого, то всі сировинні матеріали отримувалися від комерційних постачальників і використовувалися без додаткової очистки. Безводні розчинники, такі як DMF, THF, DCM і толуол були отримані від фірми Aldrich Chemical Company. Усі реакції з чутливими до повітря і вологи сполуками проводилися в атмосфері азоту. Флеш-хроматографію проводили на силікагелі від фірми Aldrich Chemical Company (200-400 меш, 60A) і попередньо упакований матеріалом Biotage колонці. Тонкошарову хроматографію (TLC) проводили на TLC планшетах з гелем Analtech (250 мкм). Препаративну TLC-хроматографію проводили на планшетах з силікагелем Analtech (1000-2000 мкм). Препаративну HPLC-хроматографію проводили на HPLC-установці Varian, Shimadzu, Beckman або Waters з 0,1% TFA/H₂O і рухомою фазою 0,1% TFA/CH₃CN. Витрата елюента становила 20мл/хвилину. Елюювання проводили градієнтним методом. Спектри ¹H ЯМР отримували на надпровідних ЯМР спектрометрах з аналізаторами Фур'є, робоча частота 400МГц, і на 300МГц приладі Varian. Хімічні зсуви виражали в мільйонних частинах (млн. ч.) вниз за полем від внутрішнього тетраметилсиланового еталону. Усі сполуки демонстрували ЯМР-спектри, що відповідали приписаним їм структурам. Мас-спектри (MS) отримувалися за допомогою мас-спектрометра Perkin Elmer-SCIEX API 165 з електророзпорошуванням (позитивного і/або негативного) та на комбінованому HP 1100 MSD LC-MS приладі високого тиску з електророзпорошувальною іонізацією і квадрупольним детектуванням. За винятком випадків

спеціальних застережень, усі кількості матеріалів виражені в одиницях маси, а величини температури - у градусах Цельсія.

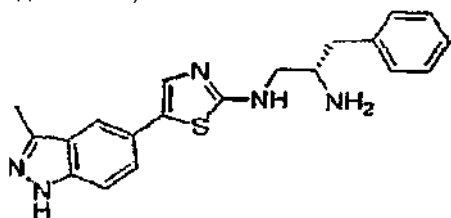
Далі в тексті використані такі скорочення: AcOH (оцтова кислота), ATP (аденозинтрифосфат), Boc (трет-бутилоксикарбоніл), Boc₂O (Boc ангідрид), Br₂ (бром), t-BuOH (трет-бутанол), CH₃CN або ACN (ацетонітрил), MeI (йодметан або йодистий метил), CCl₄ (чотирехлористий вуглець), CHCl₃ (хлороформ), CDCl₃ (дейтерований хлороформ), CD₃OD (d₄-метанол), CO₂ (діоксид вуглецю), Cs₂CO₃ (карбонат цезію), DIAD (діізопропілазодикарбоксилат), CuI (йодид міді), DCM (дихлорметан), dppf (1,1-дифенілфосфінфероцен), DMAP (4-(диметиламіно)піридин), DMF (диметилформамід), DMSO (диметилсульфоксид), EDC 1-(3-диметиламінопропіл)-3-(етилкарбодіімідгідрохлорид), EtOAc (етилацетат), EtOH (етанол), Et₂O (діетиловий етер), Fe (залізо), г (грам), год. (година), H₂ (водень), H₂O (вода), HCl (соляна кислота), H₂SO₄ (сірчана кислота), K₂CO₃ (карбонат калію), KOAc (ацетат калію), KOH (гідроксид калію), LAH (літійалюмінійгідрид), LCMS (рідинна хроматографія+ мас-спектрометрія), LiCl (хлорид літію), MeOH (метанол), MgSO₄ (сульфат магнію), мг (міліграм), хв. (хвилина), мл (мілілітр), NBS (N-бромсукцинімід), NMP (N-метилпіролідон), Na₂SO₄ (сульфат натрію), NaHCO₃ (бікарбонат натрію), Na₂CO₃ (карбонат натрію), NaCl (хлорид натрію), NaNH₂ (гідрид натрію), NaNHDS (натрій гексаметилсилазан), NaOH (гідроксид натрію), NaBH₄ (борогідрид натрію), NH₄Cl (хлорид амонію), Pd/C (паладій на вуглець), PdCl₂(PPh₃)₂ (паладійхлорид біс-(трифенілфосфін)), Pd₂(dba)₃ (паладій дибензиліденацетон), PdCl₂(dppf) (1,1-біс-(дифенілфосфін)фероцен паладійхлорид), Pd(PPh₃)₄ (тетракістрифенілфосфінпаладій), Pd(OH)₂ (гідроксид паладію), Pd(OAc)₂ (ацетат паладію), PMB (параметоксибензил), PPh₃ (трифенілфосфін), RT (кімнатна температура), SiO₂ (кремнезем), SOCl₂ (тіонілхлорид), TEA (триетиламін), TFA (трифтороцтова кислота), THF (тетрагідрофуран), Zn (цинк).

Схема 1





Приклад 1.
 N-((S)-2-Аміно-3-фенілпропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін



Як показано на Схемі 1, сполуку Прикладу 1 синтезували із продажних вихідних матеріалів: 5-бромтіазол-2-аміну і (3)-2-аміно-3-фенілпропан-1-олу. HRMS (Мас-спектрометрія високого розрізнення) (M+H) розрахунок 364,5904, вимірювання 364,5915.

N-(5-Бромтіазол-2-іл)ацетамід:

5-Бромтіазол-2-амін (6,0г, 23ммоль) та оцтовий ангідрид (50г, 490ммоль) помістили в 250мл круглодонну колбу. Утворену суспензію в колбі нагріли до 100°C . Після перемішування впродовж 3год. реакційну суміш охолодили і профільтрували, отримавши сирий продукт. Цей продукт помістили в круглодонну колбу, додали до нього 50мл MeOH, і цю суміш прокип'ятили зі зворотним холодильником. Після цього суміш охолодили і профільтрували отримавши продукт N-(5-бромтіазол-2-іл)ацетамід (4,5г, 93%). Зібраний на фільтрі продукт промили гексаном. Цей продукт використовували безпосередньо, без додаткової очистки, на наступній стадії LCMS (API-ES) m/z (%) 221,0 (100%, $\text{M}^+\text{+H}$).

(S)-2-(1-Гідрокси-3-фенілпропан-2-іл)ізоіндолін-1,3-діон

Ізобензофуран-13-діон (4,40г, 29,76ммоль) і (3)-2-аміно-3-фенілпропан-1-ол (4,50г, 29,76ммоль) помістили в 20мл пробірку з мікрохвильовим нагрівачем разом із 10мл діоксану. Пробірку з мікрохвильовим нагрівачем гріли при температурі 150°C протягом 33 хвилин у синтезаторі Сміта (Smith). По завершенні реакції діоксан видалили шляхом випарювання, а залишок перепустили з DCM через шар силікагелю. Отриманий у результаті продукт (7,50г, 89%) використовували на

наступній стадії. LCMS (API-ES) m/z (%) 282,2(100%, $\text{M}^+\text{+H}$).

(S)-N-(5-Бромтіазол-2-іл)-N-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-3-фенілпропіл)ацетамід

N-(5-Бромтіазол-2-іл)-ацетамід (442,0мг, 2,0ммоль), (S)-2-(1-гідрокси-3-фенілпропан-2-іл)ізоіндолін-1,3-діон (281,0мг, 1,0ммоль), трифенілфосфін (303,0мг, 1,5ммоль) і THF (15,0мл) помістили в 100мл круглодонну колбу. Утворена в результаті реакційна суміш мала форму суспензії. Колбу занурили у водяну баню з льодом. Після перемішування впродовж 15 хвилин в атмосфері азоту у колбу за допомогою шприца повільно додали розчин DIAD (421,5мг, 1,5ммоль) у 3,0мл THF. По завершенні цього додавання реакційна суміш прийняла форму світлого розчину. За 10 хвилин реакційну суміш видобули із водяної бані з льодом і перемішували при кімнатній температурі впродовж 16год. THF видалили шляхом випарювання, а залишок розбавили 40мл насиченого розчину бікарбонату натрію та екстрагували дихлорметаном (75мл \times 2). Після цього залишок очистили на силікагель-хроматографічній колонці з елюентом із суміші гексан-EtOAc (7:3), отримавши цільову сполуку (S)-N-(5-бромтіазол-2-іл)-N-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-3-фенілпропіл)ацетамід у вигляді твердої речовини білого кольору (20мг, вихід 17%). LCMS (API-ES) m/z (%) 484,0 (100%, $\text{M}^+\text{+H}$).

3-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-індазол

5-Бром-3-метил-1H-індазол (13,24г, 62,75ммоль), біс-(пінаколат)дифосфор (16,74г, 65,89ммоль), ацетат калію (18,5г, 188,25ммоль) і 240мл безводного DMSO помістили у 500мл круглодонну колбу. Після знегажування утвореної таким чином реакційної суміші азотом протягом 15 хвилин до колби додали 1,1-[біс-(дифенілфосфін)фероцен]-дихлорпаладій(II) (2,56г, 3,4ммоль). Далі реакційну суміш нагріли до 86°C в атмосфері азоту. Після перемішування впродовж 20год. реакційну суміш чорного кольору охолодили до кімнатної температури і повільно вилили в 1,2л діетилового етеру. У цьому стані суміш перенесли до 2л сепараторної лійки, і ниж-

ній її шар видалили. Верхній шар суміші промили 1,0М сульфату магнію (500мл×2) і сольовим розчином, просушили над сульфатом натрію і концентрували до сухого стану. Після цього залишок очистили на силікагель-хроматографічній колонці з елюентом із суміші гексан-EtOAc (4:1), отримавши цільову сполуку, 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-індазол (10,0г, 61,7%) у вигляді безколірної твердої речовини. LCMS (API-ES) m/z (%); 259,2 (100%, M⁺+H).

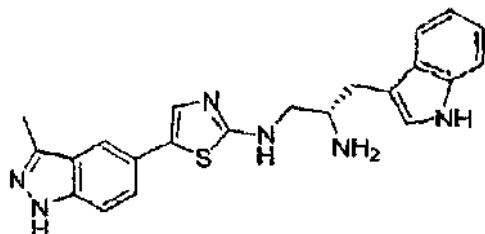
N-((S)-2-Аміно-3-фенілпропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін

До розчину 1,0мл діоксану, 0,5мл дистильованої води і карбонату натрію (35,0мг, 0,33ммоль) у 5мл пробірці з мікрохвильовим нагрівачем додали 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-індазол (32,0мг, 0,124ммоль) і (S)-N-(5-бромтіазол-2-іл)-N-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-3-фенілпропіл)ацетамід (40,0мг, 0,0826ммоль). Утворену таким чином реакційну суміш знегазили барботуванням її азотом у пробірці з мікрохвильовим нагрівачем упродовж 30 секунд. Після цього до пробірки додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (10,0мг, 0,0083ммоль), і цю суміш гріли при температурі 150°C у мікрохвильовому синтезаторі Сміта (Smith). Після витримання під нагрівом протягом 25 хвилин реакційну суміш профільтрували через шар целіту і промили MeOH. Фільтрат видалили шляхом випарювання, а залишок розбавили 1,5мл MeOH, 1,5мл води і 1,5мл гідразину. Утворену таким чином суміш перенесли до 5мл пробірки з мікрохвильовим нагрівачем і гріли в ній при температурі 150°C. Після витримання під нагрівом протягом 33 хвилин до реакційної суміші додали силікагель (10,0г), і суміш концентрували до сухого стану.

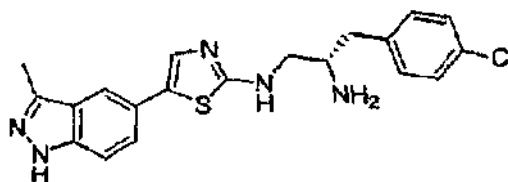
Тверду речовину, що залишилася, помістили безпосередньо на колонку з силікагелем і провели її хроматографічну очистку з елюентом із суміші DCM:MeOH (97:3), отримавши цільову сполуку, N-((3)-2-аміно-3-фенілпропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін, у вигляді безколірної твердої речовини (8,0мг, 26,6%). HRMS (M+H): розрахунок 364,5904, вимірювання 364,5915.

Приклади 2, 3. Сполуки Прикладів 2 і 3 синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1.

Сполука Прикладу 2, N-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін: HRMS (M+H): розрахунок 403,6994, вимірювання 403,6939.

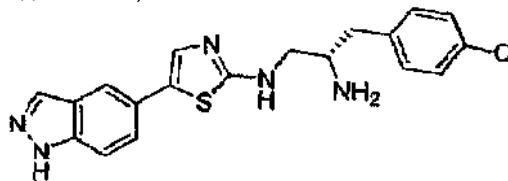


Сполука Прикладу 3, N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін: HRMS (M+H): розрахунок 398,2007, вимірювання 398,1981.



Приклад 4.

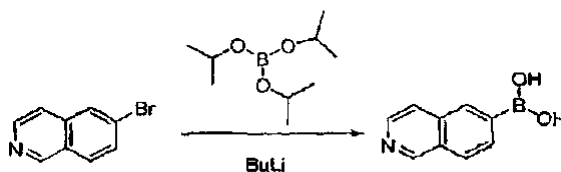
N-((S)-2-Аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін



Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1, з'єднуючи 5-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-індазол з відповідним тіазолборомідом. HRMS (M+H): Розрахунок 384,0449, вимірювання 384,0449.

Приклади 5, 6. Сполуки Прикладів 5 і 6 синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1, шляхом з'єднання ізохінолін-6-ілборонової кислоти з відповідним амініотіазолборомідом. Ізохінолін-6-ілборонову кислоту було приготовано так, як показано на Схемі 2

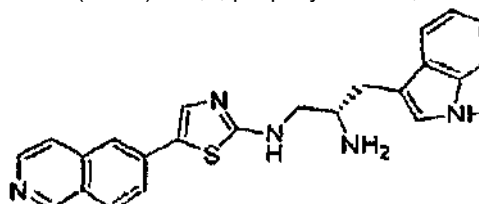
Схема 2



Ізохінолін-6-ілборонова кислота

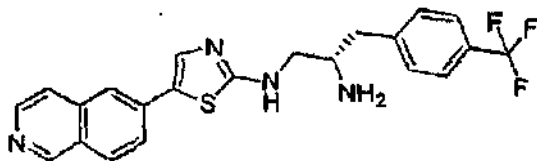
До висушеної на пум'ї 100мл круглодонної колби помістили 10мл THF, триізопропілборат (1г, 5,8ммоль) і 6-бромізохінолін (1г, 4,8ммоль). Утворену таким чином суміш охолодили до -78°C і до неї по краплях протягом приблизно 1 години додавали бутіллітій (3,6мл, 5,8ммоль). Суміш перемішували впродовж 0,5год. при температурі -78°C, а потім відігріли до -20°C. До реакційної суміші додали 5,0мл 2,0н. розчину HCl і після цього її концентрували під зниженим тиском у роторному випарнику до утворення осаду. Осад профільтрували, отримавши тверду сіль (0,6г) HCl ізохінолін-6-ілборонової кислоти. Цей продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. LCMS (API-ES) m/z (%); 174(100%, M⁺+H).

Сполука Прикладу 5, N-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл) тіазол-2-амін: LCMS (M+H⁺) 400,2, розрахунок: 400, 5.



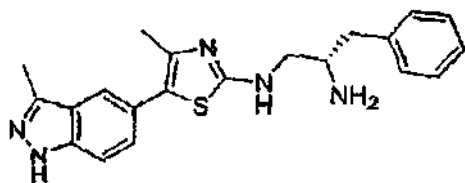
Сполука Прикладу 6, N-((3)-2-аміно-3-(4-трифтометил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-

іл)тіазол-2-амін: HRMS ($M+H^+$): розрахунок 429,3553, вимірювання 429,3594.



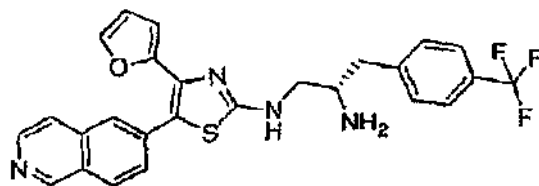
Приклади 7-10. Сполуки Прикладів 7-10 синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1, за допомогою реакції з'єднання відповідного бромтіазолового проміжного продукту з бороною кислотою або її естерами. Ці 4 заміщені 2-амінотіазоли були приготовані шляхом приведення у взаємодію 2-бром-кетонів з тіосечовиною так, як показано на Схемі 3.

Сполука Прикладу 7. N-((S)-2-Аміно-3-фенілпропіл)-4-метил-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін: HRMS ($M+H$): розрахунок 378,7469, вимірювання 378,7453,

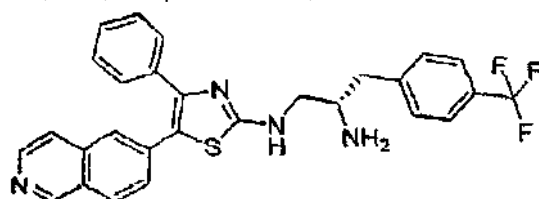


Сполука Прикладу 8. N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(фуран-2-іл)-5-

(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: HRMS ($M+H$): розрахунок 495,4609, вимірювання 495,4677.

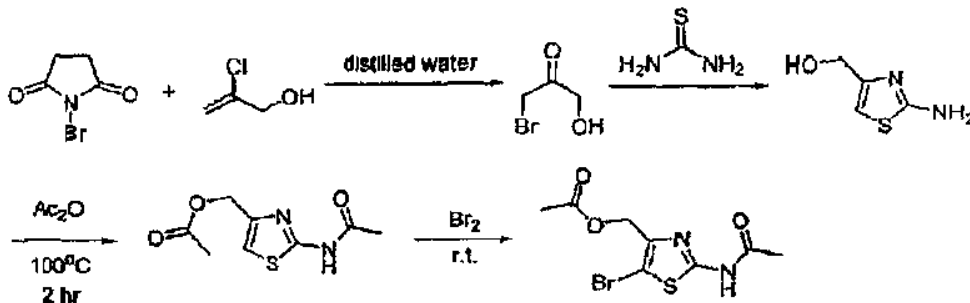


Сполука Прикладу 9. N-((3)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-фенілтіазол-2-амін: HRMS ($M+H$): розрахунок 505,6683, вимірювання 505,6754.



Приклади 10-12. Сполуки Прикладів 10-12 синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1, за допомогою реакції з'єднання відповідного бромтіазолового проміжного продукту з бороною кислотою або її естерами. Проміжний 4-гідроксиметил-2-амінотіазол був приготований так, як показано на Схемі 3.

Схема 3



Distilled water: Дистильована вода

1-Бром-3-гідроксипропан-2-он:

2-Хлорпроп-2-ен-1-ол (75г, 811ммоль) і 100мл дистильованої води помістили у 2л круглодонну колбу. До нього однією порцією, разом з більшою кількістю дистильованої води, додали 1-бромпіролідін-2,5-діон (69мл, 811ммоль). Загальний об'єм використаної при цьому дистильованої води складав 800мл. Реакція завершилася після перемішування при температурі 20°C упродовж двох годин. Реакційну суміш екстрагували етером, один раз промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника отриманий сирий продукт мав форму масла. Цей продукт використовувався безпосередньо на наступній стадії.

(2-Амінотіазол-4-іл)метанол

До 1л круглодонної колби, в котрій містилося 400мл EtOH помістили 1-бром-3-гідроксипропан-2-он (60г, 392ммоль) і тіосечовину (34г, 451ммоль).

Утворену таким чином суміш прокип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 90 хвилин. Після цього суміш охолодили і концентрували під зниженим тиском. У результаті утворився осад. Після фільтрації цей продукт, який мав форму твердої речовини (40г, вихід 80%), тричі промили гексаном і використовували безпосередньо, без додаткової очистки, на наступній стадії. LCMS (API-ES) m/z (%) 131,2 (100%, M^+H).

(2-Ацетамідотіазол-4-іл)метилацетат

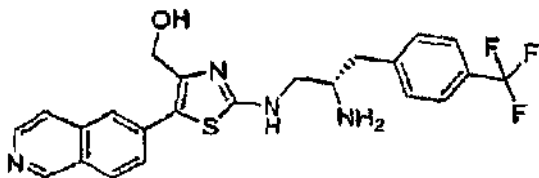
2-Амінотіазол-4-іл-метанол (17г, 131ммоль) та оцтовий ангідрид (927г, 261ммоль) змішали в 100мл діоксану у 500мл круглодонній колбі. Приготовану таким чином суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 1 години. Після випарювання розчинника до колби додали 300мл насиченого бікарбонату натрію. Суміш двічі екстрагували 200мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином and просушили над сульфа-

том натрію. Після випарювання розчинника залишок, що утворився, промили гексаном і етером, тричі кожним. У результаті отримали 10г (2-ацетамідо-5-бромтіазол-4-іл)метилацетату (вихід 30%). LCMS (API-ES) m/z (%) 215,2000%, $H^+ + H$.

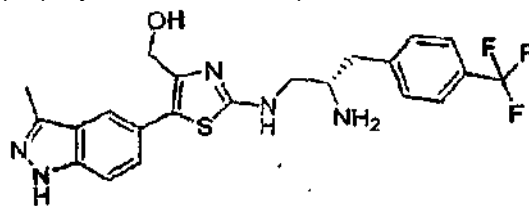
(2-Ацетамід-5-бромтіазол-4-іл)метилацетат

(2-Ацетамідотіазол-4-іл)метилацетат (9,00г, 42ммоль) розчинили в 30мл АсОН. До суміші (2-ацетамідотіазол-4-іл)метилацетату і АсОН по краплях додали суміш Br_2 (9,0г, 56,7ммоль) у 20мл АсОН. Реакція завершилася за 10 хвилин. Після додавання до реакційної суміші 200мл дистильованої води суміш екстрагували EtOAc-ацетатом. Органічний шар кілька разів промили водою і насиченим розчином бікарбонату натрію. Після цього органічний шар промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Розчинник випарили і в результаті отримали цільовий продукт у вигляді твердої речовини жовтого кольору (10г, вихід 80%). LCMS (API-ES) m/z (%) 293,2 (100%, $M^+ + H$).

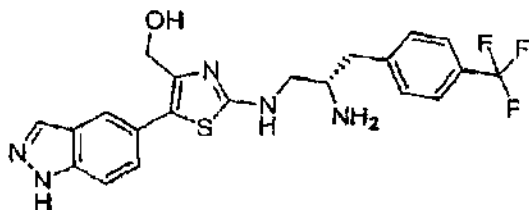
Сполука Прикладу 10, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)метанол. HRMS ($M+H$): розрахунок 459,4609, вимірювання 459,4670.



Сполука Прикладу 11, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-4-іл)метанол. HRMS ($M+H$): розрахунок 462,5699, вимірювання 462,5753.

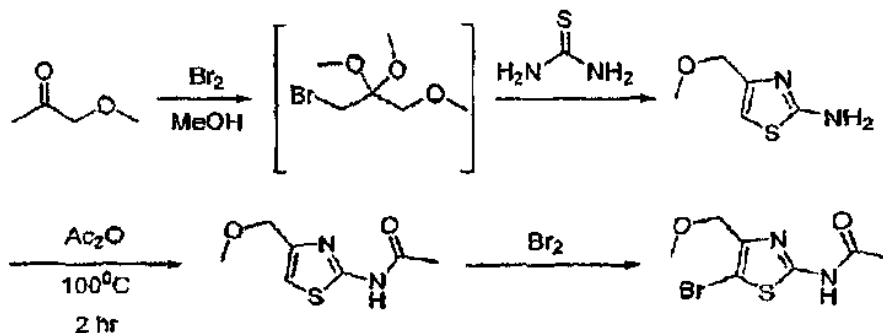


Сполука Прикладу 12, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(1H-індазол-5-іл)тіазол-4-іл)метанол. HRMS ($M+H$): розрахунок 448,4134, вимірювання 448,4205.



Приклади 13-15. Сполуки Прикладів 13-15 синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1, використовуючи реакцію з'єднання відповідного бромтіазолового проміжного продукту з бороновою кислотою або її естерами. Проміжний 4-метоксилметил-2-амінотіазол був приготований так, як показано на Схемі 4.

Схема 4



4-(Метоксиметил)тіазол-2-амін:

1-Метоксипропан-2-он (40г, 454ммоль) розчинили в 300мл безводного MeOH і 1л круглодонній колбі. Колбу із сумішшю охолодили у водяній бані з льодом. До суміші по краплях через додавальну лійку добавили Br_2 (73г, 454ммоль). Після цього до суміші добавили ще 50мл MeOH. Після перемішування впродовж 20 хвилин водяну баню з льодом видалили, і реакційну суміш перемішували доти, поки суміш не втратила свій коричневий колір. Далі до колби додали тіосечовину (34,6г, 454ммоль), і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 2год. Після цього суміш охолодили, і розчинник випарили. До реакційної колби додали насичений розчин бікарбонату натрію. Оброблену таким чином суміш екстрагували двічі EtOAc-ацетатом, а об'єднані органічні ша-

ри промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника отримали сирий 4-(метоксиметил)тіазол-2-аміновий продукт. LCMS (API-ES) m/z (%) 145,2 (100%, $M^+ + H$).

N-(4-(Метоксиметил)тіазол-2-іл)ацетамід

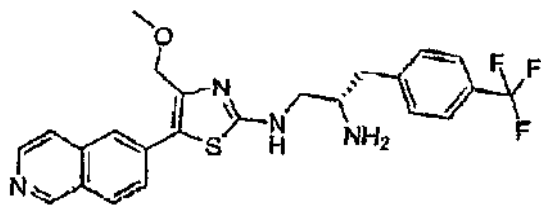
Цю сполуку було одержано за допомогою такого самого процесу, що використовувався у виготовленні (2-ацетамід-5-бромтіазол-4-іл)метилацетату.

N-(5-Бром-4-(метоксиметил)тіазол-2-іл)ацетамід

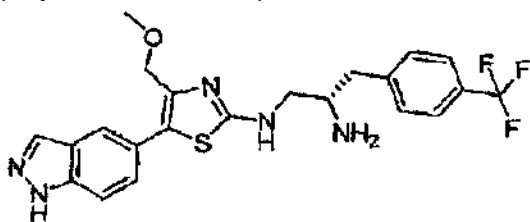
Цю сполуку було одержано за допомогою такого самого процесу, що використовувався у виготовленні (2-ацетамід-5-бромтіазол-4-іл)метилацетату.

Сполука Прикладу 13, N-(S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-

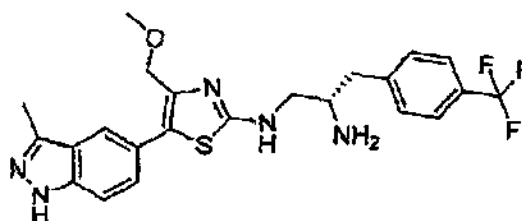
(метоксиметил)тіазол-2-амін. HRMS (M+H): розрахунок 473,6174, вимірювання 473,6147.



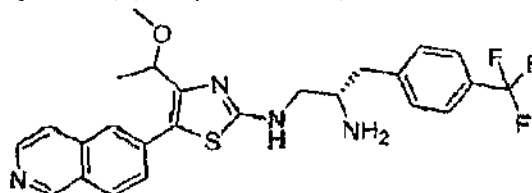
Сполука Прикладу 14, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)-4-(метоксиметил)тіазол-2-амін. HRMS (M+H): розрахунок 462,5699, вимірювання 462,5711.



Сполука Прикладу 15, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін. HRMS (M+H): розрахунок 476,7264, вимірювання 476,7384.

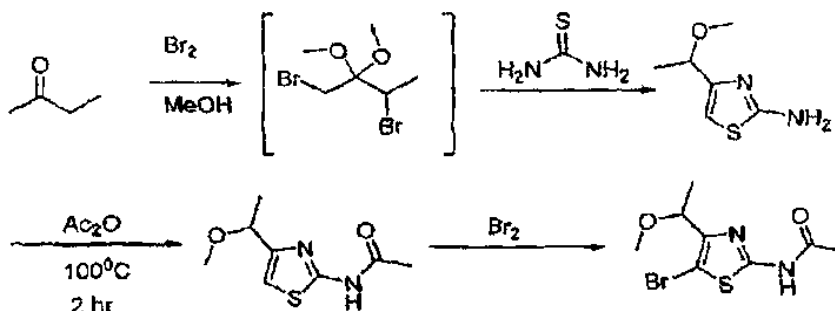


Сполука Прикладу 16, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(1-метоксіетил)тіазол-2-амін. LCMS (M+H): розрахунок 486,7, вимірювання 486,20.



Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1 за допомогою реакції з'єднання відповідного бромтіазолового проміжного продукту з бороновою кислотою або її естерами. Проміжний 4-(1-метоксіетил)-2-амінотіазол був приготований так, як показано на Схемі 5.

Схема 5



4-(1-Метоксіетил)тіазол-2-амін

До 1л круглодонної колби помістили бутан-2-он (20г, 277ммоль) і 200мл MeOH. Для ініціації реакції до колби додали невелику кількість Br₂ (5мл). Почалася реакція, і суміш перемішували при температурі 20°C доти, поки не зник її жовтогарячий колір. Після цього реакційну колбу занурили у водяну баню з льодом і до колби через лійку повільно додали Br₂. Загальна кількість доданого Br₂ складала від 6 до 8г (554ммоль). Далі до реакційної колби порціями додали тіосечовину (21г, 278ммоль). Після цього додавання реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 2 годин. Після випарювання розчинника залишок, що утворився, змішали з насиченим розчином бікарбонату натрію. Оброблену таким чином суміш екстрагували EtOAc-ацетатом, а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Отриманий у результаті продукт, 4-(1-метоксіетил)-тіазол-2-амін (22г, вихід 50%) використовували на наступній стадії без додаткової очистки. LCMS (API-ES) m/z (%) 159,2, (100%, M⁺+H).

N-(4-(1-Метоксіетил)тіазол-2-іл)ацетамід

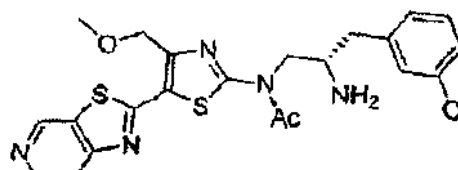
Цю сполуку одержали за допомогою такого самого процесу, що використовувався у виготовленні (2-ацетамідотіазол-4-іл)метилацетату.

N-(5-Бром-4-(1-метоксіетил)тіазол-2-іл)ацетамід

Цю сполуку одержали за допомогою такого самого процесу, що використовувався у виготовленні (2-ацетамід-5-бромтіазол-4-іл)метилацетату.

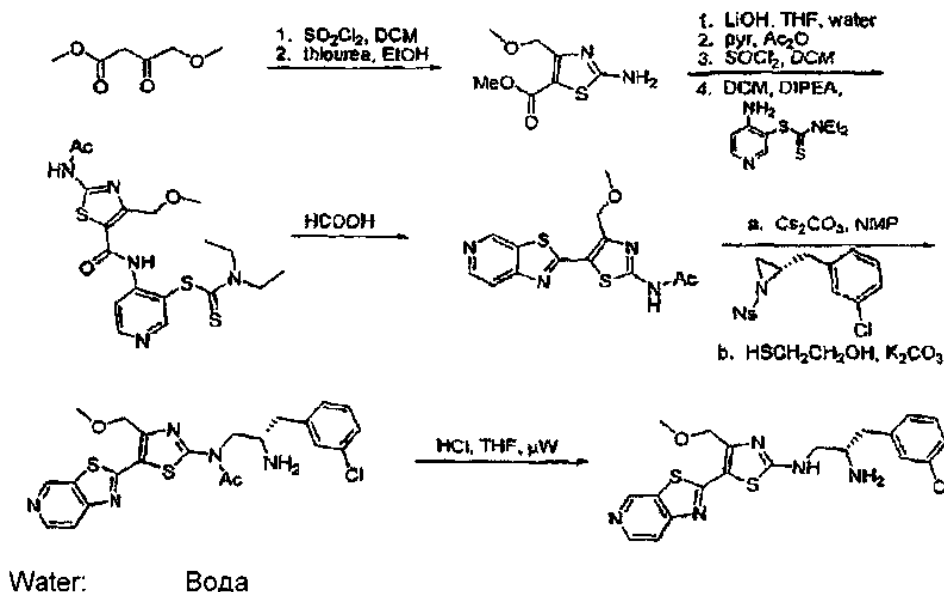
Сполука Прикладу 17,

N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід.



Сполуку Прикладу 17 синтезували за допомогою процесу, показаного на Схемі 6.

Схема 6



Метил 2-аміно-4-(метоксиметил)тіазол-5-карбоксилат

До 100мл круглодонної колби помістили метил-4-метокси-3-оксобутаноат (4,43мл, 34,2ммоль) і DCM (30,00мл). До цієї реакційної суміші по краплях додали сульфурилхлорид (2,91мл, 35,9ммоль), і суміш перемішували упродовж 1 години при температурі 20°C. Розчин відновили до стану масла під зниженим тиском і розчинили в EtOH (50мл). До розчину додали метил 2-хлор-4-метокси-3-оксобутаноат (6,8г, 34ммоль) і тиосечовину (1,9мл, 34ммоль). Підготовану таким чином реакційну перемішували в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником упродовж приблизно 12год. Як тільки LCMS-аналіз показав завершення реакції, розчинник видалили під зниженим тиском. До залишку додали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і утворену тверду речовину відфільтрували та рекристалізували із води з добавками <5мл EtOH. У результаті був одержаний метил-2-аміно-4-(метоксиметил)тіазол-5-карбоксилат у вигляді кристалів жовто-коричневого кольору (4,85г, 68%). LCMS (M+H) 203 розрахунок для C₇H₁₁N₂O₃S 203,2. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ мн. ч. 4,64 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).

4-(2-Ацетамід-4-(метоксиметил)тіазол-5-карбоксамід)піридин-3-ілдіетилкарбамо дитіоат:

Метил-2-аміно-4-(метоксиметил)тіазол-5-карбоксилат (2,0г, 9,9ммоль) і THF (75мл, 925ммоль) помістили до 250мл круглодонної колби. Утворену в результаті суспензію піддавали обробці ультразвуком до набуття нею світлого стану. До освітленої суспензії додали воду (75мл, 9,9ммоль), а потім - гідроксид літію (0,71г, 30ммоль), і цю суміш перемішували при температурі 80°C протягом приблизно 30 хвилин. Після того, як LCMS-аналіз показав звершення реакції, розчинник видалили під зниженим тиском. Зали-

шок, що утворився, розчинили в піридині (75,00мл, 0,9273ммоль). До цього піридинового розчину додали оцтовий ангідрид (1,026мл, 0,01088ммоль), і створену суміш перемішували в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником упродовж приблизно 2год., а саме доти, поки LCMS-аналіз не показав завершення реакції. Далі суміш концентрували під зниженим тиском, отримавши сиру 2-ацетамід-4-(метоксиметил)тіазол-5-карбонову кислоту, яку відібрали в DCM (200мл). Після цього до суміші додали тіонілхлорид (2,64мл, 29,67ммоль), і все це перемішували в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником упродовж приблизно 2год. Моніторинг реакції проводили за допомогою LCMS-спектрометрії (відбирали аліквоти і гасили за допомогою MeOH). Коли реакція завершилася, розчинники видалили під зниженим тиском і сирий продукт, 2-ацетамід-4-(метоксиметил)тіазол-5-карбонілхлорид відібрали в DCM (50,00мл). Додали

DCM-суспензію 4-амінопіридин-3-ілдіетилкарбамо дитіоату (1,9г, 7,9ммоль) і DIPEA (6,9мл, 40ммоль), і приготовану суспензію перемішували протягом приблизно 1 години доти, поки LCMS-аналіз не показав звершення реакції. Кількість розчинника зменшили, а утворене масло перепустили через шар сілікагелю і промили приблизно 700мл 10% MeOH у DCM, одержавши сирий 4-(2-ацетамід-4-(метоксиметил)тіазол-5-карбоксамід)піридин-3-іл діетилкарбамо дитіоат (4,4г, 9,7ммоль., 98% вихід), який використовували на наступній стадії без додаткової очистки. LCMS (M+H) 454 розрахунок для C₁₈H₂₄N₅O₃S₃ 454,6.

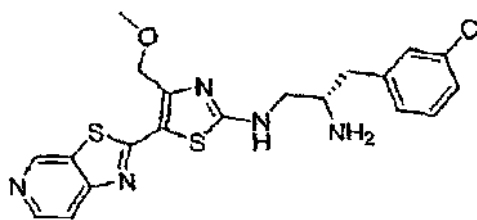
N-(4-(Метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід: До 150мл круглодонної колби помістили сирий 4-(2-ацетамід-4-(метоксиметил)тіазол-5-карбоксамід)піридин-3-ілдіетилкарбамо дитіоат (4,485г, 9,89ммоль) і мурашину кислоту (0,379мл, 9,89ммоль), і утворений розчин перемішували в умовах кип'ятіння зі звор-

тим холодильником упродовж приблизно 24 год. доти, поки LCMS-аналіз не показав звершення реакції. Мурашину кислоту видалили, а реакційну суміш погасили добавлянням до неї 1н. розчину NaOH. Осад не утворилося, і розчин зробили нейтральним добавленням HCl та екстрагували EtOAc (5×75мл), отримавши сирий продукт. Цей органічний розчин адсорбували в заглушку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом від 2% до 10% 2M NH₃-MeOH у DCM, одержавши в результаті N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід (0,446г, 1,39ммоль, 14,% вихід). LCMS (M+H) 321,1 розрахунок для C₁₈H₂₄N₅O₃S₃ 321,39, ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 9,42 (s, 1H), 8,61 (d, J=6,5Гц, 1H), 8,8 (d, J=6,5Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Сполука Прикладу 17, N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід.

До 50мл круглодонної колби помістили N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід (0,120г, 0,375ммоль), Cs₂CO₃ (0,244г, 0,749ммоль) і DMF (0,0289мл, 0,375ммоль). Суміш перемішували при температурі 50°C і до неї по краплях за допомогою додавальної лійки добавили розчин (S)-2-(3-хлорбензил)-1-(4-нітрофенілсульфоніл) азиридину (0,264г, 0,749ммоль) в DMF. Приготовану таким чином реакційну суміш перемішували упродовж 1 години, і наприкінці цього процесу LCMS-аналіз показав дуже малий залишок вихідного матеріалу. До реакційної суміші додали CaCO₃ (0,259г, 1,87ммоль) і 2-меркаптоетанол (0,293г, 3,75ммоль), і все це знову перемішували упродовж приблизно 1 години при 25°C. Колір суміші поступово змінився від темного червоно-коричневого до більш світлого жовтогарячого, а LCMS-аналіз при цьому показав, що нозильна група була видалена. Більшу частину DMF видалили під зниженим тиском, а залишок екстрагували EtOAc-ацетатом і промили насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар просушили над сульфатом натрію, профільтрували, помістили на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню, використовуючи попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (12г) з градієнтним елюентом від 2% до 10% 2M NH₃-MeOH у DCM. У результаті одержали напівчистий N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід (0,111г, 0,227ммоль, 60,7% вихід). Цей сирий матеріал використовували далі без додаткової очистки, але певну його частину очистили методом HPLC-хроматографії з оберненою фазою, отримавши чисту сполуку, N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід. LCMS (M+H) 487,8, розрахунок для C₂₂H₂₃ClN₅O₂S₂ 488, ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 9,39 (s, 1H), 8,61 (d, J=6,6Гц, 1H), 8,6 (d, J=6,6Гц, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,45 (dd, J=13,8, 7,8Гц, 1H), 2,91 (dd, J=13,9, 5,8Гц, 1H), 2,76 (dd, J=613,9, 8,7Гц, 1H), 1,85 (s, 3H).

Сполука Прикладу 18, N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін.

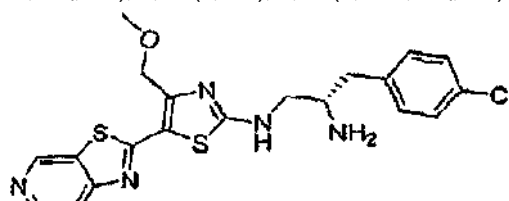


До скляної мікрохвильової реакційної посудини помістили N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід (0,090г, 0,8ммоль), THF (2,0мл, 24ммоль) і 5н. розчин HCl (2,0мл, 10,0ммоль). Реакційну суміш перемішали під нагрівом у мікрохвильовому реакторі Сміта (Smith Synthesizer®) (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Швеція) при температурі 150°C протягом 11 хвилин. Після цього розчин зробили основним добавками 10н. NaOH та екстрагували EtOAc. Розчинник видалили, а сполуку очистили за допомогою HPLC-хроматографії з оберненою фазою, отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку (31мг, 38%). LCMS (M+H) 445,7 розрахунок для C₂₀H₂₁ClN₅OS₂ 446,09, ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 9,2 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,7Гц, 1H), 7,83 (d, J=5,7Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 4,70 (dd, J=12,4, 17,4Гц, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,25 (dd, J=3,7, 13,2Гц, 1H), 3,5 (dd, J=9,9, 13,2Гц, 1H), 2,98 (m, 2H).

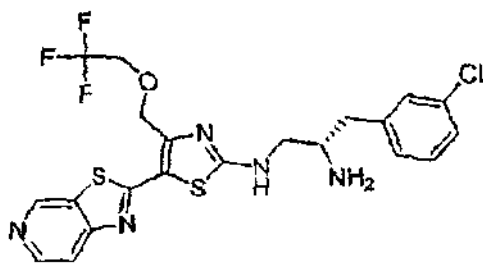
Приклади 19-27. Сполуки Прикладів 19-27 були одержані за допомогою процесу, ілюстрованого на Схемі 6.

Сполука Прикладу 19,

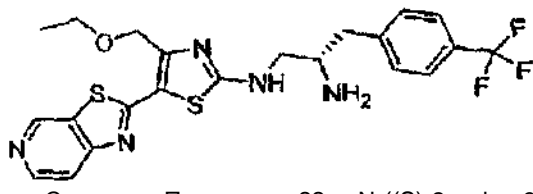
N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 445,7 розрахунок для C₂₀H₂₁ClN₅OS₂ 446,09, ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 9,22 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,6Гц, 1H), 7,98 (d, J=6,6Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,09 (d, J=8,0Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,39 (dd, J=7,5, 15,3Гц, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,77 (d, J=7,3Гц, 2H).



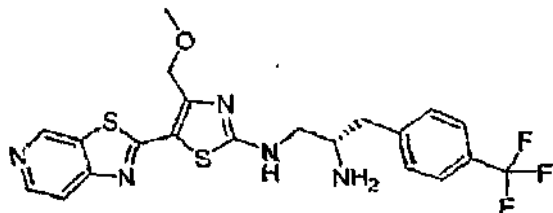
Сполука Прикладу 20, N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)-4-((2,2,2-трифторетокси)метил)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 513,7 розрахунок для C₂₁H₂₀ClF₃N₅OS₂ 514,07, ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 9,09 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,6Гц, 1H), 7,80 (d, J=5,6Гц, 1H), 7,21 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,65 (dd, J=6,9, 13,6Гц, 1H).



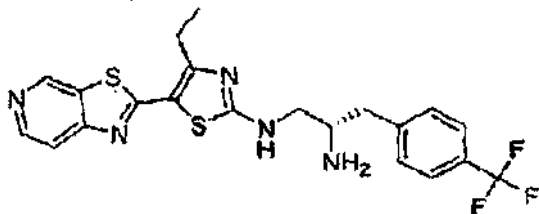
Сполука Прикладу 21, N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-4-(етоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 460,1 розрахунок для $C_{21}H_{23}ClN_5OS_2$ 460,10. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,4 (s, 1H), 8,50 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,70 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,33 (dd, $J=6,9, 16,0$ Гц, 2H), 2,84 (dd, $J=5,6, 13,6$ Гц, 1H), 2,66 (dd, $J=7,1, 13,6$ Гц, 1H), 1,26 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).



Сполука Прикладу 22, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 480,0 розрахунок для $C_{21}H_{21}F_3N_5OS_2$ 480,11. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,3 (s, 1H), 8,50 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,95 (dd, $J=5,3, 13,6$ Гц, 1H), 2,75 (dd, $J=6,8, 13,6$ Гц, 1H).

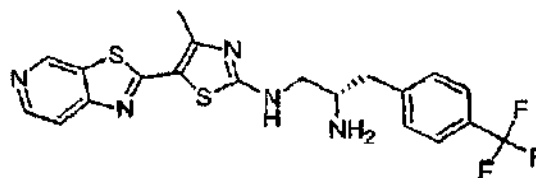


Сполука Прикладу 23, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-етил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 464,0 розрахунок для $C_{21}H_{21}F_3N_5S_2$ 464,12. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,08 (s, 1H), 8,48 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,01 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,93 (dd, $J=5,1, 13,3$ Гц, 1H), 2,76 (dd, $J=6,9, 13,3$ Гц, 1H), 1,33 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

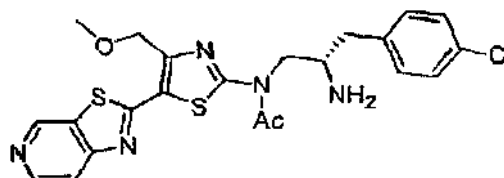


Сполука Прикладу 24, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-метил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 450,0 розрахунок для $C_{20}H_{19}F_3N_5S_2$ 450,10.

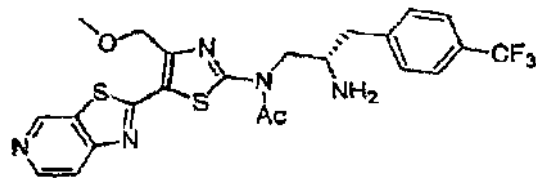
1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,07 (s, 1H), 8,46 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,94 (dd, $J=5,1, 13,5$ Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=7,2, 13,5$ Гц, 1H), 2,58 (s, 3H).



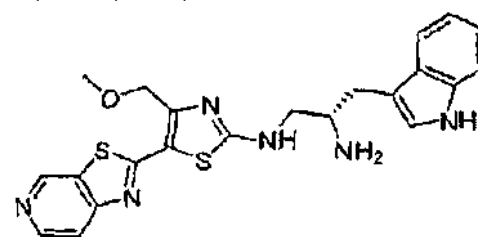
Сполука Прикладу 25, N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід: LCMS (M+H) 487,8 розрахунок для $C_{22}H_{23}ClN_5O_2S_2$ 488,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,39 (s, 1H), 8,61 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,45 (dd, $J=13,8, 7,8$ Гц, 1H), 2,90 (dd, $J=13,9, 5,9$ Гц, 1H), 2,75 (dd, $J=13,8, 8,7$ Гц, 1H), 1,85 (s, 3H).



Сполука Прикладу 26, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід: LCMS (M+H) 521,8 розрахунок для $C_{23}H_{23}F_3N_5O_2S_2$ 522,12. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,34 (s, 1H), 8,59 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,0 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,01 (dd, $J=13,4, 5,0$ Гц, 1H), 2,85 (dd, $J=13,4, 8,9$ Гц, 1H), 1,84 (s, 3H).



Сполука Прикладу 27, N-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 451,1 розрахунок для $C_{22}H_{23}N_6OS_2$ 451,14. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,42 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,16 (m, 3H).

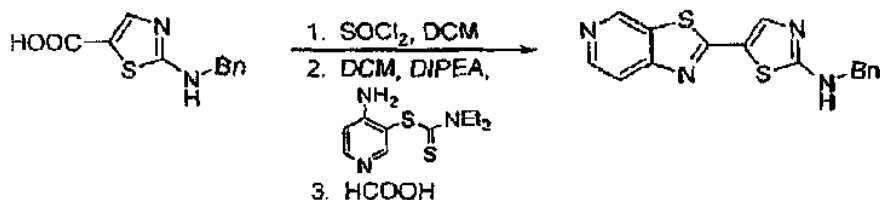


Приклади 28-30. Сполуки Прикладів 28-30 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічно-

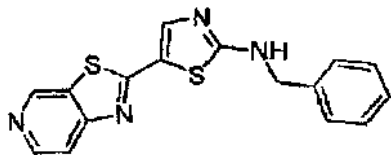
го показаному на Схемі 6, але у вихідних матеріалах при цьому використовувалася легкодоступна

2-(бензиламіно)тіазол-5-карбонова кислота, як показано на Схемі 7.

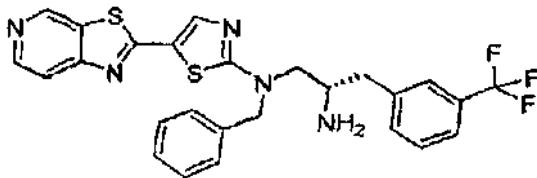
Схема 7



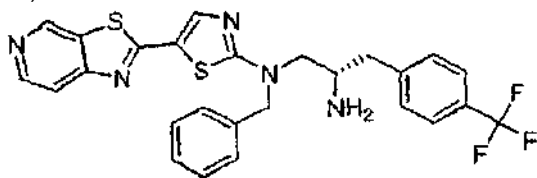
Сполука Прикладу 28, N-бензил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 325,0 розрахунок для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{S}_2$ 325,06. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ млн. ч. 8,85 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,5Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J=5,5Гц, 1H), 7,15 (m, 5H), 4,40 (s, 2H).



Сполука Прикладу 29, N-((S)-2-аміно-3-(3-(трифторметил)феніл)пропіл)-N-бензил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 526,1 розрахунок для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}_2$ 526,13. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,32 (s, 1H), 8,62 (d, J=6,4Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, J=6,4Гц, 1H), 7,57 (m, 5H), 7,32 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,12 (dd, J=8,5, 14,8Гц, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (dd, J=3,9, 14,8Гц, 1H), 3,08 (m, 2H).

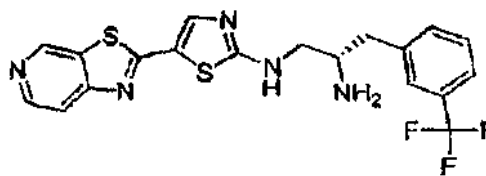


Сполука Прикладу 30, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-N-бензил-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 526,1 розрахунок для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}_2$ 526,13. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,45 (s, 1H), 8,68 (d, J=6,6Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J=6,6Гц, 1H), 7,65 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,43 (d, J=57,9Гц, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,9 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,16 (dd, J=8,9, 14,9Гц, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73 (dd, J=3,9, 14,9Гц, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,03 (dd, J=8,5, 14,1Гц, 1H).

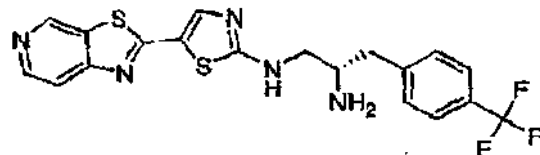


Приклади 31, 32. Сполуки Прикладів 31 і 32 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 6, але у вихідних матеріалах для одержання проміжного N-(5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетаміду використовувався легкодоступний метил 2-амінотіазол-5-карбоксилат.

Сполука Прикладу 31, N-((S)-2-аміно-3-(3-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 436,0 розрахунок для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}_2$ 436,09. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,08 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,6Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, J=5,6Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 3,94 (dd, J=5,1, 13,9Гц, 1H), 3,73 (dd, J=8,0, 13,9Гц, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,98 (d, J=11,4Гц, 1H), 2,73 (dd, J=8,3, 13,7Гц, 1H).

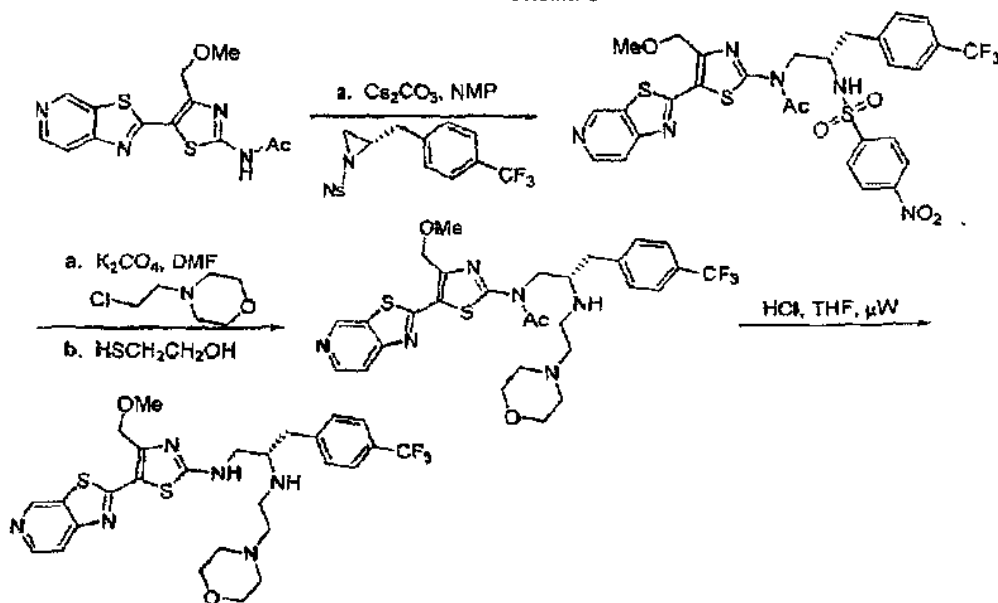


Сполука Прикладу 32, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 436,0 розрахунок для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}_2$ 436,09. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,06 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,6Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, J=5,6Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,9Гц, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,95 (dd, J=4,6, 13,5Гц, 1H), 2,73 (dd, J=6,9, 13,5Гц, 1H).

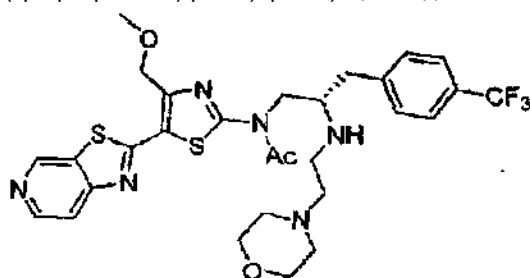


Приклади 33, 34. Сполуки Прикладів 33-34 були синтезовані відповідно до процесу, показаного на Схемі 8, де вихідним матеріалом служив N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)ацетамід, який був приготований так, як показано на Схемі 6.

Схема 8



Сполука Прикладу 33, N-(4-(метоксиметил)-5-(тиазол[5,4-с]піридин-2-іл)тиазол-2-іл)-N-((S)-2-(2-морфолінетиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетамід:



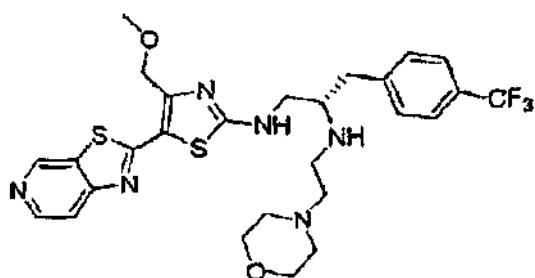
N-(4-(метоксиметил)-5-(тиазол[5,4-с]піридин-2-іл)тиазол-2-іл)-N-((S)-2-(4-нітрофенілсульфонамід)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетамід

До 50мл круглодонної колби помістили N-(4-(метоксиметил)-5-(тиазол[5,4-с]піридин-2-іл)тиазол-2-іл)ацетамід (0,300г, 0,936ммоль), Cs_2CO_3 (0,610г, 1,87ммоль) і DMF (0,0721мл, 0,936ммоль). Утворений таким чином розчин нагріли до 50°C. До цього розчину по краплях додали розчин (S)-2-(4-(трифторметил)бензил)-1-(4-нітрофенілсульфоніл)азидину (0,724г, 1,87ммоль) у DMF і проводили моніторинг утворення реакційної суміші методом LCMS-спектрометрії. Приблизно за 30 хвилин розчинник видалили, а залишок відібрали в EtOAc і промили насиченим розчином бікарбонату натрію. Продукт просушили над сульфатом натрію, профільтрували і помістили на вставку із силікагелю. Після хроматографії цього матеріалу через упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом від 1% до 10% 2M NH_3 -MeOH у DCM, одержали потрібний N-(4-(метоксиметил)-5-(тиазол[5,4-с]піридин-2-іл)тиазол-2-іл)-N-((S)-2-(4-нітрофенілсульфонамід)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетамід (0,290г, 0,410ммоль, 43,8% вихід). LCMS (M+H) 707 обчислений для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}_3$ 707,1.

N-(4-(Метоксиметил)-5-(тиазол[5,4-с]піридин-2-іл)тиазол-2-іл)-N-((S)-2-(2-морфолінетиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетамід.

До 100мл круглодонної колби помістили N-(4-(метоксиметил)-5-(тиазол[5,4-с]піридин-2-іл)тиазол-2-іл)-N-((S)-2-(4-нітрофенілсульфонамід)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетамід (0,090г, 0,3ммоль), n-(2-хлоретил)морфолінгідрохлорид (0,026г, 0,4ммоль), K_2CO_3 (0,070г, 0,51ммоль) і DMF (0,0098мл, 0,3ммоль). Утворений таким чином розчин перемішували при температурі 80°C протягом 12год. Коли LCMS-аналіз показав утворення цільового продукту, добавили додаткову кількість K_2CO_3 (0,070г, 0,51ммоль) і 2-меркаптоетанолу, і приготувану реакційну суміш перемішували приблизно 30 хвилин для видалення нозильної групи. Розчин відновили до стану масла під зниженим тиском, а залишок поділили між EtOAc і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промили насиченим розчином бікарбонату натрію, просушили над сульфатом натрію і профільтрували. Сирий продукт адсорбували у силікагелюну вставку і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (12г) з градієнтним елюентом від 1% до 10% 2M NH_3 -MeOH у DCM, одержавши в результаті N-(4-(метоксиметил)-5-(тиазол[5,4-с]піридин-2-іл)тиазол-2-іл)-N-((S)-2-(2-морфолінетиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетамід (0,013г, 0,017ммоль, 14% вихід). LCMS (M+H) 635,2 розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 635,21. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ м.ч. 9,21 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,7Гц, 1H), 7,98 (d, J=6,7Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,0Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,53 (m, 7H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (m, 5H), 1,62 (s, 3H).

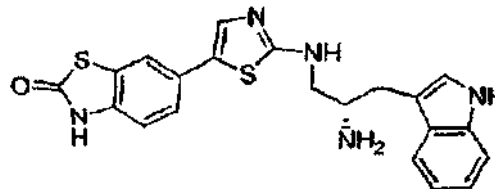
Сполука Прикладу 34, N-(4-(метоксиметил)-N-((S)-2-(2-морфолінетиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(тиазол[5,4-с]піридин-2-іл)тиазол-2-амін:



До скляної мікрохвильової реакційної посудини помістили N-(4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)-N-((S)-2-(2-морфолінетиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетамід (0,111г, 0,2ммоль), THF (2,0мл, 24ммоль) і HCl (2,0мл, 10ммоль). Реакційну суміш перемішували в умовах нагріву у мікрохвильовому реакторі Сміта (Smith Synthesizer®) (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Швеція) при температурі 150°C протягом 12 хвилин. Після цього суміш зробили основною добавками NaOH, екстрагували EtOAc-ацетатом, а органічну фазу адсорбували на силікагельну вставку і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (4г) з градієнтним елюентом від 1% до 10% 2M NH₃MeOH у DCM, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку, 4-(метоксиметил)-N-((S)-2-(2-морфолінетиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін (0,008г, 8% вихід) LCMS (M+H) 593,2 розрахунок для C₂₇H₃₂F₃N₆O₃S₂ 593,20 ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 9,13 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,7Гц, 1H), 7,83 (d, J=5,7Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,1Гц, 1H) 4,69 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,47 (m, 6H), 3,4 (m, 1H), 2,95 (dd,

J=6,0, 13,6Гц, 1H), 2,84 (dd, J=7,9, 13,6Гц, 1H), 2,77 (dd, J=5,8, 11,9Гц, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (s, 4H).

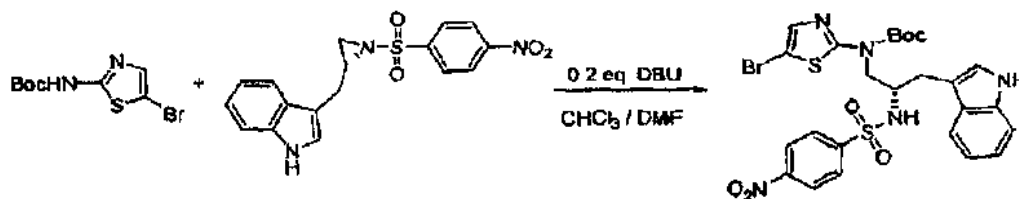
Сполука Прикладу 35, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]тіазол-2(3H)-он:



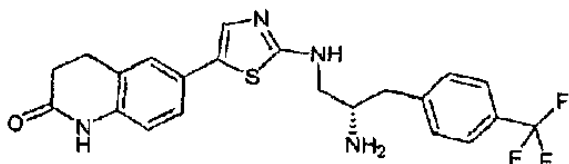
Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1 із застосуванням реакції зв'язування (S)-трет-бутил-3-(1H-індол-3-іл)-2-(4-нітрофенілсульфонамід)пропіл(5-бромтіазол-2-іл)карбамату з продажною 2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-ілбороновою кислотою при наявності PdCl₂(PPh₃)₂ каталізатора замість тетракіс(трифенілфосфін)паладію MS m/z: 422 (M+1) ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 3,11-3,20 (m, 2H), 3,57 (d, J=7,04Гц, 2H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,52 (d, J=1,56Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,82Гц, 1H).

(S)-трет-Бутил-3-(1H-індол-3-іл)-2-(4-нітрофенілсульфонамід)пропіл(5-бромтіазол-2-іл)карбамат був приготований так, як показано на Схемі 9. Завершальна стадія позбавлення захисту проводилася в умовах, подібних аналогічній стадії процесу на Схемі 6 і таких, як описано у Прикладі 17.

Схема 9



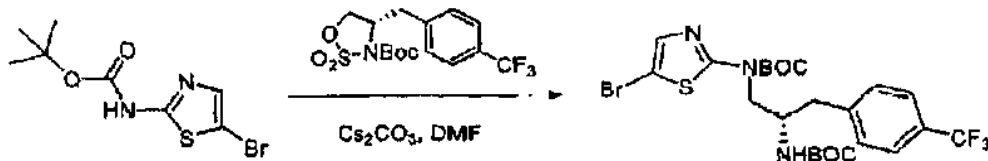
Сполука Прикладу 36, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3,4-дигідрохінолін-2(1H)-он:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1, із застосуванням реакції зв'язування (S)-трет-бутил 1-(N-(5-бромтіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-

(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамату, показаного на Схемі 10, з 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідрохінолін-2(1H)-оном, який був приготований із продажного 6-бром-3,4-дигідрохінолін-2(1H)-ону відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1. MS m/z: 447 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ мн. ч. 2,55-2,60 (m, 2H), 2,97 (t, J=7,63Гц, 2H), 3,09 (dd, J=14,97, 7,34Гц, 2H), 3,52 (d, J=6,85Гц, 1H), 3,62 (d, J=3,72Гц, 1H), 3,70 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,23 - 7,34 (m, 3H), 7,53 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,02Гц, 2H).

Схема 10

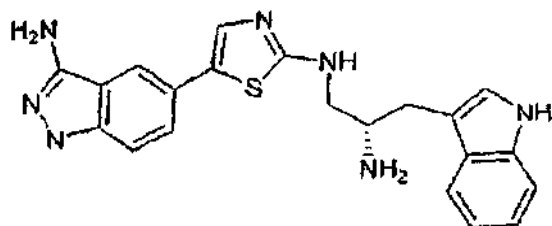


(S)-трет-Бутил-1-(N-(5-бромтіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат:

До розчину трет-бутил-5-бромтіазол-2-ілкарбамату (2,4г, 8,6ммоль) у 90мл DMF додали Cs_2CO_3 (5,6г, 17ммоль). Суміш нагріли до 50°C , і до неї повільно додали циклічний сульфамідат (3,9г, 10ммоль) у 25мл диметилформаміду. Циклічний сульфамідат був приготований так, як описано в роботі (Posakony J. in JOC 2002, 675164-5169). За 1 годину реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок відібрали у 70мл EtOAc і до нього додали 70мл 1М водного розчину HCl. Суміш перемішували впродовж 1 години, а потім перенесли у ділільну ліжку. Далі суміш розділили, і водну її частину двічі екстрагували 75мл EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промили 50мл сольового розчину і просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском з наступним розділенням за допомогою силікагель-колонкової хроматографії з елюванням від 1% до 20% EtOAc у гексанах отримали зазначену в заголовку сполуку (4,7г, 94% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS m/z: 582 (M+1).

Приклади 37-40. Сполуки Прикладів 37-40 синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1, із застосуванням реакції зв'язування між відповідним бромтіазоловим проміжним продуктом, описаним у Прикладі 35 або Прикладі 36, і відповідними бороновими кислотами або їхніми естерами.

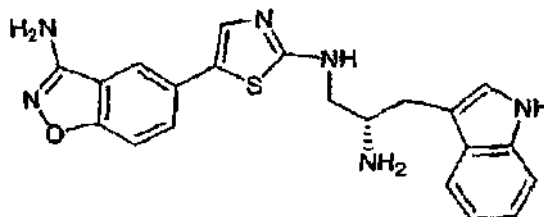
Сполука Прикладу 37, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-амін:



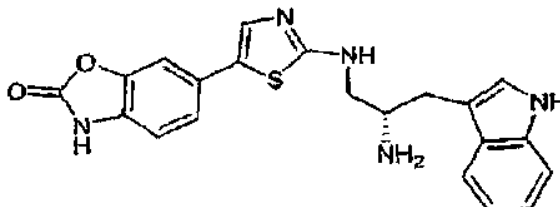
Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1. MS m/z: 404 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 3,12-3,10 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (d, J=1,96Гц, 3H), 7,58 (d, J=17,2, 1H), 7,60 (d, J=16,4, 1H), 7,86 (s, 1H).

Сполука Прикладу 38, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]ізоксазол-3-амін: MS m/z: 405 (M+1). ^1H

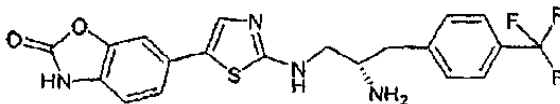
ЯМР(400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 2,82-2,91 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 1H), 3,66-3,72 (10, 1H), 3,77 (t, J=6,55Гц, 1H), 7,06 (t, J=7,53Гц, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,24 (3, 1H), 7,37-7,41 (m, 3H), 7,59 (d, J=7,82Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,80, 1,76Гц, 1H), 7,81 (d, J=1,17Гц, 1H).



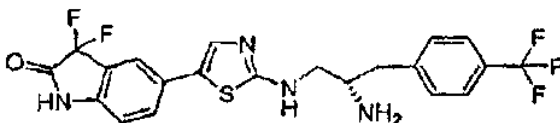
Сполука Прикладу 39, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: MS m/z: 406 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 3,10-3,23 (m, 2H), 3,54 - 3,61 (m, 1H), 3,66-0,71 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,15 (t, J=7,63Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,22, 1,56Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,33-7,41 (m, 31H), 7,59 (d, J=8,02Гц, 1H).



Сполука Прикладу 40, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: MS m/z: 435 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 3,08-3,9 (m, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,87 (dt, J=11,20, 7,02Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,22Гц, 2H).



Сполука Прикладу 41, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3,3-дифторіндолін-2-он:



Зазначена в заголовку сполука була отримана шляхом обробки 5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3,3-дифтор-1-(метоксиметил)інд олін-2-ону 4н. розчином HCl у

діоксани у скляній мікрохвильовій реакційній посудині і витримуванням її під нагрівом у мікрохвильовому реакторі Discover® (CEM, Matthews, NC) при температурі 100°C протягом 5 хвилин для видалення MOM-групи. Реакційну суміш концентрували і безпосередньо очистили методом препаративної HPLC-хроматографії, отримавши в результаті цільову сполуку. MS m/z: 469 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ мн. ч. 3,02-3,12 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,64 (d, J=36,4Гц, 1H), 3,80 (br s, 1H), 6,97 (d, J=8,41Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,52 (d, J=7,83Гц, 3H), 7,65-7,70 (m, 3H).

5-(2-((S)-2-Аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3,3-дифтор-1-(метоксиметил)індолін-2-он синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1, використовуючи реакцію з'єднання відповідного бромтіазолового проміжного продукту, аналогічного описаному у Прикладі 35, і 3,3-дифтор-1-(метоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-ону.

3,3-Дифтор-1-(метоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он був приготований відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1. При цьому використовувався як вихідний матеріал 5-бром-3,3-дифтор-1-(метоксиметил)індолін-2-он. 5-Бром-3,3-дифтор-1-(метоксиметил)індолін-2-он був приготований відповідно до описаного нижче двостадійного процесу.

5-Бром-1-(метоксиметил)індолін-2,3-діон

До 500мл круглодонної колби помістили 5-бромізатин (5,00г, 22,1ммоль), диметилацеталь-формальдегід (111мл, 22,1ммоль) і бортрифторид-діетиловий етерат (16,7мл, 133ммоль). Утворену таким чином суміш гріли при температурі 40°C. Коли TLC-аналіз (1:1 гексан:EtOAc) показав, що вихідний матеріал був повністю витрачений, суміш розбавили EtOAc-ацетатом (100мл) і промили сольовим розчином з водою (60мл), сольовим розчином (60мл) і сольовим розчином з бікарбонатом (60мл). Органічний шар просушили над сульфатом натрію й упарили, одержавши твердий продукт жовтогарячого кольору. Цей продукт під нагрівом відібрали в EtOAc (50мл) і до цієї суміші додали гексан (10мл) поки суміш не стала мутною. Одразу утворився чорний осад, який із суміші видалили, а суміш прокип'ятили зі зворотним холодильником і дали їй відстоятися при кімнатній температурі, а потім при температурі -20°C. Продукт у формі оранжево-червоних кристалів відфільтрували, промили гексаном і вручну відокремили від чорного осаду, отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку (2,97г, 49,7% вихід) у вигляді твердих кристалів червоного кольору. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ мн. ч. 3,29 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,19 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

5-Бром-3,3-дифтор-1-(метоксиметил)індолін-2-он

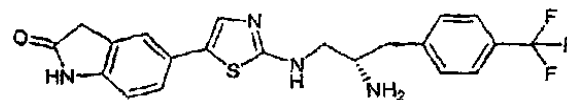
До 100мл круглодонної колби помістили 5-бром-1-(метоксиметил)індолін-2,3-діон (1,50г, 5,6ммоль), DCM (14мл, 5,6ммоль), деоксофтор (3,1мл, 17ммоль) та EtOH (0,0097мл, 0,17ммоль). Утворену таким чином суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 16год. Наприкінці цього часу TLC-аналіз (1:1 гексан:EtOAc) показав завершення реакції. Прореаговану суміш охолодили до 0°C і до неї порціями додали насичений водний розчин карбонату натрію (50мл). Після цього суміш перемішували протягом 8год. і по завершенні перемішування екстрагували дихлорметаном (3×75мл). Органічний шар просушили над сульфатом натрію, випарили на силікагельну вставку та очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом від 0% до 100% EtOAc у гексані. У результаті одержали цільовий 5-бром-3,3-дифтор-1-(метоксиметил)індолін-2-он (1,36г, 84% вихід) у вигляді кристалічної речовини майже білого кольору.

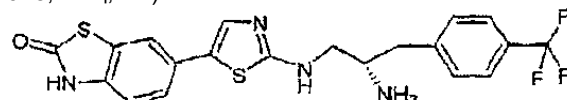
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ мн. ч. 3,35 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,01 (d, J=8,41Гц, 1H), 7,64 (d, J=9,00Гц, 1H), 7,71 (d, J=1,37Гц, 1H).

Приклади 42-44. Сполуки Прикладів 42-44 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного використаному у Прикладах 35 і 36.

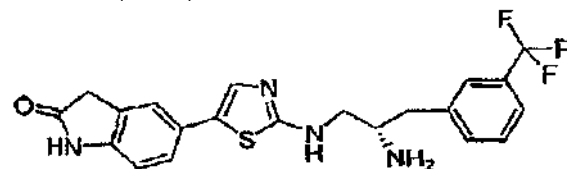
Сполука Прикладу 42, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS m/z: 433 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ мн. ч. 3,12-3,34 (m, 2H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,78 (br s, 1H), 6,87 (d, J=7,82Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,22Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,02Гц, 2H).



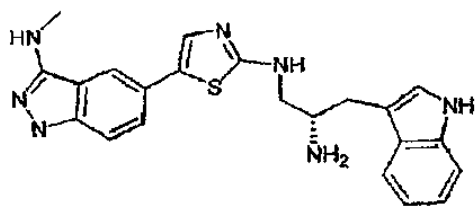
Сполука Прикладу 43, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]тіазол-2(3H)-он: MS m/z: 451 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ мн. ч. 3,02-3,15 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,62-3,65 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,41Гц, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,22Гц, 2H), 7,58 (d, J=1,57Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,22Гц, 2H).



Сполука Прикладу 44, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS m/z: 433 (M-H). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ мн. ч. 3,03-3,15 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 3H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,81 (d, J=6,85Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,58-7,70 (m, 4H).



Сполука Прикладу 45, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-N-метил-1H-індазол-3-амін



Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 35. При цьому використовувався як один із вихідних матеріалів, що дозволяють отримати цільовий продукт, трет-бутил-5-бром-3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індазол-1-карбоксилат. трет-Бутил-5-бром-3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індазол-1-карбоксилат синтезували із продажного 5-бром-2-фторбензонітрилу. MS m/z: 418 (M-H). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 3,08 (s, 3H), 3,11-3,25 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,84 (dt, J=7,09, 3,59Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,53Гц, 1H), 7,4 (t, J=7,53Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,59 (d, J=7,82Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,90, 1,66Гц, 1H), 7,89 (d, J=0,78Гц, 1H).

5-Бром-1H-індазол-3-амін

До 250мл круглодонної колби помістили 5-бром-2-фторбензонітрил (15,54г, 77,7ммоль) і гідразин (124г, 3885ммоль). Реакційну суміш нагріли до 100°C протягом 5 хвилин. Після цього гідразин видалили під зниженим тиском, отримавши 5-бром-1H-індазол-3-амін (16,4г, 99,5% вихід). MS m/z: 213 (M+1).

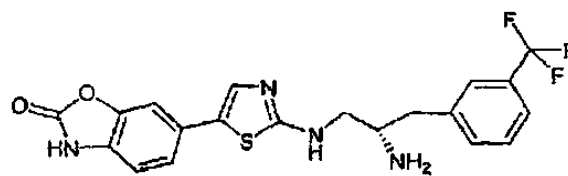
5-Бром-N,N-диметил-1H-індазол-3-амін

До 25мл круглодонної колби помістили 5-бром-1H-індазол-3-амін (2,0г, 9432мкмоль), 2,0М йодметану у трет-бутилметиловому етері (587мкл, 9432мкмоль), 1,5г Na₂CO₃ і 5мл DMF. Реакційну суміш гріли при 80°C протягом 6год. Після цього суміш розбавили 30мл води і двічі екстрагували 50мл EtOAc. Органічні шари об'єднали, концентрували й очистили шляхом хроматографічного розділення на силікагельній колонці приладу ISOC з елюванням 0-60% EtOAc у гексані, отримавши 5-бром-N,N-диметил-1H-індазол-3-амін (45мг, 2,0% вихід), MS m/z: 241 (M+1), і 5-бром-N-метил-1H-індазол-3-амін (550мг, 26% вихід), MS m/z: 227 (M+1).

трет-Бутил-5-бром-3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індазол-1-карбоксилат

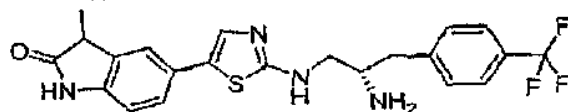
До 25мл круглодонної колби помістили (Boc)₂O (386мг, 1769мкмоль), 5-бром-N-метил-1H-індазол-3-амін (200мг, 885мкмоль), N,N-диметилпіридин-4-амін (216мг, 1769мкмоль), 1мл TEA і 3мл MeCN. Реакційну суміш перемішували впродовж 15год., а потім концентрували й очистили за допомогою силікатель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 0-20% EtOAc/гексан. У результаті отримали цільовий трет-бутил-5-бром-3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індазол-1-карбоксилат (330мг, 87,5% вихід). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 1,46 (s, 9H), 1,71 (d, J=1,57Гц, 9H), 3,44 (d, J=1,76Гц, 3H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,80Гц, 1H).

Сполука Прикладу 46, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного тому/ що використовувався у Прикладі 36. MS m/z: 435 (M,+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 3,12-3,34 (m, 2H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,78 (brs, 1H), 6,87 (d, J=7,82Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,37(s, 1H), 7,52 (d, J=8,22Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,02Гц, 2H).

Сполука Прикладу 47, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3-метиліндолін-2-он:

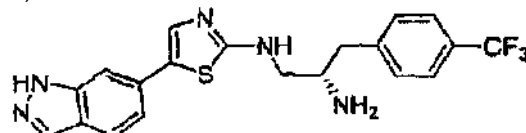


Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 36. При цьому використовувався 5-бром-3-метиліндолін-7-он як один із вихідних матеріалів, що дозволяють отримати цільовий продукт. 5-Бром-3-метиліндолін-2-он був приготований із продажного 5-броміндолін-2-ону. MS m/z: 447 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 1,45 (d, J=7,63Гц, 3H), 3,06-3,17 (m, 2H), 3,47 (q, J=7,63Гц, 1H), 3,54-3,69 (m, 2H), 3,81-3,88 (m, 1H), 6,90 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,29 (dd, J=8,02, 1,17Гц, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,54 (d, J=8,22Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,02Гц, 2H).

5-Бром-3-метиліндолін-2-он:

До 250мл круглодонної колби помістили 5-броміндолін-2-он (2г, 9ммоль), N,N'-тетраметилетилендіамін (4мл, 28ммоль) і 70мл THF. Утворену таким чином реакційну суміш охолодили до -78°C, і до неї повільно добавили 2,5М n-бутиллітію у гексанах (8,4мл, 21ммоль). Після цього реакційну суміш перемішували впродовж 15год., додали до неї 5мл насиченого розчину NH₄Cl, і реакційну суміш двічі екстрагували 30мл EtOAc-ацетату. Об'єднані органічні шари концентрували й очистили за допомогою силікатель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 0-40% EtOAc/гексан, отримавши в результаті 5-бром-3-метиліндолін-2-он (0,37г, 17% вихід). MS m/z: 227 (M+1).

Сполука Прикладу 48, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1H-індазол-6-іл)тіазол-2-амін:



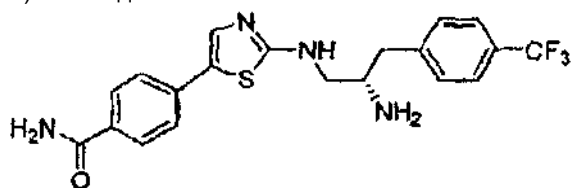
Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 42. При цьому використовувався 6-бром-1H-індазол як один із вихідних матеріалів, що дозволяють отримати цільовий продукт. 6-Бром-1H-індазол був приготований із продажного 4-бром-2-

фторбензальдегіду. LCMS (M+H) 418,1 розрахунок для $C_{20}H_{18}F_3N_5S$ 417,5, 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,63 (d, J=29Гц, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,29 (d, J=1,2Гц, 1H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 3H).

6-Бром-1H-індазол

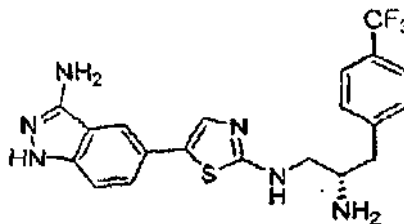
До 100мл круглодонної колби помістили гідрозин (30мл, 832ммоль) і 4-бром-2-фторбензальдегід (4,69г, 23ммоль). Утворений розчин перемішували при температурі 125°C протягом 3год. Після охолодження до навколишньої температури розчин концентрували під зниженим тиском. Далі розчин різко охолодили зануренням його в суміш води з льодом (100мл) та екстрагували EtOAc-ацетатом (3×100мл). Органічні шари об'єднали, просушили над сульфатом натрію і профільтрували. Розчин піддали випарюванню до сухого стану та адсорбували на силікагель. Цей сирий продукт очистили за допомогою хроматографії перепусканням його через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом від 0% до 100% EtOAc у гексанах, одержавши в результаті цільовий 6-бром-1H-індазол (4,6г, 18ммоль, 76% вихід). LCMS (M+H) 197,9 розрахунок для $C_7H_5BrN_2$ 197,0, 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 8,03 (s, 1H), 7,67-7,72 (2H, m), 7,24-7,26 (m, 1H).

Сполука Прикладу 49, (S)-4-(2-(2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензамід:



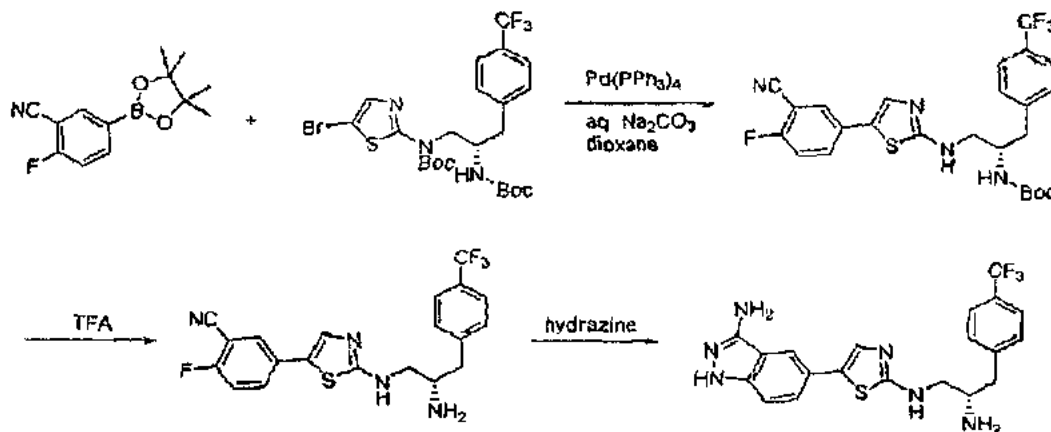
Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 36. LCMS (M+H) 421 розрахунок для $C_{20}H_{20}F_3N_4OS$ 421,45. 1H ЯМР (400МГц, $DMSO-d_6$) δ млн. ч. 7,83 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,50-7,44 (m, 5H), 3,40 (dd, J=4,4,12,2Гц, 1H), 3,36-3,25 (m, 2H), 2,96 (dd, J=4,8, 13,3Гц, 1H), 2,72 (dd, J=7,2, 13,3Гц, 1H).

Сполука Прикладу 50, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-амін:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, показаного на Схемі 11. 2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил був приготований так, як показано на Схемі 1. При цьому використовувався як вихідний матеріал продажний 5-бром-2-фторбензонітрил. (S)-трет-Бутил 1-(N-(5-бромтіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат був приготований так, як описано у Прикладі 36.

Схема 11



5-(2-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-2-фторбензонітрил

До розчину (S)-трет-бутил-1-(N-(5-бромтіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамату (0,20г, 0,34ммоль) у 3мл діоксану у мікрохвильовій безпечній пробірці додали 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил

(0,13г, 0,52ммоль), карбонат натрію, 2М у воді (0,69мл, 1,4ммоль), і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,020г, 0,017ммоль). Суміш продули азотом протягом 30 секунд, пробірку герметично закрили. Після цього пробірку гріли при 120°C у мікрохвильовій печі (вирбник Personal Chemistry) упродовж 20 хвилин. Після цього суміш розбавили 5мл води і двічі екстрагували 8мл EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промили 7мл

сольового розчину і просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали трет-бутил-(S)-1-(5-(3-ціано-4-фторфеніл)тіазол-2-іламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат, змішаний з двома іншими продуктами. Цю сирю суміш використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

До розчину трет-бутил-(S)-1-(5-(3-ціано-4-фторфеніл)тіазол-2-іламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамату (0,18г, 0,35ммоль) у 7мл DCM додали TFA (0,40мл, 5,2ммоль). За 30 хвилин додали ще 2мл TFA. Суміш перемішували впродовж 30 хвилин і після цього концентрували під зниженим тиском. Залишок відібрали в 30мл суміші EtOAc:2М водного розчину Na_2CO_3 (1:1). Суміш розділили в ділительній лійці, і водну частину екстрагували 25мл EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином і просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском і наступної флеш-хроматографії на силікагелі (від 2,5% до 10% MeOH/DCM) отримали 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-2-фторбензонітрил (0,14г, 0,33ммоль, 96% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ мн. ч. 7,83 (dd, $J=5,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,76 (ddd, $J=8,7, 5,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,84 -3,78 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 2H) LCMS (M+H) 421 розрахунок для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ 420,43.

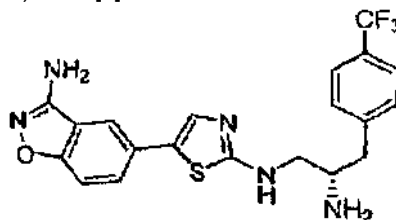
5-(2-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-амін

5-(2-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-2-

фторбензонітрил (0,042г, 0,100ммоль) відібрали в гідразин (0,50мл) у мікрохвильовій безпечній пробірці. Пробірку герметично закрили і гріли в мікрохвильовій печі (виробник Personal Chemistry) при температурі 100°C протягом 5 хвилин. Після цього гідразин видалили під зниженим тиском, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії (від 95:5 до 70:30 вода:MeCN протягом 45 хвилин), отримавши

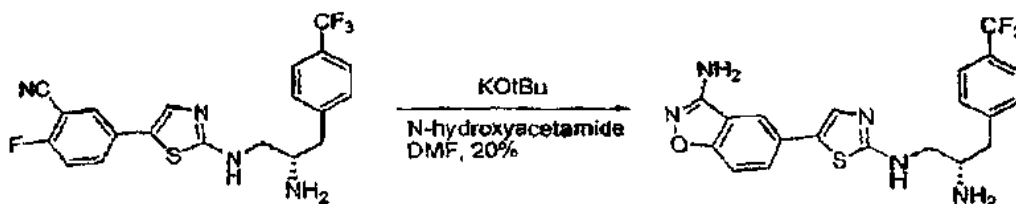
5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-амін (0,027г, 0,062ммоль, 62% вихід) у вигляді аморфної твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ мн. ч. 7,75-7,71 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,34-7,25 (m, 2H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,89 (dd, $J=13,8, 7,1$ Гц, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H). HRMS (M+H) для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ розрахунок 433,4168, вимірювання 433,4225.

Сполука Прикладу 51, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]ізоксазол-3-амін:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, показаного на Схемі 12. При цьому використовувався такий самий проміжний 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-2-фторбензонітрил, що описаний у Прикладі 50.

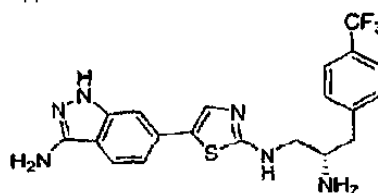
Схема 12



До розчину N-гідроксиацетаміду (0,02г, 0,3ммоль) у 1,5мл DMF додали трет-бутоксид калію (1,0М у THF (0,3мл, 0,3ммоль)). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин і після перемішування до неї додали 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-2-фторбензонітрил (0,086г, 0,2ммоль) у 1,5мл DMF. Суміш перемішували впродовж 12год., а потім розбавили 20мл EtOAc. Органічний шар промили 10мл сольового розчину а потім просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском і наступної HPLC-очистки (від 95:5 до 70:30 вода:MeCN протягом 50 хвилин) отримали 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]ізоксазол-3-амін (0,018г, 0,04ммоль, 20% вихід) у вигляді аморфної твердої речовини.

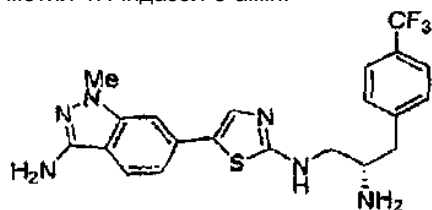
^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мн. ч. 7,84 (s, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,65 (d, 9,1Гц, 2H), 7,50 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,03 (dd, $J=5,3, 13,7$ Гц, 1H), 2,82 (dd, $J=7,5, 13,7$ Гц, 1H). HRMS (M+H) для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ розрахунок 434,2569, вимірювання 434,2614.

Сполука Прикладу 52, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-індазол-3-амін:



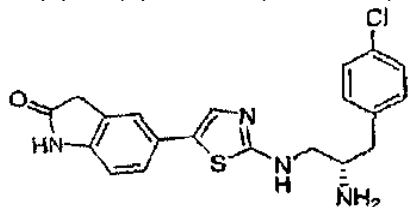
Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного тому, що використовувався у виготовленні сполуки Прикладу 50, з тією відмінністю, що вихідним матеріалом при цьому служив продажний 4-бром-2-фторбензонітрил, а не 5-бром-2-фторбензонітрил. LCMS (M+H) 433 розрахунок для $C_{20}H_{20}F_3N_6S$ 433,47. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,64-7,61 (m, 3H), 7,47 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, J=9,7Гц, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 1H).

Сполука Прикладу 53, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-індазол-3-амін:



Цю сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 52, використовуючи як реагент на наступній стадії метилгідразин замість гідазину. LCMS (M+H) 447 розрахунок для $C_{21}H_{22}F_3N_6S$ 447,5. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,62 (d, J=8,4Гц, 3H), 7,47 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (dd, J=8,5, 1,1Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,5-3,0 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,76 (s, 1H).

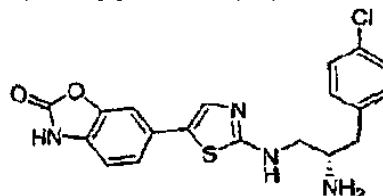
Сполука Прикладу 54, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 1 і Прикладі 36. В реакції з'єднання як каталізатор використовували $(tBu_2PPh)_2PdCl_2$ з основою із KOAc замість $Pd(PPh_3)_4$ -каталізатора з основою із Na_2CO_3 , як показано на Схемі 1. Реакцію починали з продажним 5-броміндолін-2-оном. LCMS (M+H) 399 розрахунок для $C_{20}H_{20}ClN_4OS$

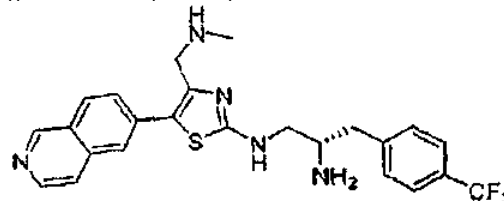
399,1; 1H ЯМР (400МГц, $DMSO-d_6$) δ млн. ч. 10,57 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,56-7,35 (m, 7H), 6,95 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,91 (dd, J=13,3, 4,7Гц, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H).

Сполука Прикладу 55, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он:



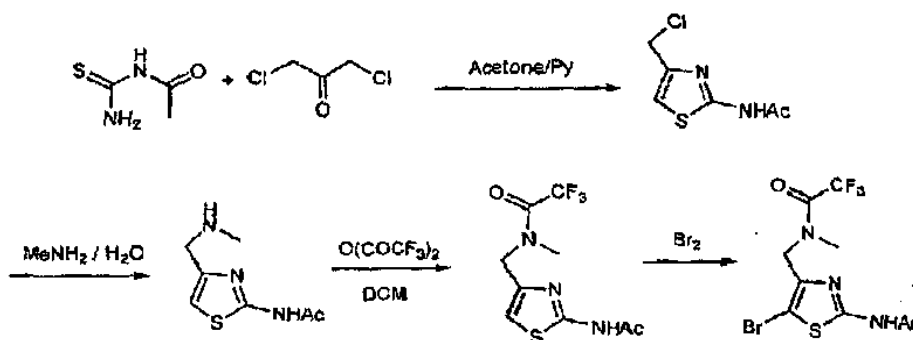
Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 544. Процес починали з продажного 6-хлорбензо[d]оксазол-2(3H)-ону. LCMS (M+H) 401 розрахунок для $C_{19}H_{18}ClN_4O_2S$ 401,1; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,35-7,20 (m, 7H), 7,05-7,02 (m, 1H), 3,50-3,10 (m, 3H), 2,87 (dd, J=13,5, 5,9Гц, 1H), 2,66 (d, J=13,9Гц, 1H).

Сполука Прикладу 56, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-((метиламіно)метил)тіазол-2-амін:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1. При цьому використовувався N-((2-ацетиламіно-5-бромтіазол-4-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід (синтезований так, як показано на Схемі 13) як вихідний матеріал для з'єднання з ізохінолін-6-ілбороновою кислотою. LCMS (M+H⁺) 472,2 розрахунок для $C_{24}H_{25}F_3N_5S$ 472,2; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 2,82 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,62 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,70 (d, J=8,0Гц, 2H), 8,02 (d, J=8,0Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,55 (m, 3H), 9,75 (s, 1H).

Схема 13



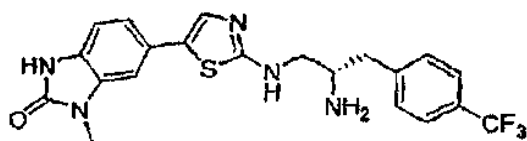
N-((2-Ацетиламіно-5-бромтіазол-4-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід

1,3-Дихлорацетон (19,8мл, 216ммоль) та ацетотіосечовину (25,5г, 216ммоль) змішали в 200мл ацетону. До розчину додали піридин (20мл). Утворився прозорий розчин світло-жовтого кольору. Цей розчин прокип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 30 хвилин. Після видалення більшої частини розчинника під зниженим тиском, залишок, що утворився, змішали з EtOAc-ацетатом і водою. Величину pH водної фази відрегулювали на pH2 добавками 2н. розчину HCl. Після розділення водну фазу двічі екстрагували EtOAc-ацетатом. Об'єднаний EtOAc-розчин двічі промили насиченим водним розчином NH_4Cl і просушили над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника під зниженим тиском отримали сирій продукт, N-(4-(хлорметил)тіазол-2-іл)ацетамід, у вигляді твердої речовини білого кольору (19,5г, 102ммоль).

До перемішаного 40% водного розчину амінометану (10мл, 290ммоль) по краплях, через додавальну лійку, протягом 30 хвилин додали розчин сирого N-(4-(хлорметил)тіазол-2-іл)ацетаміду (5г, 26ммоль) у ТКФ (100мл). Після цього суміш перемішували впродовж ще 30 хвилин. Після видалення більшої частини розчинника під зниженим тиском водний розчин змішали з хлоридом натрію до насичення, а потім тричі екстрагували EtOAc-ацетатом. EtOAc-розчин просушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника під зниженим тиском, отримали сирій продукт у формі жовтого масла (2,9г, 16ммоль) N-(4-((метиламіно)метил)тіазол-2-іл)ацетамід.

Сирій N-(4-((метиламіно)метил)тіазол-2-іл)ацетамід (2,7г, 15ммоль) розчинили в 50мл DCM. До цього розчину додали трифтороцетовий ангідрид (6,0мл, 44ммоль). Суміш перемішували впродовж 10 хвилин. До цього реакційного розчину по краплях додали Br_2 (0,77мл, 15ммоль). Після додавання DCM-розчин двічі промили водою і двічі насиченим розчином бікарбонату натрію. Потім DCM-розчин просушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника залишок залишок піддали хроматографічному розділенню на силікагельній колонці з елюванням сумішшю 20% EtOAc у гексані, отримавши чистий продукт, N-((2-ацетиламіно-5-бромтіазол-4-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід, (1,84г, 5,0ммоль) у формі твердої речовини майже білого кольору. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 360,0 розрахунок для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 360; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 2,26 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 9,13 (s, 1H).

Сполука Прикладу 57, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно) тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он:

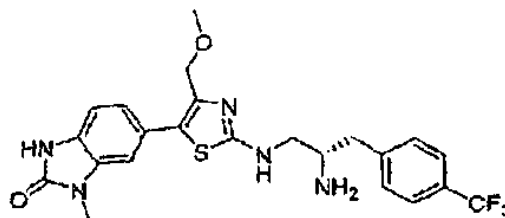


Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1. При цьому використовувався (S)-N-(5-бромтіазол-2-іл)-N-(2-

(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропілацетамід як вихідний матеріал для з'єднання з 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-оном, котрий синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 1. При цьому використовувався 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он як вихідний матеріал для реакції з біс-(пінаколат)дибором. 6-Бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он був приготований шляхом реакції трет-бутил-5-бром-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]імідазол-1-карбоксилату з диметилсульфатом при наявності карбонату натрію і наступної стадії кристалізації у мокрому MeOH.

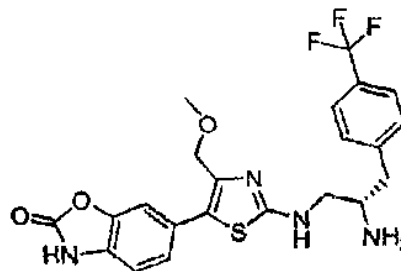
трет-Бутил-5-бром-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]імідазол-1-карбоксилат був приготований відповідно до процесу, описаного в (Puwen Zhang, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 2747-2750). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 448,1 розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 448,1; ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 2,72 (dd, $J=13,40$, 7,53Гц, 1H), 2,96, (dd, $J=13,60$, 5,38Гц, 1H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 7,02 (d, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,2 (dd, $J=8,22$, 1,37, 1H), 7,9 (d, $J=1,37$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,02$ Гц, 2H) 7,61 (d, $J=8,02$ Гц, 2H).

Сполука Прикладу 58, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(метоксиметил)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он:



Ця сполука була приготована за допомогою процесу, аналогічного тому, що використовувався у Прикладі 57, із такого ж вихідного 5-бромтіазолового проміжного продукту, що й у Прикладі 14. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 491,1 розрахунок для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 491,1; ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 3,2 (dd, $J=6,94$, 7,47Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 7,12 (bs, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,02$ Гц, 2H) 7,69 (d, $J=8,02$ Гц, 2H).

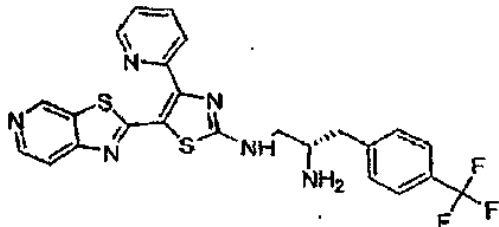
Сполука Прикладу 59, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(метоксиметил)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он:



Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного тому, що використовувався у виготовленні сполуки Прикла-

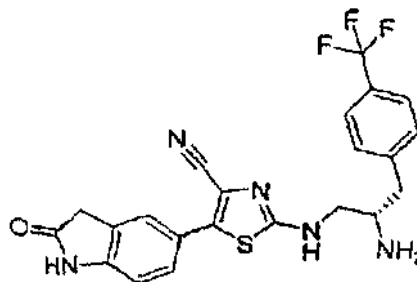
ду 58. LCMS ($M+H^+$) 479,1 розрахунок для $C_{22}H_{22}F_3N_4O_3S$ 479,1.

Сполука Прикладу 60, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(піридин-2-іл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін:



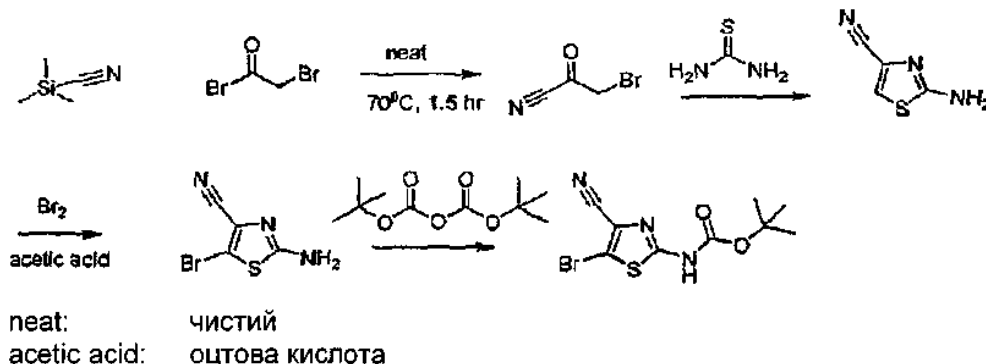
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного тому, що використовувався у виготовленні сполуки Прикладу 17, як показано на Схемі 6. LCMS ($M+H$) 513,1 розрахунок для $C_{24}H_{20}F_3N_6S_2$ 513,11. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ мн. ч. 9,42 (s, 1H), 8,90 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,71 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,57 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,91 (dd, $J=4,2, 14,5$ Гц, 1H), 3,69 (dd, $J=7,4, 14,5$ Гц, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,14 (m, 2H).

Сполука Прикладу 61, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(2-оксоіндолін-5-іл)тіазол-4-карбонітрил:



Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного тому, що використовувався у виготовленні сполуки Прикладу 1, як показано на Схемі 1. LCMS ($M+H$) 458,1 розрахунок: 458,1. Вихідний (S)-трет-бутил 1-(N-(4-ціано-5-бромтіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат був приготований так, як показано на Схемі 10. При цьому використовувався як вихідний матеріал трет-бутил-5-бром-4-ціанотіазол-2-ілкарбамат. трет-Бутил 5-бром-4-ціанотіазол-2-ілкарбамат синтезували так, як показано на Схемі 14.

Схема 14



2-Амініотіазол-4-карбонітрил

Бромацетил бромід (15,0г, 74,3ммоль) по краплях додали до триметилсилілціаніду (8,85г, 89,2ммоль). Утворену таким чином реакційну суміш гріли при 70°C протягом 90 хвилин. Після цього до неї додали послідовно 50мл ACN і тіосечовину (6,78г, 89,6ммоль). Реакція завершилася наприкінці 2год. періоду кип'ятіння суміші зі зворотним холодильником. До прореагованої суміші додали насичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували $EtOAc$ -ацетатом (2×100 мл). Органічні шари об'єднали, промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Подальшої очистки цього матеріалу не потребувалося. LCMS (API-ES) m/z (%): 126,2 (100%, $M^+ + H$).

2-Аміно-5-бромтіазол-4-карбонітрил

У 150мл круглодонній колбі 2-амініотіазол-4-карбонітрил (1,40г, 11,18ммоль) розчинили в 20мл $AcOH$. До приготованої таким чином реакційної суміші по краплях додали Br_2 (1,78г, 11,18ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі

впродовж 10 хвилин із суміші під вакуумом видалили $AcOH$. До реакційної суміші додали насичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували $EtOAc$ -ацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. У результаті був отриманий 2-аміно-5-бромтіазол-4-карбонітрил (1,20г, вихід: 53%). LCMS (API-ES) m/z (%): 205,9 (100%, $M^+ + 2H$).

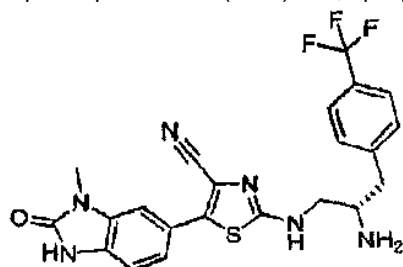
трет-Бутил-5-бром-4-ціанотіазол-2-ілкарбамат

Отриманий на попередній стадії 2-аміно-5-бромтіазол-4-карбонітрил (1,20г, 5,88ммоль) розчинили в 50мл діоксану. До цієї реакційної суміші додали ди-трет-бутилдикarbonat (2,56г, 11,76ммоль) і N,N -диметилпіридин-4-амін (35,9г, 0,295ммоль). Реакція проходила під нагрівом при 75°C протягом 30 хвилин. По її завершенні розчинник випарили під зниженим тиском. До прореагованої суміші додали насичений розчин бікарбонату натрію, і цю суміш екстрагували $EtOAc$ -ацетатом (2×100 мл). Органічні шари об'єднали,

промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Сирий продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (умови: 15% EtOAc у гексані). LCMS (API-ES) m/z (%); 303,9 (100%, M^+).

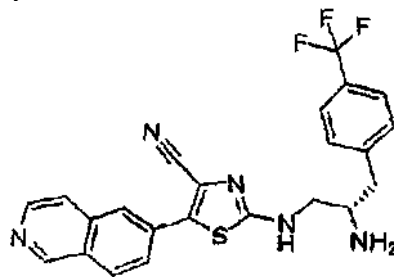
Приклади 62-63. Сполуки Прикладів 62-63 були синтезовані за допомогою процесу, аналогічного тому, що використовувався у Прикладі 61.

Сполука Прикладу 62, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламін)-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)тіазол-4-карбонітрил: LCMS ($M+H$) 473,1 розрахунок: 473,1.

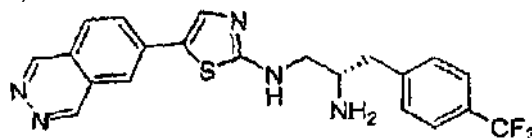


Сполука Прикладу 63, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-

іл)тіазол-4-карбонітрил: LCMS ($M+H$) 454,1, розрахунок: 454,1.

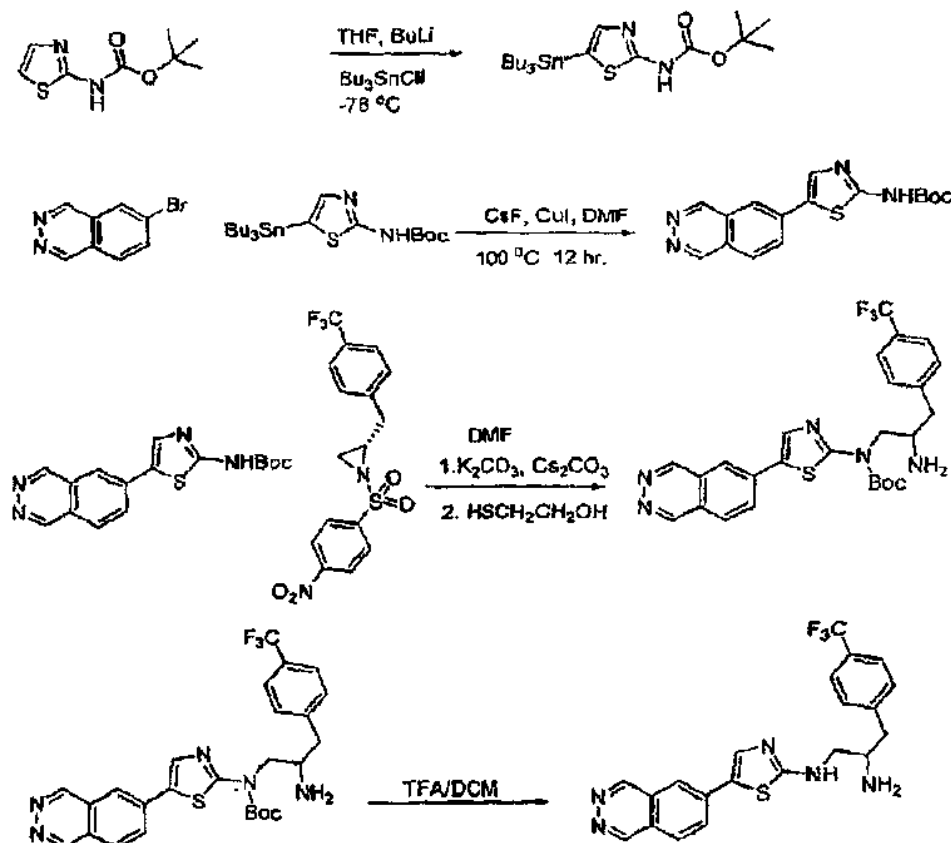


Сполука Прикладу 64, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(фталазин-6-іл)тіазол-2-амін:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували так, як показано на Схемі 15.

Схема 15



трет-Бутил-5-(трибутилстаніл)тіазол-2-ілкарбамат

Розчин трет-бутилтіазол-2-ілкарбамату (15,0г, 75ммоль) у THF (200мл) перемішали при температурі -78°C , після чого до нього по краплях протягом 15 хвилин додали n-бутиллітій (63мл, 157ммоль). Утворений таким чином розчин пере-

мішували при температурі -78°C протягом 30 хвилин, а потім до нього по краплях додали хлорид трибутилолова (22мл, 82ммоль). Приготовану таким чином блідо-жовту суміш перемішували впродовж 30 хвилин при температурі -78°C . Після цього охолодження зняли, і суміш залишили відігріватися до кімнатної температури. Далі суміш

перемішували упродовж 2,5 год. і по завершенні перемішування погасили насиченим розчином NH_4Cl (300 мл). Шари суміші розділили, і водний шар екстрагували етером (3×100 мл). Органічні шари об'єднали, промили сольовим розчином (300 мл), просушили над MgSO_4 , профільтрували і концентрували. Сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню перепусканням через Redi-Sep попередньо упаковану силікагелем колонку (330 г) з градієнтним елююванням від 10% до 20% EtOAc у гексанах. У результаті одержали зазначену в заголовку сполуку (30 г, 81%) LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 490,1, розрахунок для $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSn}$ 490,1; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мн. ч. 7,31 (s, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,30 (tt, 6H), 1,54 (t, 6H), 1,10 (qt, 6H), 0,80 (t, 9H).

трет-Бутил-5-(фталазин-6-іл)тіазол-2-ілкарбамат

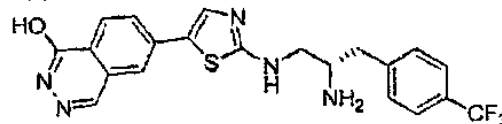
До скляної мікрохвильової реакційної посудини помістили 6-бромфталазин (1,0 г, 5 ммоль), трет-бутил 5-(трибутилстаніл)тіазол-2-ілкарбамат (4,0 г, 7 ммоль), DMF (4 мл), фторид цезію (1,0 г, 10 ммоль), йодид міді(I) (0,2 г, 1,0 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,3 г, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували під нагрівом при температурі 100°C протягом ночі. Після цього суміш розбавили DCM (20 мл) і водою (5 мл) та профільтрували через целіт. Органічний розчин випарили під зниженим тиском, а залишок адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep (40 г) з градієнтним елюентом від 5% до 10% MeOH у DCM. У результаті отримали зазначену в заголовку сполуку (1,19 г, 76%). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 329,3 розрахунок для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 329,3; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мн. ч. 9,50 (s, $J=13,69$ Гц 1H), 9,46 (s, 1H), 8,01 (d, $J=1,37$, Гц 1H), 7,92 (d, $J=8,41$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 1,40 (s, 9H).

N-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(фталазин-6-іл)тіазол-2-амін

Розчин трет-бутил 5-(фталазин-6-іл)тіазол-2-ілкарбамату (0,320 г, 0,97 ммоль) і Cs_2CO_3 (0,63 г, 1,9 ммоль) у DMF перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. До приготованого таким чином розчину по краплях додали ((S)-2-(4-(трифторметил)бензил-1-(4-нітрофенілсульфоніл)азиридин у DMF, і суміш перемішували впродовж 30 хвилин. До суміші порці-

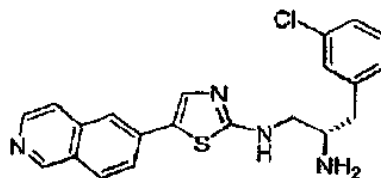
ями додали K_2CO_3 (0,67 г, 4,9 ммоль) і меркаптоетанол (0,23 г, 2,9 ммоль), і суміш перемішали протягом 15 хвилин. Після видалення розчинника під зниженим тиском залишок адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep (40 г) з градієнтним елюентом від 5% до 95% MeOH у DCM. Залишок, що утворився, розчинили в DCM і піддали обробці TFA кислотою, отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку (0,100 г, 19% вихід). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 430,6, розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ 430,6; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 -d) δ мн. ч. 9,48 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (sd, 3H), 7,35 (d, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,25 (tt, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,72 (b, 1H).

Сполука Прикладу 65, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно) тіазол-5-іл)фталазин-1-ол:



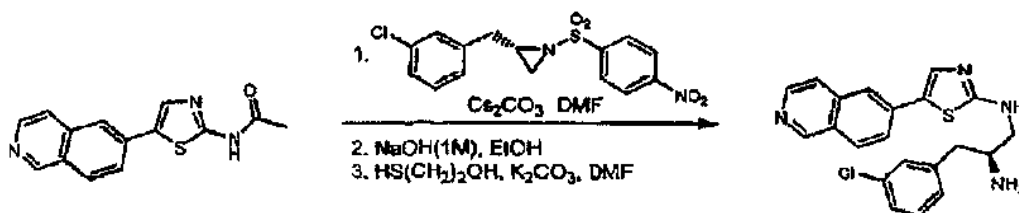
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 64. При цьому використовувався як вихідний матеріал трет-бутил 5-(1-гідроксифталазин-6-іл)тіазол-2-ілкарбамат. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 446,2, розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{SO}$ 446,2, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мн. ч. 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,25 (tt, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,72 (b, 1H).

Сполука Прикладу 66, N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували так, як показано на Схемі 16. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 395,1, розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{S}$ 395,1, ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мн. ч. 9,9 (s, 1H), 8,44 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,04 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91 (dd, $J=8,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,75-7,77 (m, 3H), 7,20-7,35 (m, 5H), 3,28 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,53 (m, 1H).

Схема 16



N-(5-(Ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)ацетамід

До суміші хлориду літію (0,295 г, 6,94 ммоль) (висушеної на полум'ї), 6-бромізохіноліну (0,805 г,

0,868 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0501 г, 0,0434 ммоль) у мікрохвильовій реакційній посудині додали розчин N-(5-(трибутилстаніл)тіазол-2-іл)ацетаміде (0,561 г,

1,30ммоль) у DMF (2,00мл, 0,868ммоль). Суміш герметично закрили і гріли при температурі 100°C (масляна баня) протягом ночі. Після охолодження суміш (затверділу) розбавили EtOAc-ацетатом і водою (по 2мл) і піддали ультразвуковому опромінюванню протягом 10 хвилин. Оброблену таким чином суміш профільтрували, і тверду фазу промили водою і більшою кількістю EtOAc, отримавши в результаті цільовий N-(5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)ацетамід (0,2177г, 0,808ммоль) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, LCMS (M+H⁺) 270,3 розрахунок для C₁₄H₁₂N₃OS 270,3, ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ мн. ч. 12,32 (br s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,67Гц, 1H), 8,13- 8,15 (m, 3H), 8,06 (d, J=7,20Гц, 1H), 7,85 (d, J=5,67Гц, 1H), 2,20 (s, 3H).

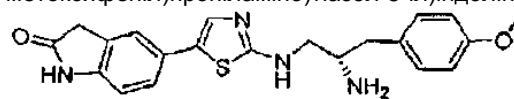
N-((S)-2-Аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін

До перемішуваної суспензії N-(5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)ацетамід (0,441г, 0,5ммоль) і Cs₂CO₃ (0,5г, 2ммоль) у DMF (3мл, 39ммоль) додали розчин (S)-2-(3-хлорбензил)-1-(4-нітрофенілсульфоніл)азиридину (0,4г, 1ммоль) у DMF (2мл) при 0°C. Після перемішування при цій же температурі упродовж 1 години реакційну суміш залишили відігрітися до кімнатної температури і потім перемішували при цій температурі впродовж 4год. Після цього реакцію погасили добавками NH₄Cl (10мл, водний розчин) і води (10мл), і розбавили EtOAc-ацетатом (5мл). Відокремлений водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом (10мл×2), і об'єднані органічні шари промили водою (5мл×2) та сольовим розчином. Отриманий у результаті органічний шар просушили над Na₂SO₄ і концентрували, одержавши сирий залишок у вигляді твердої речовини жовтого кольору, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

До перемішуваної суміші сирого N-((S)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-нітрофенілсульфонамід)пропіл)-N-(5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)ацетаміду (0,33г, 0,535ммоль) в EtOH (3мл) додали гідроксид натрію (1,1мл, 1М водний розчин, 1,1ммоль) при кімнатній температурі. Приготовану таким чином реакційну суміш перемішували при температурі 80°C протягом ночі. Після цього суміш розбавили NH₄Cl (10мл, водний розчин) і водою (10мл), та розбавили DCM (5мл). Відокремлений водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом (5мл×2), і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, просушили над Na₂SO₄ і концентрували, отримавши сирий залишок (0,2233г, 385мкмоль), до якого додали послідовно DMF (2мл), 2-меркаптоетанол (60мг, 770мкмоль) і K₂CO₃ (160мг, 1155мкмоль). Утворену таким чином суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5год. і, коли вона потемніла, розбавили NH₄Cl (5мл, водний розчин) і водою (5мл) та розбавили дихлорметаном (5мл). Відокремлений водний шар екстрагували дихлорметаном (10мл×2), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, просушили над Na₂SO₄ і концентрували, отримавши сирий залишок, який очистили за допомогою флеш-колонкової хроматографії (чистий DCM → 5% MeOH у DCM), отримавши в результаті цільовий продукт, N-((S)-2-аміно-3-(3-хлорфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін

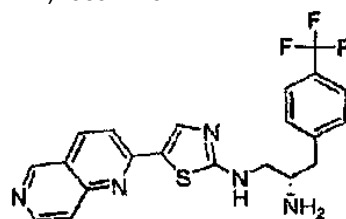
(33мг, 84ммоль) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Сполука Прикладу 67, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-метоксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он:



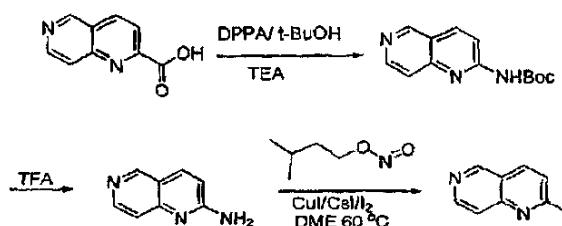
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 36. LCMS m/z: 395 (M-H). ¹H ЯМР (400МГц, (CD₃OD)): δ мн. ч. 2,92 (dd, J=10,27, 7,34Гц, 2H), 3,44 - 3,48 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 6,87 (d, J=8,02Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,61Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,61Гц, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,37 (s, 1H).

Сполука Прикладу 68, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-амін:



Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 64, шляхом з'єднання 2-йод-1,6-нафтиридину з трет-бутил 5-(трибутилстаніл)тіазол-2-ілкарбаматом. Утворений у результаті трет-бутил 5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-ілкарбамат піддавали обробці циклічним сульфамідом, як показано на Схемі 10 Прикладу 36. Проміжний 2-йод-1,6-нафтиридин був приготований так, як показано на Схемі 17.

Схема 17



трет-Бутил 1,6-нафтиридин-2-ілкарбамат

До 250мл круглодонної колби помістили 1,6-нафтиридин-2-карбовову кислоту (5г, 29ммоль), t-BuOH (32мл, 29ммоль) і TEA (4мл, 29ммоль). Цей вихідний матеріал розчинили під ультразвуковим опромінюванням. До розчину додали дифенілфосфорилазид (7мл, 34ммоль), і приготовану таким чином реакційну суміш нагріли до 80°C. Далі суміш вилили на воду з льодом (20мл) і поділили між сольовим розчином (100мл) та EtOAc (100мл). EtOAc шар просушили над сульфатом натрію, концентрували й очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом від 0% до 40% EtOAc у гексані, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку (2,7г, 38%). MS m/z: 245 (M+1), ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ мн. ч. 1,50(s, 9H), 7,61 (d, J=6,06Гц, 1H), 8,17 (d,

J=9,19Гц, 1H), 8,47 (d, J=9,19Гц, 1H), 8,61 (d, J=5,87Гц, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

1,6-Нафтиридин-2-амін:

До отриманого на попередній стадії трет-бутил 1,6-нафтиридин-2-ілкарбамату (2,7г, 11,0ммоль) додали суміш 50% TFA/DCM (10мл). За 30 хвилин реакційну суміш концентрували та розбавили 30мл води. До розбавленої суміші додали насичений розчин NaHCO₃ розчин (15мл), і реакційну суміш двічі екстрагували у 50мл EtOAc. Органічні шари об'єднали, концентрували й очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом 0-15% MeOH/DCM, отримавши 1,6-нафтиридин-2-амін (1,6г, 99% вихід). MS m/z: 145 (M+1), ¹H ЯМР (400МГц, (CD₃OD)): δ мн. ч. 6,93 (d, J=9,00Гц, 1H), 7,41 (d, J=6,06Гц, 1H), 8,05 (d, J=9,00Гц, 1H), 8,37 (d, J=5,87Гц, 1H), 8,83 (s, 1H).

2-Йод-1,6-нафтиридин

До 250мл круглодонної колби помістили 6-нафтиридин-2-амін (1,6г, 5,5ммоль), I₂ (0,70г, 2,8ммоль), йодид міді(I) (0,32г, 1,7ммоль), йодид цезію (1,43г, 5,5ммоль), нітрит ізоамілу (3,9г, 33,1ммоль) і 60мл DME. Реакційну суміш нагріли до 60°C протягом 16год., а потім до неї додали 70мл EtOAc. Суміш промили 70мл 20% розчину NH₃ і 70мл 1М розчину Na₂S₂O₃. Органічний шар концентрували й очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом сумішшю 0-15% EtOAc/гексан, отримавши 2-йод-1,6-нафтиридин (280мг, 19,8% вихід). MS m/z: 257 (M+1).

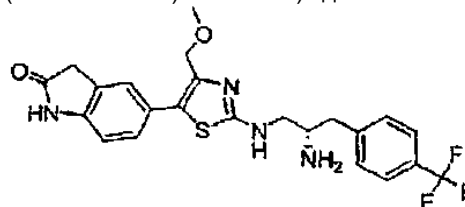
N-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-амін

До розчину трет-бутил 5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-ілкарбамату (28мг, 85мкмоль) у 5мл DFM додали Cs₂CO₃ (56мг, 171мкмоль). Суміш нагріли до 50°C, і до неї повільно додали циклічний сульфамідат (47мг, 128мкмоль) у 2мл DMF. За 1год. реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок відібрали в 20мл EtOAc, і додали до нього 20мл 1М водного розчину HCl. Суміш перемішували впродовж 1 години, а потім перенесли до ділильної лійки. Суміш розділили, і водну частину двічі екстрагували 40мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промили 25мл сольового розчину, а потім просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском з наступною хроматографією перепусканням цього матеріалу через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом сумішшю від 1 % до 20% EtOAc/гексани одержали цільовий продукт у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS m/z: 630 (M+1).

До цього Вос-захищеного проміжного продукту додали 70% розчин TFA/DCM (3мл). За 30 хвилин реакційну суміш концентрували й очистили шляхом препаративної тонкошарової хроматографії (10-100% MeCN у воді 20-45мл/хв.), отримавши N-

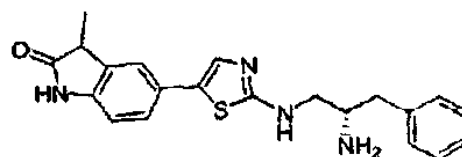
((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-амін (13мг, 36% вихід). MS m/z: 430 (M+1).

Сполука Прикладу 69, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(метоксиметил)тіазол-5-іл)індолін-2-он:



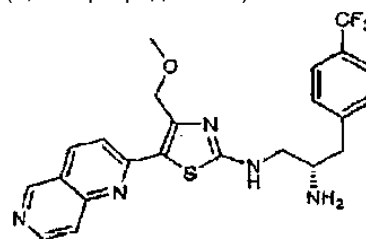
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного використуваному у Прикладах 37-40. MS m/z: 477 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, (CD₃OD)): δ мн. ч. 3,05-3,11 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,47-3,66 (m, 4H), 3,81 (dd, J=7,24, 3,72Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 6,93 (d, J=7,82Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,82Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,22Гц, 2H).

Сполука Прикладу 70, 5-(2-((S)-2-аміно-3-фенілпропіламіно)тіазол-5-іл)-3-метиліндолін-2-он:



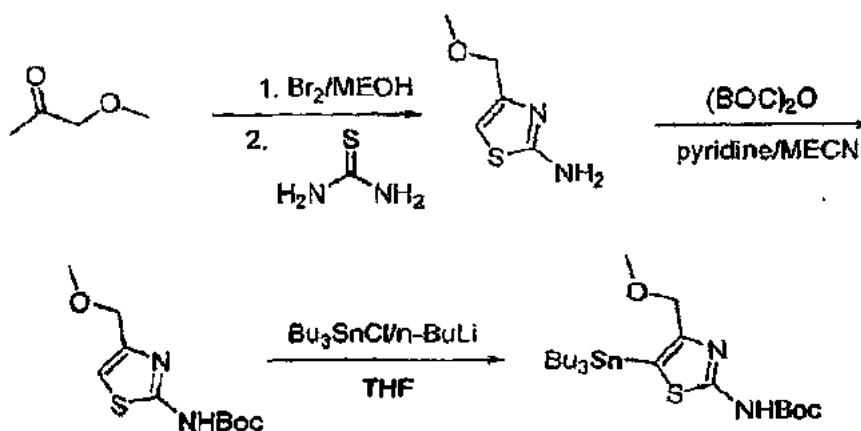
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного використуваному у Прикладах 37-40. MS m/z: 379 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, (CD₃OD)): δ мн. ч. 1,46 (d, J=7,43Гц, 3H), 3,04 (d, J=7,04Гц, 2H), 3,49 (q, J=7,83Гц, 1H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,80 (qd, J=7,24, 4,1Гц, 1H), 6,93 (d, J=7,82Гц, 1H), 7,30-7,43 (m, 7H), 7,45 (s, 1H).

Сполука Прикладу 71, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(1,6-нафтиридин-2-іл)тіазол-2-амін:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного використуваному у Прикладі 68. Проміжний трет-бутил 4-(метоксиметил)-5-(трибутилстаніл)тіазол-2-ілкарбамат був приготований так, як показано на Схемі 18. LCMS m/z: 474 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, (CD₃OD)): δ мн. ч. 3,13 (d, J=1,56Гц, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,75 (d, J=3,91Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 7,49-7,71 (m, SH), 8,08(d, J=8,96Гц, 2H), 8,6 (d, J=6,64, 2H), 8,63-8,68 (m, 2H), 9,51 (s, 1H).

Схема 18



4-(Метоксиметил)тіазол-2-амін

До 250мл круглодонної колби помістили розчин 1-метоксипропан-2-ону (20,3г, 231ммоль) у 200мл MeOH. Колобу з цими реагентами занурили у водяну баню з льодом. До реакційної суміші в колбі через додавальну лійку по краплях додали Br₂. По завершенні цієї операції додавальну лійку промили 50мл MeOH, і реакційну суміш перемішували впродовж 20 хвилин при 0°C. Водно-льодяну баню видалили, і реакційну суміш перемішували упродовж більше двох годин. Після перемішування до реакційної суміші додали тиосечовину (18г, 231ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Далі реакційну суміш концентрували і добавками насиченого розчину бікарбонату натрію та твердого карбонату натрію відрегулювали її pH на рівень pH8-9. Оброблену таким чином суміш тричі екстрагували 200мл порціями EtOAc. Органічні шари концентрували, а потім очистили шляхом рекристалізації, отримавши 4-(метоксиметил)тіазол-2-амін (11г, 33% вихід за дві стадії). MS m/z: 145 (M-H).

трет-Бутил 4-(метоксиметил)тіазол-2-іскарбамат

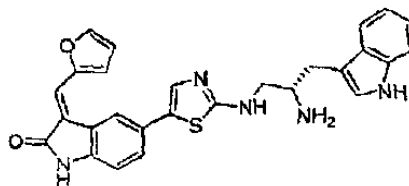
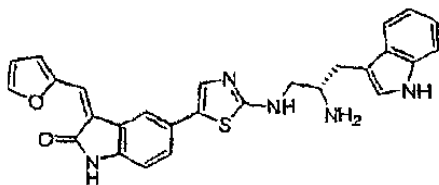
Суспензію 4-(метоксиметил)тіазол-2-аміну (7,6г, 53ммоль) в ACN (400мл) перемішували при кімнатній температурі і змішали з піридином (13мл, 158ммоль), а потім добавили до неї ди-трет-бутилдикарбонат (23г, 105ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Кількість розчинника зменшили у вакуумі приблизно до 20мл, і цю суміш поділили між EtOAc (200мл) 11н розчином HCl (150мл). Водний шар знов екстрагували EtOAc-ацетатом (150мл), і об'єднану органічну фазу промили 1н розчином HCl (75мл), насиченим розчином NaHCO₃ (75мл) і насиченим розчином NaCl (50мл). Оброблену таким чином суміш просушили над Na₂SO₄, профільтрували, концентрували й очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом сумішшю 0-25%

EtOAc/гексан, отримавши в результаті трет-бутил 4-(метоксиметил)тіазол-2-іскарбамат (7,5г, 58%) MS m/z 245 (M+1).

трет-Бутил 4-(метоксиметил)-5-(трибутилстаніл)тіазол-2-іскарбамат

До висушеної на полум'ї 250мл 3-горлої круглодонної колби помістили трет-бутил 4-(метоксиметил)тіазол-2-іскарбамат (1,75г, 7,2ммоль) і 200мл сухого THF. Утворений таким чином розчин перемішували при температурі -78°C і до нього по краплях упродовж 15 хвилин додавали 1,6М n-BuLi у THF (9,4мл, 15ммоль). Далі розчин, який у результаті цієї обробки набув блідо-жовтого кольору, перемішували при температурі -78°C протягом 30 хвилин, після чого до нього по краплях додали хлорид трибутилолова (2,мл, 7,9ммоль). Цю реакційну суміш перемішували при температурі -78°C протягом 30 хвилин. Після цього охолоджувальну баню видалили, суміш залишили відігрітися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5год. Реакцію погасили додаванням насиченого розчину NH₄Cl (150мл). Шари суміші розділили, і водний шар промили Et₂O (3×100мл). Органічні фази об'єднали і промили NaCl (100мл), просушили над MgSO₄, профільтрували і концентрували у вакуумі, отримавши сирий продукт у формі в'язкого масла, яке очистили за допомогою хроматографії перепусканням через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом від 10% до 20% EtOAc у гексані. У результаті одержали цільовий трет-бутил 4-(метоксиметил)-5-(трибутилстаніл)тіазол-2-іскарбамат (2,5г, 65% вихід) у вигляді високов'язкого масла MS m/z 535 (M+1).

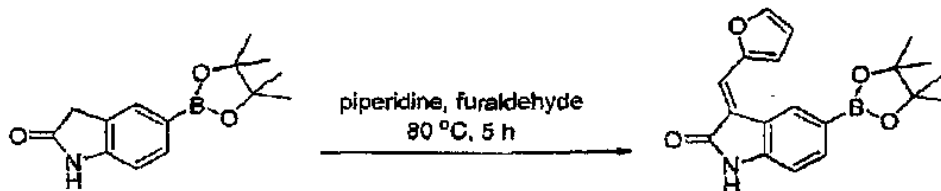
Сполука Прикладу 72, (E)- і (Z)-5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-3-(фуран-2-ілметил)індолін-2-ондирифторацетати:



Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладах 37-40. При цьому використовувався як вихідний матеріал (Е)-3-(фуран-2-ілметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он, котрий був приготований так, як показано на Схемі 19. LCMS (M+H) 482,1 розраху-

нок для $C_{27}H_{26}N_5O_2S$ 482,2; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 3,16 (s, 6H) 3,34 (s, 1H) 3,69 (s, 1H) 3,83 (s, 2H) 6,77 (dd, $J=3,42$, 1,66Гц, 2H) 6,92 (d, $J=8,02$ Гц, 2H) 7,07 (d, $J=7,63$ Гц, 2H) 7,4 (d, $J=2,93$ Гц, 5H) 7,25 (s, 3H) 7,35-7,43 (m, 9H) 7,60 (d, $J=7,82$ Гц, 3H) 7,96 (s, 2H) 8,56 (s, 2H).

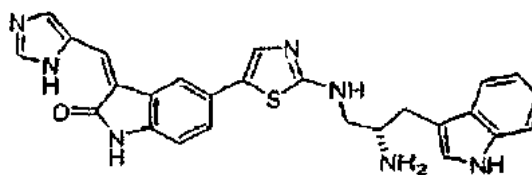
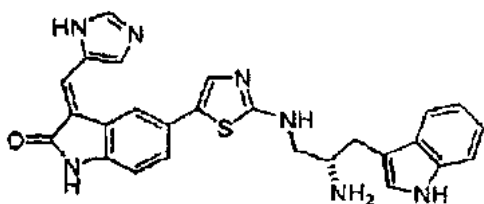
Схема 19



До 250мл круглодонної колби помістили 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он (2,00г, 7,7ммоль), етиловий спирт (77мл), піперидин (0,15мл, 1,5ммоль) і 2-фураальдегід (0,77мл, 9,3ммоль). Колбу герметично закрили під мембраною і гріли при 80°C протягом 5год. Після цього суміш охолодили і профільтрували через скляну фриту середньої зернистості. Фільтрат адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом від 0% до

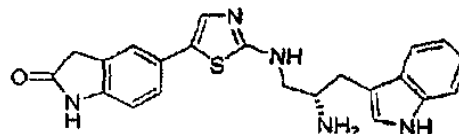
70% EtOAc у гексані. Об'єднані фракції випарили, і цільовий продукт кристалізувався із EtOAc з гексанами при температурі -20°C. У результаті отримали (Е)-3-(фуран-2-ілметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он (1,02г, 39%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (M+H) 338, розрахунок для $C_{19}H_{21}BNO_4$ 338,1.

Сполука Прикладу 73, (Е)-3-((1H-імідазол-5-іл)метил)-6-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он дитрифторацетати:



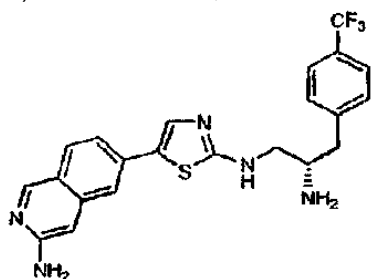
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 72. HRMS (M+H) 482,7598 розрахунок для $C_{26}H_{24}N_7OS$ 482,7576; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 2,65 (s, 1H) 2,80-2,87 (m, 3H) 2,98 (s, 1H) 3,07 (ddd, $J=13,45$, 6,60, 6,36Гц, 2H) 3,20 (s, 1H) 3,21 (d, $J=2,54$ Гц, 1H) 3,42-3,49 (m, 1H) 3,61-3,80 (m, 6H) 3,89 (dd, $J=7,04$, 4,30Гц, 1H) 4,64 (t, $J=6,36$ Гц, 2H) 6,95-7,16 (m, 4H) 7,25-7,42 (m, 4H) 7,47 (s, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,60 (d, $J=8,02$ Гц, 1H) 7,83 (d, $J=1,37$ Гц, 1H) 7,86 (s, 1H) 8,08-8,11 (m, 1H) 8,99 (s, 1H).

Сполука Прикладу 74, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-ондитрифторацетат:



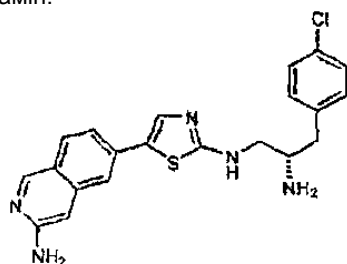
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 35, і мала форму аморфної твердої речовини майже білого кольору: HRMS 404,5396 розрахунок для $C_{22}H_{22}N_5OS$ 404,5396; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 3,18 (d, $J=7,24$ Гц, 2H) 3,54-3,72 (m, 4H) 3,84 (td, $J=7,09$, 4,01Гц, 1H) 6,89 (d, $J=8,22$ Гц, 1H) 7,06 (t, $J=7,14$ Гц, 1H) 7,5 (t, $J=7,24$ Гц, 1H) 7,22-7,27 (m, 2H) 7,30-7,41 (m, 3H) 7,60 (d, $J=8,02$ Гц, 1H).

Сполука Прикладу 75, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)ізохінолін-3-амін;



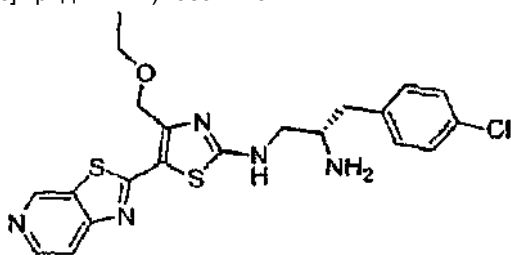
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладах 37-40. LCMS (M+H) 444,1 розрахунок для $C_{23}H_{21}F_3N_5S$ 444,1.

Сполука Прикладу 76, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)ізохінолін-3-амін:



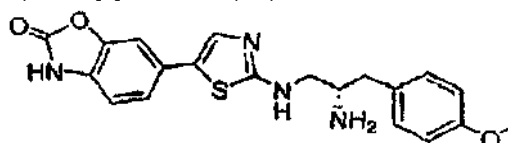
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 37-40. LCMS (M+H) 410,1, розрахунок для $C_{21}H_{21}ClN_3S$ 410,1.

Сполука Прикладу 77, N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-4-(етоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін:



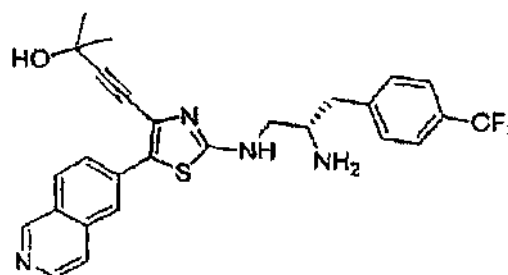
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 21. LCMS (M+H) 460,1, розрахунок для $C_{21}H_{23}ClN_5OS_2$ 460,09.

Сполука Прикладу 78, 6-(E-((S)-2-аміно-3-(4-метоксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он:



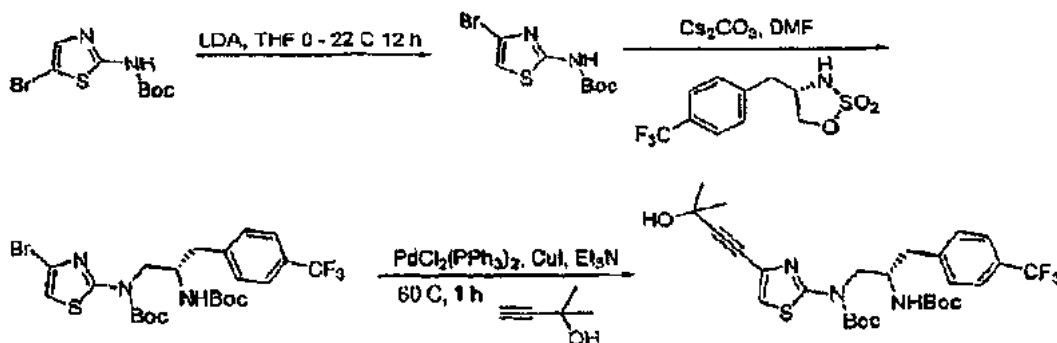
Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 36. LCMS m/z: 397 (M+1). 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 2,87-2,98 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,93 (d, J=8,61Гц, 2H), 7,06 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,36 (s, 2H).

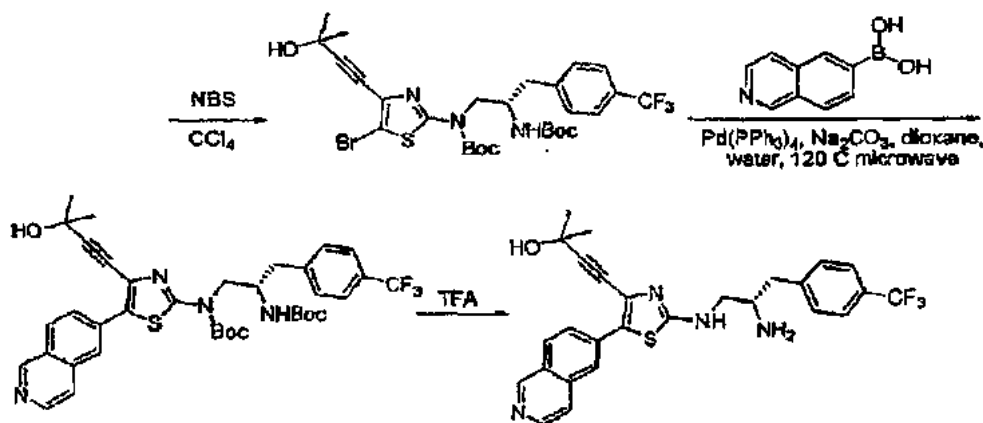
Сполука Прикладу 79, 4-(2-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)-2-метилбут-3-ин-2-ол:



4-(2-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)-2-метилбут-3-ин-2-ол синтезували так, як показано на Схемі 20.

Схема 20





t-Бутил 4-бромтіазол-2-ілкарбамат

Діізопропіламін (2,3мл, 16ммоль) відібрали в 30мл THF та охолодили до 0°C. До утвореної таким чином реакційної суміші додали бутиллітій, 2,5М у гексані (6,4мл, 16ммоль), і суміш перемішували впродовж 20 хвилин. Після цього до неї повільно додали трет-бутил 5-бромтіазол-2-ілкарбамат (1,5г, 5,4ммоль) у 8мл THF. За 15 хвилин додали приблизно 2мл води, суміш відігріли до кімнатної температури і перемішували впродовж 12год. Після цього суміш розбавили 30мл ½-насиченого водного розчину NH₄Cl і перенесли до ділильної лійки. Далі суміш двічі екстрагували 5мл EtOAc, а об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином і просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали трет-бутил 4-бромтіазол-2-ілкарбамат (1,5г, 100% вихід), який являв собою тверду речовину коричневого кольору.

(S)-трет-Бутил

1-(N-(4-бромтіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат:

t-Бутил 4-бромтіазол-2-ілкарбамат (0,91г, 3,3ммоль) відібрали в 15мл DMF, додали до нього Cs₂CO₃ (2,1г, 6,6ммоль), і цю суміш нагріли до 50°C. Далі до суміші повільно додали циклічний сульфамідат (1,5г, 3,9ммоль) у 8мл суміші DMF:THF 2:1, і цю суміш перемішували упродовж 1 години. Розчинник видалили під зниженим тиском, а залишок відібрали у 20мл EtOAc. Після цього обережно додали 20мл 10% водного розчину HCl, і суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Наступною була добавка 5% водного розчину NaOH доти, поки величина pH не перевищила 7. Цю суміш розділили в ділильній лійці, водну частину двічі екстрагували 20мл EtOAc, і об'єднані органічні екстракти промили 30мл сольового розчину і просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском з наступною флеш-хроматографією на силікагелі (від 2,5% до 10% EtOAc/гексани) отримали (S)-трет-бутил 1-(N-(4-бромтіазол-2-іл)-трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (1,4г, 74% вихід), який являв собою тверду клейку речовину білого кольору: LCMS (M+H) 580, 582 розрахунок для C₂₁H₃₀BrF₃N₃O₄S 580, 582.

(S)-трет-Бутил 1-(N-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)тіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат

(S)-трет-Бутил 1-(N-(4-бромтіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,25г, 0,43ммоль) відібрали в 4мл Et₃N. До цього екстракту додали 2-метилбут-3-ин-2-ол (0,21мл, 2,2ммоль), дихлорбіс-(трифенілфосфін)паладій(II) (0,030г, 0,043ммоль) і йодид міді(I) (0,025г, 0,13ммоль). Суміш перемішували впродовж 20 хвилин. Реакції не виявлялося, і цю суміш гріли при 60°C протягом 1 години. Після того, як LC/MS-аналіз показав завершення реакції, розчинник видалили під зниженим тиском, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (від 5% до 30% EtOAc/гексани), одержавши в результаті (S)-трет-бутил 1-(N-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)тіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,23г, 91% вихід): LCMS (M+H) 584 розрахунок для C₂₈H₃₇F₃N₃O₅S 583,6.

(S)-трет-Бутил 1-(N-(5-бром-4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)тіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат

(S)-трет-Бутил 1-(N-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)тіазол-2-іл)-трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,18г, 0,31ммоль) відібрали в 5мл CCl₄ і до екстракту додали NBS (0,11г, 0,62ммоль). За 3 години розчинник видалили під зниженим тиском, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (від 5% до 40% EtOAc/гексани), отримавши в результаті (S)-трет-бутил 1-(N-(5-бром-4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)тіазол-2-іл)-трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,05г, 24% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору

(S)-трет-Бутил 1-(N-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат

(S)-трет-Бутил 1-(N-(5-бром-4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)тіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-

(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,025г, 0,038ммоль) відібрали в 1мл діоксану у мікрохвильовій безпечній пробірці. До екстракту додали ізохінолін-6-ілборонову кислоту (0,0098г, 0,057ммоль), карбонат натрію, 2М у воді (0,075мл, 0,5ммоль) і тетраострифенілфосфінпаладій(О) (0,0044г 0,0038ммоль). Суміш знегазили продуванням її азотом і пробірку герметично закрили. Після цього пробірку гріли при 120°C у мікрохвильовій печі Personal Chemistry впродовж 20 хвилин. Далі суміш розбавили 10мл EtOAc, промили 5мл води і 5мл сольового розчину, а потім просушили над $MgSO_4$. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском з наступною флеш-хроматографією на силікагелі (піпеточна колонка, від 25% до 70% EtOAc/гексани) отримали (S)-трет-бутил 1-(N-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,010г, 37% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

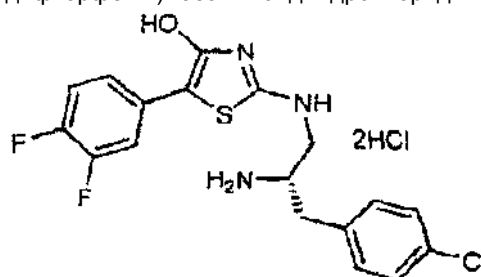
4-(2-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)-2-метилбут-3-ин-2-ол

(S)-трет-Бутил 1-(N-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)-трет-бутоксилкарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,010г, 0,01ммоль) відібрали в 1мл DCM і додали TFA (0,2мл). За 1,5 години розчинник видалили під зниженим тиском. Залишок помістили на колонку Varian Mega Bond ELUT SCX у MeOH та елювали 1М розчином NH_3 у MeOH, отримавши вільну ос-

нову. Розчинник видалили під зниженим тиском, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографі на силікагелі (піпеточна колонка, від 2,5% до 10% MeOH/DCM), одержавши в результаті

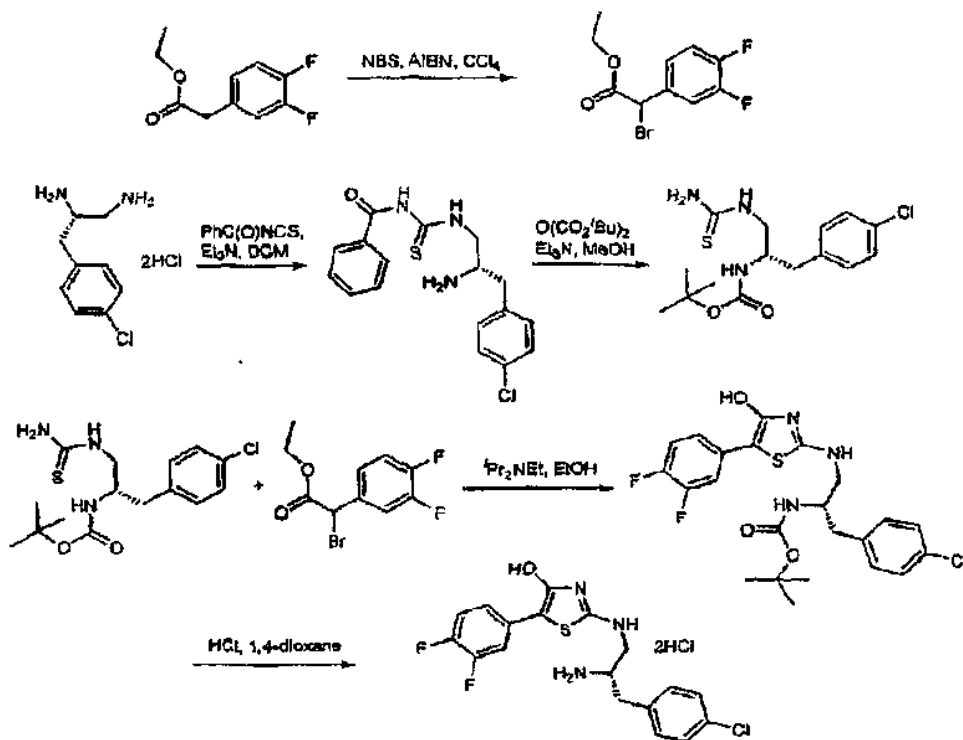
1-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)-2-метилбут-3-ин-2-ол (0,002г, 28% вихід) у вигляді жовтого масла LCMS (M+H) 511 розрахунок для $C_{27}H_{26}F_3N_4OS$ 510,6. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,7(s, 1H) 8,41 (d, J=5,87Гц, 1H) 8,28 (s, 1H) 8,07-8,13 (m, 2H) 7,79 (d, J=5,87Гц, 1H) 7,62 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,47 (d, J=8,02Гц, 2H), 3,47-3,25 (m, 3H) 2,95 (d, J=4,89Гц, 1H) 2,73 (dd, J=13,40 7,34Гц, 1H) 1,60 (s, 6H).

Сполука Прикладу 80, 2-((S)-2-Аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)-5-(3,4-дифторфеніл)тіазол-4-олдигідрохлорид



2-((S)-2-Аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)-5-(3,4-дифторфеніл)тіазол-4-олдигідрохлорид синтезували так, як показано на Схемі 21, із продажних вихідних матеріалів - етил 2-(3,4-дифторфеніл)ацетату і (S)-3-(4-хлорфеніл)пропан-1,2-діаміндигідрохлориду.

Схема 21



Етил 2-бром-2-(3,4-дифторфеніл)ацетат

Суміш етил 2-(3,4-дифторфеніл)ацетату (120г, 5,99ммоль), N-бромсукциніміду (1,17г, 6,59ммоль) і 2,2'-азобіс-(ізобутиронітрил) (0,48г, 0,899ммоль) у CCl_4 (20мл) поступово нагріли до кипіння зі зворотним холодильником і перемішували при цій температурі протягом ночі. Розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-колонкової хроматографії (100% гексани протягом 5 хвилин, а після цього від 0 до 5% EtOAc у гексанах протягом 23 хвилин). Отриманий цільовий продукт мав форму безколірного масла (1,14г, 68%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 1,31 (d, J=6,0Гц, 3H), 4,17-4,35 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 1H).

(S)-1-(2-Аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-3-бензоїлтіосечовина

Розчин бензоїлтіосіанату (2,94мл, 21,9ммоль) у DCM (50мл) по краплях, через добавальну ліжку, додали до суміші (S)-3-(4-хлорфеніл)пропан-1,2-діамідгідрохлориду (5,63г, 21,9ммоль) і TEA (7,60мл, 54,6ммоль) у DCM (200мл) при -10°C в атмосфері азоту. Операція додавання тривала 30 хвилин. Після цього суміш поступово відігріли до навколишньої температури і перемішували протягом ночі. Розчинник видалили у вакуумі. Залишок поділили між EtOAc і водою. Об'єднані органічні фракції промили сольовим розчином. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-колонкової хроматографії (від 20 до 100% EtOAc у гексанах, Biotage Si 40M). Отриманий продукт мав форму піноподібної твердої речовини майже білого кольору, 5,53г, 73%. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 1,84 (broad, NH_2), 2,57-2,71 (m, 1H), 2,82-2,94 (m, 1H), 3,34-3,48 (m, 1H), 3,51-3,65 (m, 1H), 3,82-3,99 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,80-7,91 (m, 2H), 9,00 (broad, NH), 11,07 (broad, NH). LCMS (API-ES): 348,1/350,1 (M^+ +H), хлорна конфігурація.

(S)-трет-Бутил 3-(4-хлорфеніл)-1-тіоурейдпропан-2-ілкарбамат

Суміш (S)-1-(2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-3-бензоїлтіосечовини (5,50г, 15,8ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (3,80г, 17,4ммоль) і TEA (3,30мл, 23,7ммоль) у MeOH (60мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видалили у вакуумі. Після цього залишок поділили між EtOAc і водою. Об'єднані органічні фракції промили сольовим розчином, розчинник видалили у вакуумі. Далі суміш перемішали з K_2CO_3 (6,56г, 47,4ммоль) у MeOH (20мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видалили у вакуумі, а залишок поділили між EtOAc і водою. Об'єднані органічні фракції промили сольовим розчином. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-колонкової хроматографії (від 0 до 70% EtOAc у гексанах). У результаті був отриманий продукт, який мав форму твердої піноподібної речовини білого кольору, 4,04г, 74%. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,27-1,45 (m, 9H), 2,45-2,96 (m, 2H), 3,34-3,97 (m, 3H), 7,4-7,34 (m, 4H). LCMS (API-ES): 344/346, (M^+ +H), хлорна конфігурація.

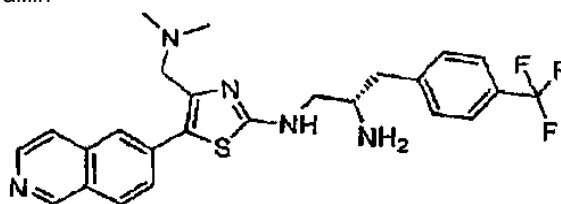
(S)-трет-Бутил 3-(4-хлорфеніл)-1-(5-(3,4-дифторфеніл)-4-гідрокситіазол-2-іламіно) пропан-2-ілкарбамат

Суміш (S)-трет-бутил 3-(4-хлорфеніл)-1-тіоурейдопропан-2-ілкарбамату (0,585г, 1,70ммоль) та етил 2-бром-2-(3,4-дифторфеніл)ацетату (0,500г, 1,79ммоль) в етиловому спирті (2мл) і діізопропілетиламіні (0,3мл) у герметично закритій пляшечці (мікрохвильовій пляшечці Biotage, 5мл) з магнітним перемішувальним стрижнем гріли у мікрохвильовій печі (Initiator, Biotage) при 120°C протягом 15 хвилин. Після охолодження до навколишньої температури леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок поділили між EtOAc і водою. Об'єднані органічні фракції промили сольовим розчином. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-колонкової хроматографії (20% EtOAc у гексанах протягом 5 хвилин, від 20% до 100% EtOAc у гексанах протягом 23 хвилин). У результаті був отриманий цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору, 0,201г, 24%. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,22-1,39 (m, 9H), 2,52-2,97 (m, 2H), 3,35-3,60 (m, 1H), 3,64-3,85 (m, 1H), 3,92-4,24 (m, 1H), 7,11-7,46 (m, 7H). LCMS (API-ES): 496,1/498, (M^+ +H), хлорна конфігурація.

2-((S)-2-Аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)-5-(3,4-дифторфеніл)тіазол-4-олдигідрохлорид

Хлорид водню (4,0M розчин у 1,4-діоксані, 5мл) додали до трет-бутил(S)-3-(4-хлорфеніл)-1-(5-(3,4-дифторфеніл)-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іламіно)пропан-2-ілкарбамату (0,0940г, 0,90ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин у герметично закритій посудині. Розчинник видалили у вакуумі, отримавши продукт у вигляді твердої речовини білого кольору, 89,3мг, 100%. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,90-3,2 (m, 2H), 3,64-3,87 (m, 3H), 7,3-7,44 (m, 7H). LCMS (API-ES): 396,0/398,0 (M^+ +H), хлорна конфігурація.

Сполука Прикладу 81, N-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-((диметиламіно)метил)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін

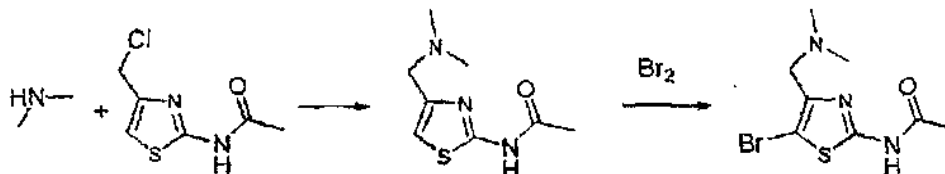


N-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-((диметиламіно)метил)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін. MS (M^+ +H): розрахунок 486,9, вимірювання 486,2. Сполуку Прикладу 81 синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 36, використовуючи реакцію з'єднання між відповідним бромтіазоловим проміжним (S)-трет-бутил 1-(N-(5-бром-4-((диметиламіно)метил)тіазол-2-іл)ацетамід)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбаматом і бороновою кислотою, отримавши Вос-захисений проміжний трет-бутил (S)-1-(4-((диметиламіно)метил)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-

іламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат. (S)-трет-бутил 1-(N-(5-бром-4-((диметиламіно)метил)тіазол-2-іл)ацетамід)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат синтезували відповідно до процесу, аналогічного пока-

заному на Схемі 10. При цьому використовувався як вихідний матеріал 5-бром-4-((диметиламіно)метил)тіазол. 5-бром-4-((диметиламіно)метил)тіазол був приготований так, як показано на Схемі 22.

Схема 22



N-(4-((Диметиламіно)метил)тіазол-2-іл)ацетамід

N-(4-(Хлорметил)тіазол-2-іл)ацетамід (2,0г, 10ммоль) у 20мл THF по частинах додали до диметиламіну (4,7г, 105ммоль). Після додавання суміш перемішували впродовж ще 30 хвилин. Розчинник видалили під зниженим тиском. До залишку, що утворився, додали 200мл дистильованої води, і цю суміш екстрагували EtOAc-ацетатом. EtOAc розчин промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника отримали сирій продукт у вигляді твердої речовини майже білого кольору (1,3г, вихід 80%). LCMS (API-ES) m/z (%) 200, (100%, M⁺+H). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ мн. ч. 2,24 (s, 3H) 2,26 (s, 6H) 3,43 (s, 2H) 6,73 (s, 1H).

N-(5-Бром-4-((диметиламіно)метил)тіазол-2-іл)ацетамід

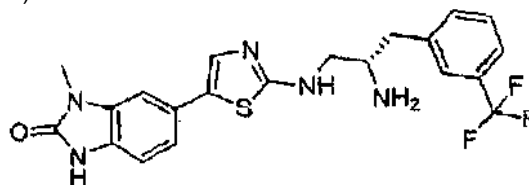
До розчину N-(4-((диметиламіно)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду (1,1г, 5,5ммоль) у 10мл AcOH по краплях додали Br₂ (0,28мл, 5,5ммоль). Утворена суміш одразу знебарвилась і з'явився осад. Осад відфільтрували і промили AcOH. Зібраний осад нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію і двічі екстрагували 100мл EtOAc. Органічний шар об'єднали, один раз промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника був отриманий цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (1,0г, вихід 65%). LCMS (API-ES) m/z (%) 278,0 (100%, M⁺+H). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ мн. ч. 2,24 (s, 3H) 2,28 (s, 6H) 3,44 (s, 2H).

Сполука Прикладу 82, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3-(трифторметил)феніл)пропіламіно) тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он. Сполуку Прикладу 82 синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладах 36 і 57. При цьому використовувався як вихідний матеріал 3-(трифторметил)-1-фенілаланін від фірми PerTech для одержання проміжного циклічного сульфаміду подібно показаному на Схемі 24. MS (M+H):

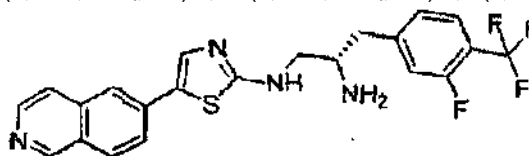
розрахунок 448,3, вимірювання 448,2; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 3,11-3,17 (m, 2H) 3,39 (s, 3H) 3,61-3,68 (m, 2H) 3,86-3,93 (m, 1H) 7,03-7,08 (m, 1H) 7,2-7,7 (m, 1H) 7,22 (d, J=1,7Гц, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,57-7,65 (m, 3H) 7,70 (s, 1H).

Сполука Прикладу 83,

N-((S)-2-Аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін:

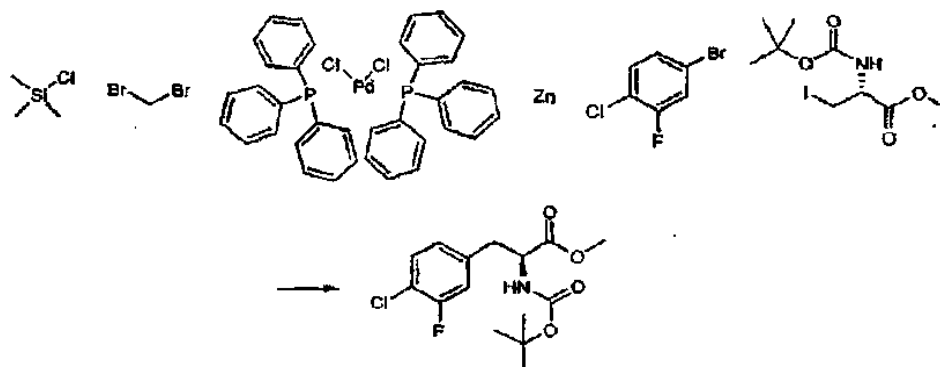


Сполука Прикладу 83 була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. MS (M+H): розрахунок 447,2, вимірювання 447,1; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,68-2,79 (m, 1H) 2,92-3,02 (m, 1H) 3,33-3,39 (m, 2H) 3,39-3,50 (m, 1H) 7,21-7,31 (m, 2H) 7,58-7,68 (m, 2H) 7,72-7,83 (m, 2H) 7,89 (dd, J=8,61, 1,76Гц, 1H) 8,05 (d, J=8,61Гц, 1H) 8,39 (d, J=5,87Гц, 1H) 9,4 (s, 1H).



Приклади 84-87. Сполуки Прикладів 84-87 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. При цьому використовувався амінокислотний естер(S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропаноат, який був приготований за допомогою реакції з'єднання між 4-бром-1-хлор-2-фторбензолом і (R)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-йодпропаноатом, як показано на Схемі 23.

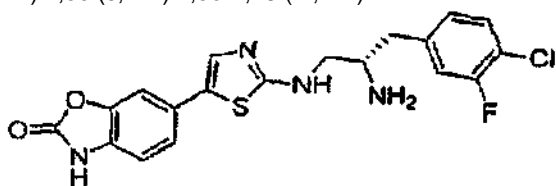
Схема 23



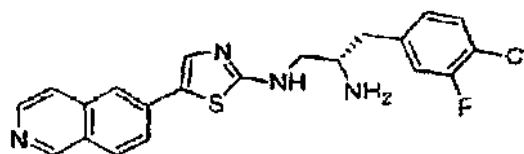
(S)-Метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропаноат.

До висушеної на полум'ї 500мл круглодонної колби помістили цинк (23,8г, 365ммоль) і 100мл DMF. Потім додали метилендибромід (3,17г, 18,2ммоль), і цю суміш гріли при 90°C протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури до суміші додали триметилсилілхлорид (0,463мл, 3,65ммоль), і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього до неї частинами (по 5,0г) додали Вос-3-йод-1-аланінметиловий естер (20,00г, 60,8ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин до суміші додали дихлорбіс-(трифенілфосфін)паладій(II) (2,35г, 3,34ммоль) і 4-бром-1-хлор-2-фторбензол (19,г, 91,1ммоль) у 20мл DMF. Після перемішування при кімнатній температурі упродовж 16год. реакційну суміш профільтрували через шар целіту. Маточний розчин випарили під високим вакуумом. Залишок відібрали в EtOAc і промили 200мл насиченого хлориду амонію, та сольовим розчином, і оброблену таким чином суміш просушили над сульфатом натрію. Сирий продукт піддали хроматографічному очищенню з елюванням 10% EtOAc у гексані. Після видалення розчинника був отриманий цільовий продукт у вигляді безколірного масла (6,5г, вихід 58%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ мн. ч. 1,45 (s, 9H) 2,96-3,05 (m, 1H) 3,08-3,7 (m, 1H) 3,75 (s, 3H) 4,32 (m, 1H) 6,84-6,97 (m, 2H) 7,31 (t, J=7,91Гц, 1H). MS (M+H): розрахунок 332,1 вимірювання 232,1.

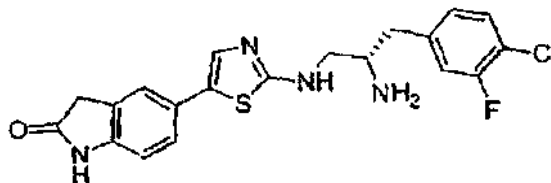
Сполука Прикладу 84, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: MS (M+H): розрахунок 419,07, вимірювання 419,1; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,67 (dd, J=13,60, 7,53Гц, 1H) 2,89 (dd, J=13,60, 5,38Гц, 1H) 3,23-3,30 (m, 1H) 3,33 (dd, 2H) 7,02-7,2 (m, 2H) 7,5-7,23 (m, 2H) 7,28 (s, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,36-7,45 (m, 1H).



Сполука Прикладу 85, N-((S)-2-аміно-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: MS (M+H): розрахунок 413,09, вимірювання 413,1; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,67 (dd, J=13,60, 7,34Гц, 1H) 2,85-2,93 (m, 1H) 3,34 (d, 2H) 3,43 (t, J=8,12Гц, 1H) 7,09 (d, J=8,02Гц, 1H) 7,19 (dd, J=10,27, 1,66Гц, 1H) 7,41 (t, J=7,92Гц, 1H) 7,66 (s, 1H) 7,73-7,82 (m, 2H) 7,88 (dd, 7-8,61, 1,57Гц, 1H) 8,05 (d, J=8,61Гц, 1H) 8,38 (d, J=5,87Гц, 1H) 9,3 (s, 1H).

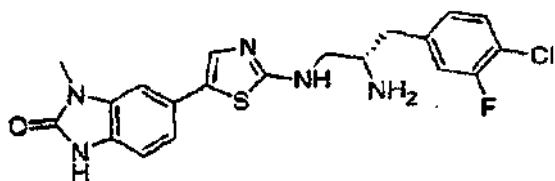


Сполука Прикладу 86, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS (M+H): розрахунок 417,09, вимірювання 417,1; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,66 (dd, J=13,60, 7,34Гц, 1H) 2,89 (dd, J=3,69, 5,48Гц, 1H) 3,22-3,29 (m, 1H) 3,33 (s, 2H) 3,36-3,43 (m, 1H) 3,45-3,56 (m, 1H) 6,87 (d, J=8,02Гц, 1H) 7,08 (dd, J=8,22, 1,37Гц, 1H) 7,8 (dd, J=10,37, 1,76Гц, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,28 (dd, J=8,02, 1,56Гц, 1H) 7,35-7,43 (m, 2H).



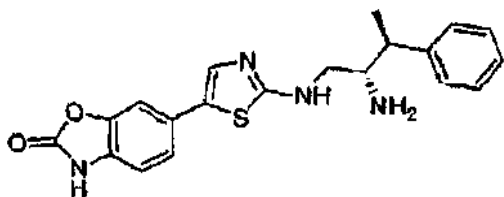
Сполука Прикладу 87, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он:

MS (M+H): розрахунок 432,1 вимірювання 432,1; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,96-3,02 (m, 2H) 3,42 (s, 3H) 3,53 (dt, J=14,77, 7,29Гц, 1H) 3,61-3,70 (m, 1H) 3,73-3,83 (m, 1H) 7,06 (d, J=8,02Гц, 1H) 7,7 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,23 (s, 1H) 7,26-7,32 (m, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,50 (t, J=7,92Гц, 1H).

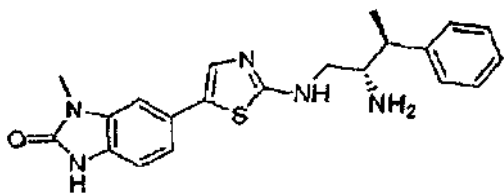


Приклади 88-91. Сполуки Прикладів 88-91 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Приклад 82. При цьому використовувався як вихідний матеріал N-Вос-еритро-1-бета-метилфенілаланін від фірми Acres.

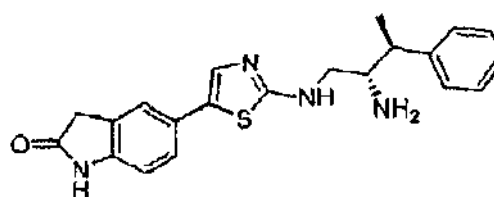
Сполука Прикладу 88, 6-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-фенілбутиламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: MS (M+H): розрахунок 381,13, вимірювання 381,1.



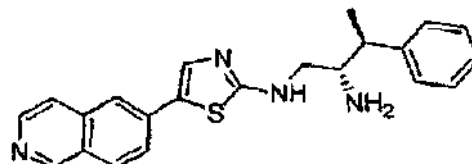
Сполука Прикладу 89, 6-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-фенілбутиламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он: MS (M+H): розрахунок 394,16, вимірювання 394,2.



Сполука Прикладу 90, 5-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-фенілбутиламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS (M+H): розрахунок 379,15, вимірювання 379,2.



Сполука Прикладу 91, N-((2S,3S)-2-аміно-3-фенілбутил)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: MS (M+H): розрахунок 375,16, вимірювання 375,2.



Приклад 92:

5-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-онова сіль метансульфокислоти. Сполуку Прикладу 92 синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Приклад 82. При цьому використовувався проміжний циклічний сульфамідат (S)-трет-бутил

4-((S)-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат, 2,2-діоксид, який синтезували так, як показано на Схемі 24. HRMS (M+H): розрахунок 447,4609, вимірювання 447,4627; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 1,49 (d, J=7,03Гц, 3H) 2,72 (s, 3H) 3,21-3,29 (m, 1H) 3,56 (s, 2H) 3,65-3,72 (m, 1H) 3,74-3,81 (m, 1H) 3,81-3,87 (m, 1H) 6,90 (d, J=8,53Гц, 1H) 7,29-7,34 (m, 2H) 7,40 (s, 1H) 7,58 (d, J=8,03Гц, 2H) 7,74 (d, J=8,53Гц, 2H).

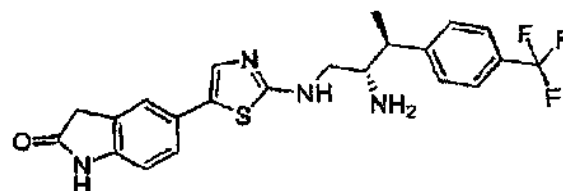
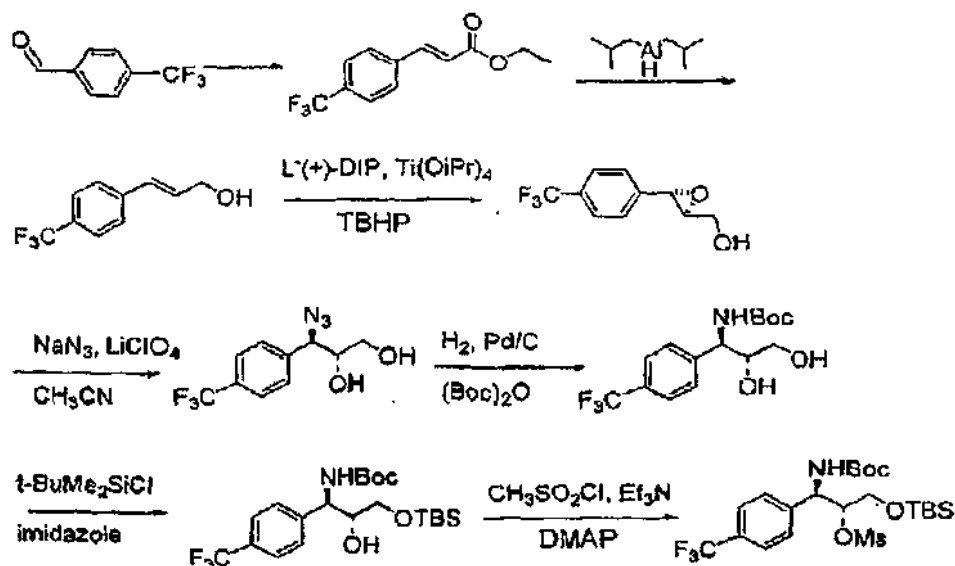
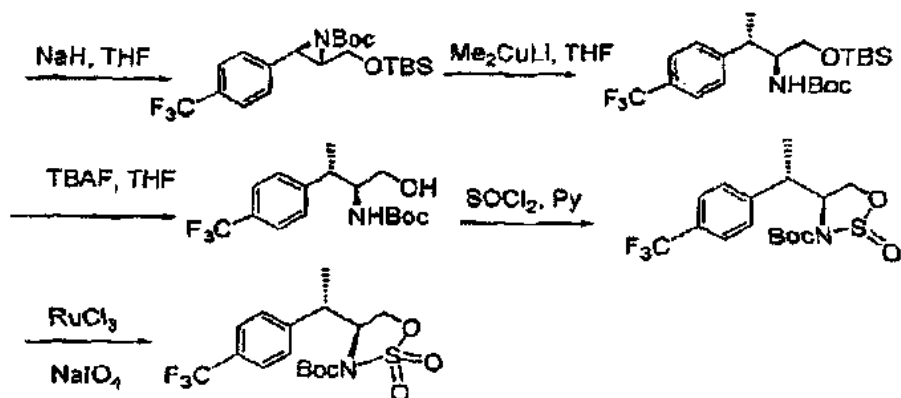


Схема 24





(Е)-Етил 3-(4-(трифторметил)феніл)акрилат
До розчину (карбоетоксиметил)трифенілфосфорану (55,3г, 159ммоль) у 150мл DCM додали альфа, альфа,альфа-трифтор-р-толуальдегід (25,00г, 144ммоль) у 75мл DCM. Ця реакція є екзотермічною. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 90 хвилин. Після видалення розчинника до залишку, що утворився, додали гексан. Із розчину випав осад, який відфільтрували через фільтрувальний папір. Зібрану тверду речовину піддали силікагель-хроматографії з елюентом із 100% гексану, отримавши в результаті ((Е)-етил 3-(4-(трифторметил)феніл)акрилат у вигляді твердої речовини білого кольору (25,0г, вихід 71%). LCMS (API-ES) m/z (%): 245,1 (100%, $M^+ + H$); 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ мн. ч. 1,35 (t, $J=7,14$ Гц, 3H) 4,28 (q, $J=7,04$ Гц, 2H) 6,68 (d, $J=16,04$ Гц, 1H) 7,70-7,77 (m, 3H) 7,80-7,84 (m, 2H).

(Е)-3-(4-(Трифторметил)феніл)проп-2-ен-1-ол
(Е)-Етил 3-(4-(трифторметил)феніл)акрилат (25,00г, 102ммоль) у 100мл етеру охолодили у водяній бані з льодом. До цього розчину додали ді-ізо-бутилалюмінійгідрид (205мл, 205ммоль) у гексані. Після цього водно-льодяну баню видалили. За 2 години перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили 200мл діетилового етеру, охолодили до 0°C і погасили обережним додаванням 200мл сольового розчину і 200мл 5,0М розчину HCl. Водний розчин двічі екстрагували діетиловим етером (по 200мл). Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Утворений продукт очистили за допомогою хроматографії з елюванням 20% EtOAc у гексані. Після видалення розчинника отримали цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (15,3г, вихід 74%). 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ мн. ч. 4,28 (dd, $J=5,28, 1,57$ Гц, 2H) 6,55 (dt, $J=15,94, 5,23$ Гц, 1H) 6,67-6,75 (m, 1H) 7,58-7,67 (m, 4H).

((2S,3S)-3-(4-(Трифторметил)феніл)оксиран-2-іл)метанол

До 2000мл висушеної на полум'ї колби помістили сухі порошкові 4А молекулярні сита (9,0г) і безводний DCM (1000мл) в атмосфері азоту. Після охолодження колби до -20°C до неї за допомогою канюли при перемішуванні послідовно ввели такі реагенти: діізопропіл 1-тарtrat (5г, 21ммоль), тетраізопропоксид титану (4мл, 14ммоль) і 5,5М

розчин t-бутилгідропероксиду (101мл, 554ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години при -20°C і до неї протягом 30 хвилин додали розчин (Е)-3-(4-(трифторметил)феніл)проп-2-ен-1-олу (56,0г, 277ммоль) у 150мл DCM. Через 8 годин перемішування при цій же температурі реакцію погасили додаванням 24мл 10% водного розчину NaOH, насиченого NaCl (було приготовано 100мл 10% розчину шляхом додавання 10г NaCl до розчину 10г NaOH у 95мл води). Підтримуючи температуру охолоджувальної бані на рівні -20°C до суміші по краплях додали 300мл етеру. Після додавання етеру охолоджувальну баню видалили і суміші дали відігрітися до 10°C. Далі суміш перемішували ще 15 хвилин при 10°C, і до неї додали безводний $MgSO_4$ (24г) і целіт (3г). Після останніх 30 хвилин перемішування суміші дали відстоятися і верхню її частину профільтрували через шар целіту. Целіт промили 20мл етеру. Розчинники випарили, а гідропероксид трет-бутилу видалили шляхом азеотропного випарювання з толуолом (3×100мл) під високим вакуумом. Сирий продукт піддали хроматографічному очищенню з елюванням 30% EtOAc у гексані. Після видалення розчинника був отриманий цільовий продукт у вигляді безколірного масла (54г, вихід 90%). 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ мн. ч. 3,7 (ddd, $J=4J_4, 2,89, 2,5$ Гц, 1H) 3,72 (dd, $J=12,72, 4,70$ Гц, 1H) 3,90 (dd, $J=12,72, 2,93$ Гц, 1H) 3,96 (d, $J=1,96$ Гц, 1H) 7,50 (d, $J=8,02$ Гц, 2H) 7,66 (d, $J=8,22$ Гц, 2H).

((2R,3S)-3-Азидо-3-(4-

(трифторметил)феніл)пропан-1,2-діол

До суміші ((2S,3S)-3-(4-(трифторметил)феніл)оксиран-2-іл)метанолу (15,00г, 68,8ммоль) у 400мл ACN додали перхлорат літію (75,3мл, 1719ммоль). Реакційна суміш мала форму суспензії. Після перемішування впродовж 15 хвилин до суспензії додали азид натрію (12,1мл, 344ммоль), і цю суміш гріли при 65°C протягом 24год. в атмосфері азоту. Після цього реакційну суміш охолодили і розчинник випарили під зниженим тиском. Додали 500мл дистильованої води й оброблену таким чином суміш тричі екстрагували (3×400мл) діетиловим етером. Об'єднані етерні шари безпосередньо просушили над $MgSO_4$. Після видалення розчинника отримали цільовий продукт у вигляді безколірного масла (14,5г, вихід 81%) 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ мн.

ч. 3,50-3,56 (m, 1H) 3,58-3,63 (m, 1H) 3,84-3 90 (m, 1H) 4,78 (d, J=6,53Гц, 1H) 7,62 (d, J=8,03Гц, 2H) 7,67-7,73 (m, 2H).

трет-Бутил (1R,2R)-2,3-дигідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)пропілкарбамат

До (2R,3R)-3-азидо-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1,2-діолу (14,50г, 56ммоль) у 120мл EtOAc додали ди-трет-бутилдикарбонат (17г, 78ммоль) і 10% Pd/C (1,45г, 14ммоль) Суміш дегідрогенізували під атмосферним тиском доти, поки в даних TLC-аналізу не зникли ознаки наявності вихідного матеріалу (приблизно 36год.). Реакційну суміш профільтрували через целіт. Фільтрат промили двічі водою і двічі сольовим розчином, а потім просушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника до залишку додали 100мл гексану. Утворився осад. Осад профільтрували і промили холодним гексаном. Після просушування фільтрату повітрям був отриманий цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (11,0г, вихід 60%). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 1,42 (s, 9H) 3,43-3,52 (m, 2H) 3,84 (q, J=5,41Гц, 1H) 4,75 (d, J=5,67Гц, 1H) 7,52-7,57 (m, 2H) 7,60-7,64 (m, 2H).

трет-Бутил (1R,2R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)пропілкарбамат

трет-Бутил(1R,2R)-2,3-дигідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)пропілкарбамат (11г, 32,8ммоль) у 100мл DMF охолодили у водяній бані з льодом. Однією частиною додали 1H-імідазол (8,2мл, 72ммоль), суміш перемішали впродовж 10 хвилин в атмосфері азоту і до неї через шприц додали трет-бутилдиметилсилілхлорид (5,43г, 36,0ммоль) у 20мл DMF. Моніторинг процесу реакції проводили за допомогою TLC-хроматографії. За 16 годин DMF випарили під високим вакуумом. До суміші додали 150мл дистильованої води, і оброблену таким чином суміш екстрагували у діетиловий етер (2×200мл). Етерний шар промили насиченим водним розчином хлориду аміаку і просушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника був отриманий цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (14,0г, вихід 95%). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 0,08-0,12 (m, 6H) 0,97 (s, 9H) 1,43 (s, 9H) 3,50 (s, 1H) 3,63 (s, 1H) 3,85 (s, 114) 4,81 (s, 1H) 7 53-7,58 (m, 2H) 7,60-7,66 (m, 2H).

(1R,2R)-1-(трет-Бутоксикарбоніл)-3-(трет-бутилдиметилсилілоху)-1-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілметансульфонат

До розчину трет-бутил (1R,2R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)пропілкарбамат у (14,50г, 32,3ммоль) у 50мл DCM при -15°C додали TEA (4,57г, 45,2ммоль), N,N-диметилпіридин-4-амін (0,97г, 1,61ммоль) і метансульфонілхлорид (3,26мл, 41,9ммоль). Суміш залишили відігріватися до кімнатної температури. До суміші додали 200мл дистильованої води, і водну фазу екстрагували у DCM (2×200мл). Об'єднаний органічний шар промили холодним 5% HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію і водою. Сирий продукт піддали хроматографічному очищенню з елюванням 15% EtOAc у гексані. Після видалення роз-

чинника був отриманий цільовий продукт у вигляді безколірного масла (15г, вихід 88%). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 0,11 (d, J=3,91Гц, 6H) 0,93-0,98 (m, 9H) 1,44 (s, 9H) 2,84 (s, 3H) 3,80-3,87 (m, 2H) 4,84-4,86 (m, 1H) 5,3 (d, J=5,28Гц, 1H) 7,58 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,69 (d, J=8,22Гц, 2H).

(2R, 3R)-трет-Бутил 2-((трет-бутилдиметилсилілоху)метил)-3-(4-(трифторметил)феніл)азирин-1-карбоксилат

До суспензії 4,0г гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) у 50мл THF при температурі 0°C додали розчин (1R,2R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілметансульфонату (13,5г, 25,6ммоль) у 60мл THF. Моніторинг за розвитком реакції вели за допомогою TLC-хроматографії (20% EtOAc у гексані). Коли за даними TLC-хроматографії ознак наявності вихідного матеріалу більше не спостерігалось, до суміші для видалення надлишку гідриду натрію додали 4г MeOH. Розчинник видалили під зниженим тиском, і до залишку додали 200мл дистильованої води. Водну фазу екстрагували (3×150мл) EtOAc-ацетатом. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Після цього сирий продукт очистили за допомогою хроматографії з елюванням 3% EtOAc у гексані. Після видалення розчинника був отриманий цільовий продукт у вигляді безколірного масла (6,5г, вихід 58%). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 0,14-0,18 (m, 6H) 0,95-0,98 (m, 9H) 1,46 (s, 9H) 2,78 (q, J=2,80Гц, 1H) 3,64 (d, J=2,93Гц, 1H) 4,11 (ddd, J=18,9, 11,93, 2,54Гц, 2H) 7,48 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,66 (d, J=8,02Гц, 2H).

трет-Бутил (2S,3S)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат

До перемішуваної суспензії йодиду міді (7,9г, 42ммоль) у 150мл етеру при температурі 0°C додали метиллітій (1,6М розчин у діетиловому етері (52мл, 83ммоль)). Суміш перемішували при цій температурі впродовж 20 хвилин. Розчин (2R,3R)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)-3-(4-(трифторметил)феніл)азирин-1-карбоксилату (6,00г, 14ммоль) у 150мл етеру через канюлю додали до розчину літійдиметилкупрату. Суміш перемішували при температурі 0°C і контролювали за допомогою TLC-хроматографії. Коли ознак наявності вихідного матеріалу більше не спостерігалось (приблизно 7 годин), до реакційної суміші додали 250мл суміш насиченого водного розчину хлориду аміаку і гідроксиду аміаку 8:1 (28-30% у воді). Утворену таким чином реакційну суміш екстрагували діетиловим етером (2×300мл). Об'єднані органічні шари двічі промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. Сирий продукт піддали хроматографічному очищенню з елюванням 3% EtOAc у гексані. Після видалення розчинника був отриманий цільовий продукт у вигляді безколірного масла (2,0г, вихід 32%). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 0,09 (s, 6H) 0,90-0,96 (m, 9H) 1,25-1,33 (m, 12H) 3,00-3,11 (m, 1H) 3,68-3,80 (m, 3H) 7,43 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,56 (d, J=8,02Гц, 2H).

трет-Бутил (2S,3S)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат

До трет-бутил (2S,3S)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамату (2000мг, 4,5ммоль) у 25мл етеру при 0°C додали 1,0М тетрабутиламоніфториду у THF (8,9мл, 8,9ммоль). Після цього льодяну баню усунули. Моніторинг за розвитком реакції вели за допомогою TLC-хроматографії. Через 60 хвилин розчинник випарили і до суміші додали 100мл діетилового етеру. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, а потім просушили над сульфатом натрію. Сирий продукт піддали хроматографічному очищенню з елююванням 30% EtOAc у гексані. Після видалення розчинника був отриманий цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (1,25г, 84%). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 1,26-1,31 (m, 9H) 1,34 (d, J=7,04Гц, 3H) 3,02-3,3 (m, 1H) 3,61-3,67 (m, 2H) 3,75 (dd, J=8,71, 4,60Гц, 1H) 7,44 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,57 (d, J=8,22Гц, 2H).

Суміш (R)-трет-бутил 4-((S)-1-(4-(трифторметил)феніл)-1-5-етил)-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилату, 2-оксиду і (S)-трет-бутил 4-((S)-1-(4-(трифторметил)феніл)-1-5-етил)-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилату, 2-оксиду

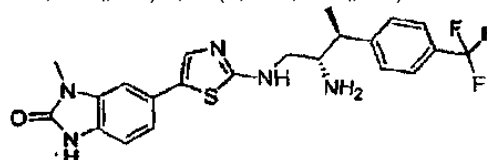
До розчину тюрнілхлориду (0,6мл, 8ммоль) у 10мл MeCN при температурі -60°C по краплях через шприц додали розчин трет-бутил (2S,3S)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамату (1,1г, 3ммоль) у 20мл MeCN. Через 10 хвилин, підтримуючи охолоджувальну баню при температурі -60°C, до суміші по краплях додали піридин (1мл, 16ммоль). Після цього суміш залишили відігріватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Під час відігрівання реакційна суміш залишалася в стані суспензії. Після перемішування протягом ночі реакційна суміш прийняла стан прозорого коричневого розчину. Розчинник із суміші видалили під зниженим тиском. Залишок відібрали в 100мл EtOAc. Суміш перенесли до ділільної лійки і промили двічі 100мл води та один раз 100мл сольового розчину. Органічний шар просушили над Na₂SO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском та наступної флеш-хроматографії на силікагелі (від 5% до 10% EtOAc/гексани) отримали 1,0г суміші діастереомерів. Цей продукт мав форму твердої речовини жовтого кольору. Кількість отриманого продукту складала 900мг, що відповідало 70% виходу процесу. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ мн. ч. 1,40-1,44 (m, 9H) 1,51 (m, 3H) 3,62-3,70 (m, 1H) 4,37-4,46 (m,

2H) 4,79-4,89 (m, 1H) 7,38-7,43 (m, 2H) 7,59 (t, J=8,90Гц, 2H).

(S)-трет-Бутил 4-((S)-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат, 2,2-діоксид

У 500мл круглодонній колбі змішали періодат натрію (2,30г, 9,5ммоль), гідрат хлориду рутенію(III) (2,67мг, 0,012ммоль) і сульфомідит (900мг, 2,37ммоль). Розчинник мав таке об'ємне співвідношення його компонентів: ACN:вода:EtOAc=30:10:5. Кількість ACN складала 45мл. Після опромінювання ультразвуком протягом 17 хвилин суміш набула стану цілком прийнятної суспензії. Суміш профільтрували через фільтрувальний папір і промили DCM. Розчинник випарили. Оброблену таким чином суміш відібрали в DCM і промили водою та сольовим розчином. Органічний шар просушили над сульфатом натрію. Було отримано 840мг продукту у формі твердої речовини білого кольору з виходом 88%. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ мн. ч. 1,44-1,49 (m, 12H) 3,51-3,59 (m, J=6,90, 6,90, 6,90, 6,90Гц, 1H) 4,40-4,50 (m, 3H) 7,43 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,61 (d, J=8,22Гц, 2H).

Приклад 93, 6-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он. Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 92. MS (M+H): розрахунок 462,5, вимірювання 462,0; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 1,39 (d, J=7,34Гц, 3H) 2,93-3,01 (m, 1H) 3,21-3,27 (m, 2H) 3,42 (s, 3H) 3,52-3,60 (m, 1H) 7,04 (d, J=8,22Гц, 1H) 7,15 (dd, J=8,2, 1,66Гц, 1H) 7,21 (d, J=1,56Гц, 1H) 7,30 (s, 1H) 7,50 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,65 (d, J=8,02Гц, 2H).



Приклад 94, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(3-хлорпропокси)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 36. При цьому використовувався (S)-трет-бутил 3-(4-(3-хлорпропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат, приготований згідно зі Схемою 25. HRMS: розрахунок для C₂₃H₂₅ClN₄O₂S 456,3867, вимірювання 457,4595 [M+H]; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,16-2,23 (m, J=6,16Гц, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 3,47-3,56 (m, 3H), 3,60-3,76 (m, 4H), 4,11 (t, J=5,87Гц, 2H), 6,87-6,97 (m, 3H), 7,21-7,39(m,5H).

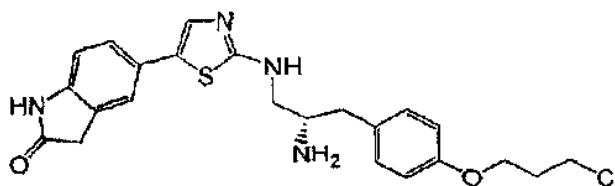
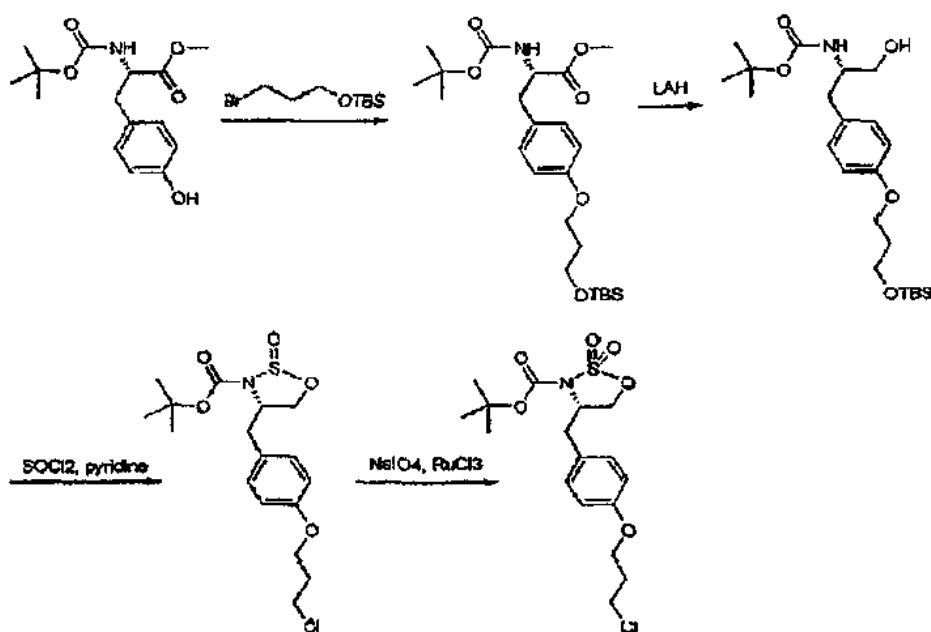


Схема 25



(S)-метил
2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)пропаноат

(3-Бомопропокси)-трет-бутилдиметилсилан (17,7мл 76,2ммоль), K_2CO_3 (14,0г, 102ммоль) і n-(трет-бутоксикарбоніл)-1-тирозинметиловий естер (15,0г, 50,8ммоль) об'єднали у DMF (63мл) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 12год. та при 80°C протягом 7год. Суміш розбавили етером (250мл) та сольовим розчином (100мл). Після цього суміш перепустили через лійку з грубою склянкою фритою. Фільтрат промили сольовим розчином (3×100мл), і органічний шар просушили над сульфатом натрію та випарили до маслянистого залишку жовтого кольору. Цю речовину розчинили в гексані і помістили на колонку із силікагелею та очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (330г) з градієнтним елюентом від 0% до 50% EtOAc у гексані, одержавши в результаті (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)пропаноат (23,6г, 100% вихід) у вигляді жовтого масла. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ мн. ч. 0,0 (s, 6H), 0,85 (s, 9H) 1,38 (s, 9H) 1,89-1,96 (m, 2H) 2,97 (s, 2H) 3,66 (s, 3H) 3,75 (t, J=5,97Гц, 2H) 3,99 (t, J=6,26Гц, 2H) 4,49 (m, 1H) 4,90 (m, 1H) 6,78 (d, J=8,61Гц, 3H) 6,97 (d, J=8,41Гц, 2H).

(S)-трет-Бутил 3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат:

До (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)пропаноату (10,23г, 21,9ммоль) у THF (200мл) по краплях упродовж 10 хвилин при 0°C додали LAH, 1,0М розчин у THF (21,9мл,

21,9ммоль). До цієї суміші додали сольовий розчин (200мл) та етер (250мл) і органічну фазу розділили. Водний шар промили етером (2×100мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (100мл), просушили над сульфатом натрію і випарили, отримавши (S)-трет-бутил 3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат (8,78г, 91,3% вихід) у формі твердих кристалів білого кольору; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ мн. ч. 0,04 (s, 6H) 0,87 (m, 9H) 1,38 (s, 9H) 1,81 (s, 1H) 1,89-1,96 (m, 2H) 2,73 (d, J=7,04Гц, 2H) 3,52 (s, 1H) 3,61 (s, 1H) 3,70 (s, 1H) 3,75 (t, J=5,97Гц, 3H) 4,00 (t, J=6,26Гц, 2H) 6,80 (d, J=8,41Гц, 2H) 7,06 (d, J=8,41Гц, 2H).

(S)-трет-Бутил 3-(4-(3-хлорпропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідит:

(S)-трет-бутил 3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат (8,78г, 20ммоль) у ACN (130мл) при температурі -60°C додали до тіонілхлориду (3,6мл, 50ммоль) протягом 35 хвилин. Крапельну лійку промили 10мл ACN. Суміш перемішували ще 30 хвилин при -60°C, додали до неї піридин (8,1мл, 100ммоль) і продовжили перемішування при кімнатній температурі. Через 23 години розчинник випарили, а залишок розчинили в суміші сольового розчину з EtOAc 1:1 (500мл). Водний шар промили етером (3×100мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (100мл), просушили над сульфатом натрію, адсорбували на силікагельну вставку й очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (330г) з градієнтним елюентом від 0% до 60% EtOAc у гексані. У результаті отримали (S)-трет-бутил 3-(4-(3-хлорпропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідит (2,64г, 34%

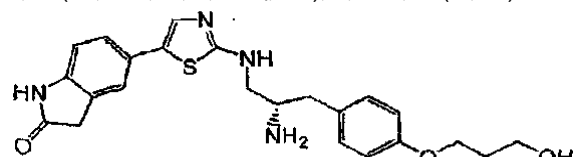
вихід) у формі суміші діастереомерів: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 1,26 (t, J=7,14Гц, 1H) 1,54, 1,56 (2s, 9H) 2,20-2,27 (m, J=6,06Гц, 2H) 3,75 (t, J=6,26Гц, 2H) 4,0 (td, J=5,77, 2,15Гц, 2H) 4,13 (s, 1H) 4,43 (d, J=9,39Гц, 1H) 4,81 (d, J=8,80Гц, 1H) 6,83-6,89 (m, 2H) 7,07-7,16 (m, 2H). Невеликі резонанси діастереомерів спостерігалися на 2,57, 2,78, 3,11 і 3,54 млн. ч.

(S)-трет-Бутил 3-(4-(3-хлорпропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат

До розчину (S)-трет-бутил 3-(4-(3-хлорпропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат (2,64г, 6,77ммоль) в ACN (36мл) та EtOAc (6мл) при температурі 0°C додали періодат натрію (1,28г, 5,98ммоль) у 20мл води і хлорид рутенію(III) (0,0113г, 0,0544ммоль). Суміш залишили відігріватися до кімнатної температури. За 6 годин ACN видалили шляхом роторного випаровування. Цю водну суміш та осад розчинили в EtOAc (200мл) і промили сольовим розчином (2x100мл). Сольовий розчин екстрагували EtOAc-ацетатом (50мл), а об'єднані органічні фракції просушили над сульфатом натрію і випарили, отримавши в результаті (S)-трет-бутил 3-(4-(3-хлорпропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат (2,61г, 95% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) млн. ч. 1,38- 1,45 (m, 9H) 2,05-2,12 (m, 2H) 2,72 (dd, J=13,50, 10,37Гц, 1H) 3,15 (dd, J=13,60, 4,21Гц, 1H) 3,59 (t, J=6,26Гц, 2H) 3,95 (t, J=5,77Гц, 2H) 4,16 (d, J=9,19Гц, 1H) 4,24 (s, 1H) 4,31 (d, J=3,33Гц, 1H) 6,73 (d, J=8,41Гц, 2H) 6,99 (d, J=8,41Гц, 2H).

Приклад 95, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(3-гідроксипропокси)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он.

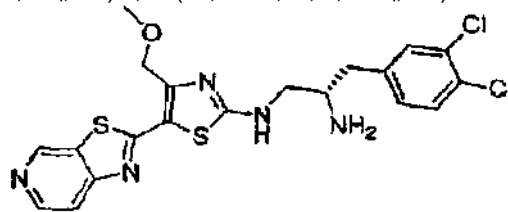
Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 36. При цьому використовувався (S)-трет-бутил 3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат. (S)-трет-бутил 3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат був приготований відповідно до Схеми 25, за винятком того, що реакцію з тіонілхлоридом проводили так, як описано нижче. HRMS: розрахунок для $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 438,7256, вимірювання 439,8018; ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 1,92-2,00 (m, J=6,75, 6,50, 6,38, 6,38Гц, 3H), 2,94 (d, J=7,24Гц, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,61-3,74 (m, 4H), 4,07 (q, J=6,06Гц, 2H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,30 (dd, J=8,22, 1,37Гц, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H).



(S)-трет-Бутил 3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат

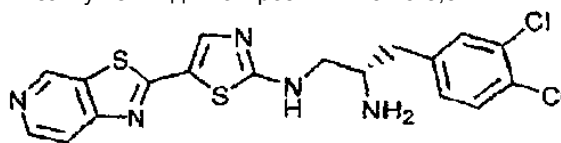
Суміш (S)-трет-бутил 3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат (1,11г, 2,5ммоль) у ACN (12мл) при температурі -60°C додали до тіонілхлориду (0,46мл, 6,3ммоль) і піридину (2,1мл, 25ммоль) в ACN (4мл). Суміші дали повільно відігріватися до кімнатної температури протягом 3год. Відігріту суміш випарили, а залишок відібрали в EtOAc, поділили між сольовим розчином (100мл) та етером (100мл) і промили сольовим розчином (2x50мл). Суміш висушили від етеру над сульфатом натрію, адсорбували на силікагельну вставку й очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом від 0% до 100% EtOAc у гексані. У результаті одержали (S)-трет-бутил 3-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропокси)феніл)-1-гідроксипропан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат (0,55г, 45% вихід) у вигляді безколірного масла: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 0,00 (s, 6H) 0,84 (s, 9H) 1,50, 1,51 (2 s, 9H) 1,89-1,97 (m, 2H) 2,47-2,57 (m, 0,5H) 2,67-2,79 (m, 0,5H) 2,99-3,3 (m, 0,5H) 3,46-3,57 (m, 0,5H) 3,75 (t, J=5,97Гц, 2H) 3,93-4,04 (m, 2H) 4,10-4,31 (m, 1H) 4,39 (d, J=9,39Гц, 0,5H) 4,40-4,50 (m, 0,5H) 4,42-4,85 (m, 1H) 6,81 (dd, J=8,22, 5,48Гц, 2H) 7,01-7,10 (m, 2H).

Приклад 96, N-((S)-2-аміно-3-(3,4-дихлорфеніл)пропіл)-4-(метоксиметил)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін. Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 17. LCMS (M+H) 480 розрахунок для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}_2$ 480,05. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,11 (s, 1H) 8,60 (d, J=5,48Гц, 1H) 7,81 (d, J=5,67Гц, 1H) 7,39 (dd, J=9,88, 8,31Гц, 1H) 7,36 (d, J=9,9Гц, 1H) 7,06 (dd, J=18,58, 8,02Гц, 1H) 6,30 (s, 1H) 6,14 (s, 1H) 4,74 (d, J=6,46Гц, 3H) 3,75 (bs, 1H) 3,28-3,37 (m, 1H) 3,20 (m, 1H) 2,94-3,02 (m, 2H) 2,83 (dd, J=13,40, 5,8Гц, 1H) 2,57 (dd, J=13,60, 8,51Гц, 1H).

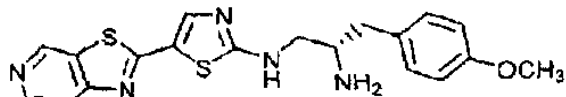


Приклади 97-99. Сполуки Прикладів 97-99 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 31.

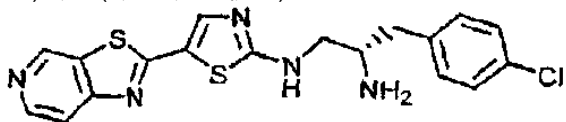
Сполука Прикладу 97, N-((S)-2-аміно-3-(3,4-дихлорфеніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{S}_2$ 436,0. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,13 (s, 1H) 8,55 (d, J=5,67Гц, 1H) 8,02 (s, 1H) 7,85 (d, J=5,67Гц, 1H) 7,55-7,58 (m, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,29 (dd, J=8,31, 2,05Гц, 1H) 3,73-3,85 (m, 1H) 3,61 (dd, 1H) 3,01 (dd, J=9,78, 7,24Гц, 1H) 2 протони заглушені під піком розчинника на 3,32.



Сполука Прикладу 98, N-((S)-2-аміно-3-(4-метоксифеніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H): розрахунок для $C_{19}H_{20}N_5OS_2$ 398,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,38 (s, 1H) 8,67 (s, 1H) 8,24 (s, 1H) 8,5 (d, J=6,26Гц, 1H) 7,26 (d, J=8,61Гц, 2H) 6,95 (d, J=8,61Гц, 2H) 3,81 (s, 3H) 3,79 (m, 2H) 3,71-3,77 (m, 1H) 3,60-3,69 (m, 1H) 2,97 (d, J=6,85Гц, 1H).



Сполука Прикладу 99, N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-5-(тіазол[5,4-с] піридин-2-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) розрахунок для $C_{18}H_{17}ClN_5S_2$ 402,0. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,43 (s, 1H) 8,69 (d, J=6,46Гц, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,22 (d, J=6,46Гц, 1H) 7,38-7,44 (m, 2H) 7,22-7,29 (m, 2H) 3,81 (d, J=11,54Гц, 2H) 3,61-3,71 (m, 1H) 3,02 (d, J=6,85Гц, 2H).



Приклад 100, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(2,3-дифторфеніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін.

Сполуку Прикладу 100 синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 81, шляхом з'єднання 5-бромтіазолового проміжного продукту, показаного на Схемі 26, з ізохінолін-6-ілбороновою кислотою. LCMS (M+H): розрахунок для $C_{28}H_{22}F_5N_4S$ 541,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,15 (s, 1H) 8,48 (d, J=5,67Гц, 1H) 7,78 (d, J=8,61Гц, 1H) 7,57-7,64 (m, 3H) 7,49 (d, J=5,67Гц, 1H) 7,31-7,37 (m, 3H) 7,9-7,25 (m, 1H) 7,12-7,18 (m, 1H) 7,04-7,11 (m, 1H) 3,45-3,53 (m, 1H) 3,35-3,42 (m, 1H) 3,17-3,27 (m, 1H) 2,96 (dd, J=13,40, 5,8Гц, 1H) 2,68 (dd, J=13,50, 8,61Гц, 1H).

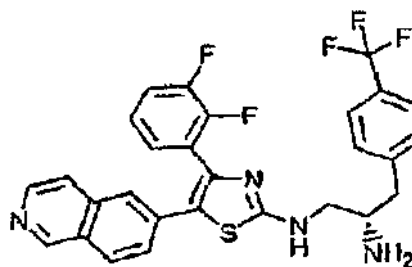
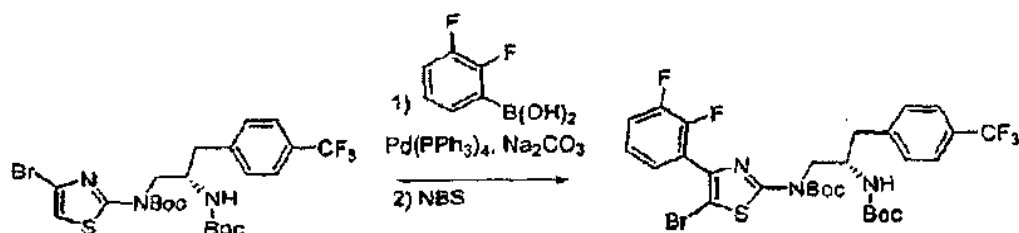


Схема 26



Трет-бутил(S)-1-(5-бром-4-(2,3-дифторфеніл)тіазол-2-іл-(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат

До скляної мікрохвильової реакційної посудини помістили Bis-Восдіаміно-4-бромтіазол (0,500г, 0,86ммоль), 2,3-дифторфенілборонову кислоту (0,20г, 1,3ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,100г, 0,086ммоль), карбонат натрію (0,27г, 2,6ммоль), 1,4-діоксан (4,00мл, 47ммоль) і воду (0,400мл, 22ммоль). Реакційну суміш перемішували під нагрівом у мікрохвильовому реакторі Сміта (Smith Synthesizer®) (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Швеція) при температурі 125°C протягом 25 хвилин. Сиру реакційну суміш адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом від 5% до 40% EtOAc у гексані, одержавши в результаті сирий продукт (0,87г).

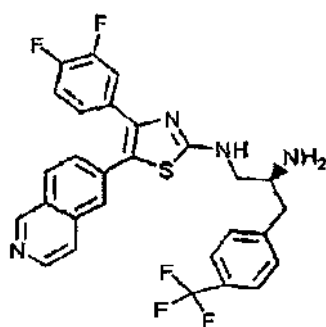
Продукт попередньої реакції (0,530г, 0,864ммоль) помістили до 100мл круглодонної колби і до нього додали CCl_4 (0,0833мл, 0,864ммоль). До утворену таким чином суспензію змішали з NBS (0,307г, 1,73ммоль), і цю суміш піддали перемішуванню. Реакцію погасили добав-

ками води і DCM. Водну частину екстрагували DCM і просушили над сульфатом натрію, профільтрували та адсорбували на силікагелю вставку й очистили за допомогою хроматографії з перепусканням через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (12г) та градієнтним елююванням від 5% до 40% EtOAc у гексані, отримавши в результаті цільовий продукт (0,567г, 94,8%).

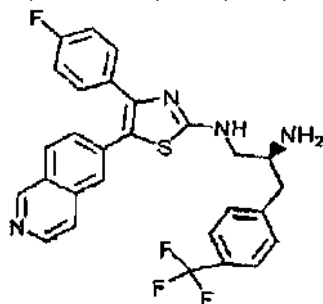
Приклади 101-107. Ці сполуки були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 100.

Сполука Прикладу 101, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(3,4-дифторфеніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін:

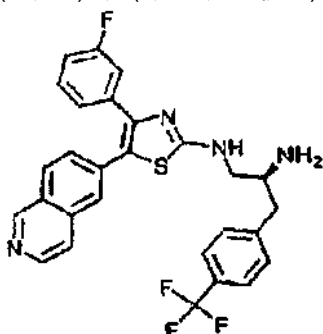
LCMS (M+H) розрахунок для $C_{28}H_{22}F_3N_4S$ 541,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,20 (s, 1H) 8,52 (d, J=5,67Гц, 1H) 7,84 (d, J=8,61Гц, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,60 (d, J=8,02Гц, 3H) 7,55 (d, J=5,67Гц, 1H) 7,38-7,43 (m, 1H) 7,35 (d, J=7,83Гц, 2H) 7,13-7,19 (m, 1H) 6,98-7,06 (m, 1H) 5,80 (br. s., 1H) 3,47-3,55 (m, 1H) 3,35-3,43 (m, 1H) 3,9-3,26 (m, 1H) 2,97 (dd, J=13,60, 5,18Гц, 1H) 2,70 (dd, J=13,40, 8,51Гц, 1H).



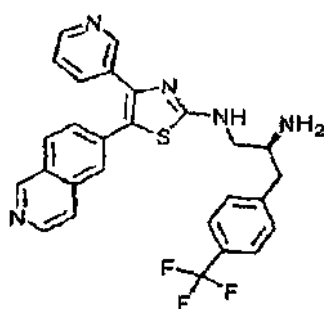
Сполука Прикладу 102, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторгаєтил)феніл)пропіл)-4-(4-фторфеніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) розрахунок для $C_{38}H_{23}F_4N_4S$ 523,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,54 (s, 1H) 8,46 (d, J=6,65Гц, 1H) 8,20-8,26 (m, 2H) 8,05 (s, 1H) 7,65-7,71 (m, 3H) 7,54 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,48 (dd, J=8,51, 5,38Гц, 2H) 7,0 (dd, J=8,71Гц, 2H) 3,89-3,96 (m, 1H) 3,72-3,79 (m, 1H) 3,56-3,63 (m, 1H) 3,1 (d, J=7,40Гц, 2H).



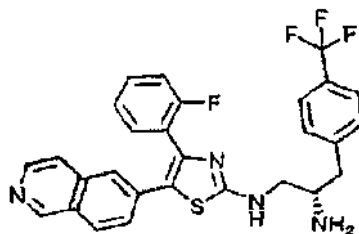
Сполука Прикладу 103, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(3-фторфеніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) розрахунок для $C_{28}H_{23}F_4N_4S$ 523,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,57 (s, 1H) 8,48 (d, J=6,46Гц, 1H) 8,20-8,30 (m, 2H) 8,09 (s, 1H) 7,72 (dd, J=8,80, 1,56Гц, 1H) 7,67 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,55 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,30-7,38 (m, 1H) 7,9-7,28 (m, 2H) 7,4 (dd, J=8,51Гц, 1H) 3,91-4,00 (m, 1H) 3,76 (dd, 1H) 3,60 (dd, 1H) 3,2 (d, J=7,24Гц, 2H).



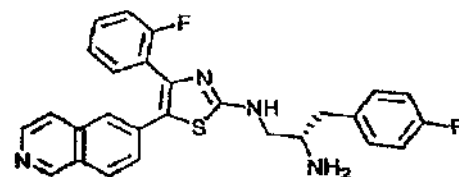
Сполука Прикладу 104, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) розрахунок для $C_{27}H_{23}F_3N_5S$ 506,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,60 (s, 1H) 8,71 (s, 1H) 8,58-8,65 (m, 1H) 8,51 (d, J=6,46Гц, 1H) 8,32 (d, J=8,61Гц, 1H) 8,26 (d, J=6,46Гц, 1H) 8,4 (s, 1H) 7,59-7,79 (m, 5H) 7,55 (d, J=8,22Гц, 2H) 3,92-3,98 (m, 1H) 3,75-3,82 (m, 1H) 3,59-3,67 (m, 1H) 3,47 (s, 1H) 3,3 (d, J=7,04Гц, 2H).



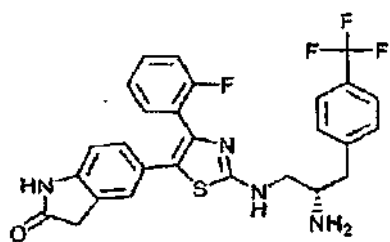
Сполука Прикладу 105, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-(2-фторфеніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) розрахунок для $C_{28}H_{23}F_4N_4S$ 523,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,11 (s, 1H) 8,37 (d, J=5,87Гц, 1H) 7,88 (d, J=8,80Гц, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,60-7,64 (m, 3H) 7,41-7,51 (m, 4H) 7,38 (dd, J=8,61, 1,56Гц, 1H) 7,22-7,26 (m, 1H) 7,08-7,5 (m, 1H) 3,48 (dd, 1H) 3,39-3,45 (m, 1H) 2,99 (dd, J=13,50, 5,67Гц, 1H) 2,78 (dd, J=13,50, 7,24Гц, 1H) 1H заглушений розчинником на 3,30 млн. ч.



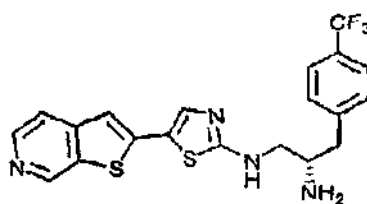
Сполука Прикладу 106, N-((S)-2-аміно-3-(4-фторфеніл)пропіл)-4-(2-фторфеніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) розрахунок для $C_{27}H_{23}F_2N_4S$ 473,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,11 (s, 1H) 8,36 (d, J=5,87Гц, 1H) 7,89 (d, J=8,61Гц, 1H) 7,68 (s, 1H) 7,63 (d, J=5,87Гц, 1H) 7,40-7,51 (m, 2H) 7,38 (dd, J=8,61, 1,57Гц, 1H) 7,26-7,33 (m, 2H) 7,24 (t, J=7,53Гц, 1H) 7,11 (t, J=9,10Гц, 1H) 7,01-7,07 (m, 2H) 3,40-3,51 (m, 1H) 2,84-2,93 (m, 1H) 2,67 (dd, J=13,60, 6,94Гц, 1H) 2H заглушений розчинником на 3,31.



Сполука Прикладу 107, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(2-фторфеніл)тіазол-5-іл)індолін-2-он: LCMS (M+H) розрахунок для $C_{27}H_{23}F_4N_4OS$ 527,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,84 (s, 1H) 7,60 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,46 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,32-7,40 (m, 2H) 7,15 (td, J=7,53, 0,98Гц, 1H) 7,04-7,10 (m, 1H) 7,02 (d, J=1,37Гц, 1H) 6,98 (dd, J=8,12, 1,86Гц, 1H) 6,73 (d, J=8,02Гц, 1H) 3,35-3,46 (m, 3H) 3,29 (d, J=6,26Гц, 1H) 2,98 (dd, J=13,60, 5,58Гц, 1H) 2,76 (dd, J=13,60, 7,53Гц, 1H) 1H заглушений розчинником на 3,35.



Приклад 108, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(тієно[2,3-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін. Сполуку Прикладу 108 синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. При цьому використовувався як один із вихідних матеріалів тієно[2,3-с]піридин-2-ілборонову кислоту. Тієно[2,3-с]піридин-2-ілборонову кислоту готували шляхом реакції комерційного тієно[2,3-с]піридину з бутиллітієм при наявності діізопропіламіну і триізопропілборату у THF при температурі -70°C. LCMS (M+H) 435,1 для $C_{20}H_{17}F_3N_4S_2$, 434,5; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ м.ч. 2,71-2,79 (m, 6H) 2,93-3,01 (m, 7H) 3,35 (d, J=3,33Гц, 1H) 3,41-3,48 (m, 8H) 7,29 (s, 7H) 7,47 (d, J=8,02Гц, 17H) 7,51 (s, 6H) 7,58-7,65 (m, 16H) 7,70 (d, J=5,67Гц, 7H) 8,35 (d, J=5,67Гц, 7H) 8,97 (s, 7H).



Приклад 109, 6-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он. Цю сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 92, за винятком того, що проміжний трет-бутил (2S,3S)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат був приготований відмінним показаному на Схемі 27 шляхом. LCMS (M+H) розрахунок для $C_{21}H_{20}F_3N_4O_2S$ 449,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ м.ч. 7,66 (d, J=8,03Гц, 1H) 7,51 (d, >8,03Гц, 1H) 7,35 (s, 1H) 7,30 (s, 1H) 7,24 (d, J=8,53Гц, 1H) 7,06 (d, J=8,03Гц, 1H) 3,54-3,62 (m, 1H) 3,24-3,29 (m, 2H) 2,95-3,03 (m, 1H) 1,41 (d, J=7,03Гц, 3H).

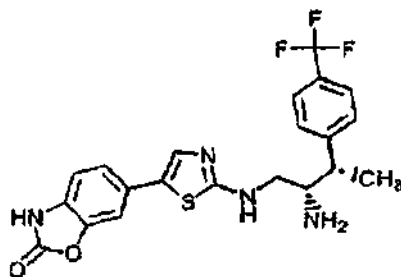
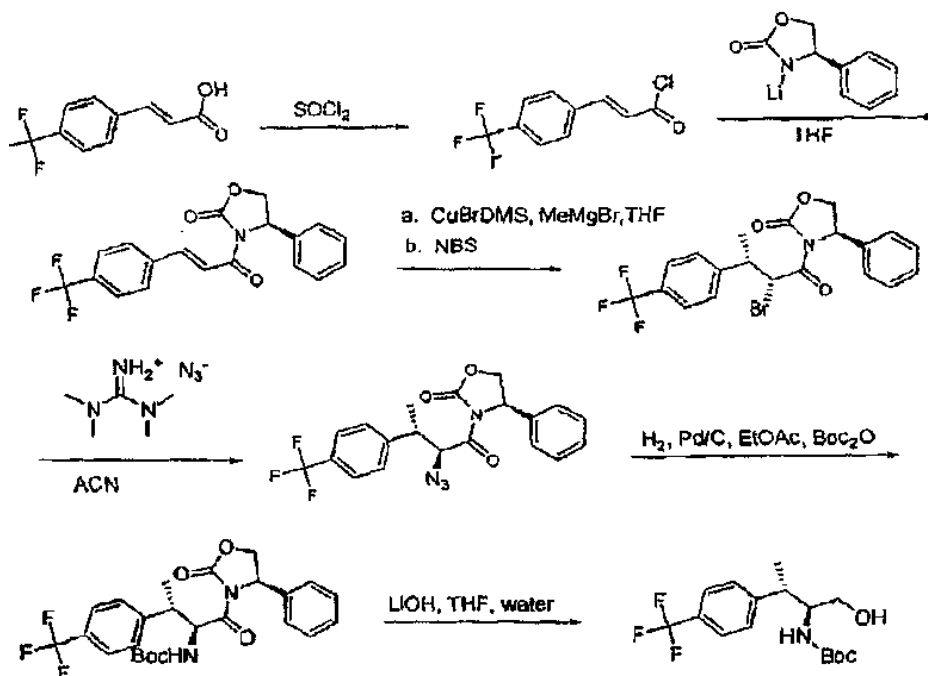


Схема 27



(E)-3-(4-(трифторметил)феніл)акрилоїлхлорид:

До 500мл круглодонної колби помістили 4-(трифторметил)коричну кислоту (231мл, 116ммоль), DCM (7,44мл, 116ммоль), тіонілхлорид

(17,7мл, 243ммоль) і кілька крапель DMF. Утворену таким чином суміш перемішували в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом приблизно 1,5 годин, після чого проводили LCMS-аналіз (гасіння за допомогою MeOH). Як тільки

результати аналізу показували відсутність вихідного матеріалу, кількість розчинників зменшували і утворене масло використовували безпосередньо на наступній стадії.

(R,E)-4-феніл-3-(3-(4-(трифторметил)феніл)акрилоїл)оксазолідин-2-он

До 500мл круглодонної колби помістили (R)-4-фенілоксазолідин-2-он (19г, 116,00ммоль) і THF (464мл, 116ммоль). Розчин охолодили до -78°C. До розчину повільно додали N-бутиллітій (46мл, 116ммоль), і приготовану таким чином реакційну суміш перемішували впродовж приблизно 15 хвилин, після чого до неї примішували THF розчин (E)-3-(4-(трифторметил)феніл)акрилоїлхлориду (27г, 116ммоль). Охолоджувальну баню усунули, і реакційну суміш залишили відігріватися до кімнатної температури. Процес розвитку реакції контролювали за допомогою LCMS-аналізу. Після того, як LCMS-аналіз показав звершення реакції, реакцію погасили водою, а органічну фазу промили насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, просушили над сульфатом натрію, профільтрували і відновили, отримавши (R,E)-4-феніл-3-(3-(4-(трифторметил)феніл)акрилоїл)оксазолідин-2-он у вигляді твердої речовини жовтогогарячого кольору (42г, 100% вихід).

(R)-3-((2R,3S)-2-Бром-3-(4-(трифторметил)феніл)бутаноїл)-4-фенілоксазолідин-2-он;

До 500мл круглодонної колби помістили мідь(I)бромід-диметилсульфідний комплекс (4,63г, 22,5ммоль), DMS (27,1мл, 369ммоль) і THF (100мл). Реакційну суміш охолодили до -78°C. До суміші додали метилмагнійбромід, 3,6М в етері (9,53мл, 30,ммоль), і розчин перемішували впродовж приблизно 10 хвилин, а потім при 0°C протягом 10 хвилин. Після цього реакційну суміш охолодили до -78°C і за допомогою канюлі перенесли у попередньо охолоджену (-78°C) суспензію (R,E)-4-феніл-3-(3-(4-(трифторметил)феніл)акрилоїл) оксазолідин-2-ону (7,40г, 20,5ммоль) у THF (300мл) і DCM (100мл). Утворену таким чином суміш перемішували при температурі -78°C протягом приблизно 30 хвилин, а потім відігріли до -10°C протягом приблизно 1 години. Після цього розчин повторно охолодили до -78°C і через канюлю додали до попередньо охолодженого (-78°C) розчину N-бромсукциніміду (65ммоль) у THF (750мл). Приготовану таким чином суміш перемішували впродовж приблизно 90 хвилин, а потім погасили сульфатом натрію, промили водою та сольовим розчином, просушили над сульфатом магнію і зменшили в об'ємі. Сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом від 20% до 60% EtOAc у гексані. У результаті одержали (R)-3-((2R,3S)-2-бром-3-(4-(трифторметил)феніл)бутаноїл)-4-фенілоксазолідин-2-он (5,76г, 61,6% вихід).

(R)-3-((2S,3S)-2-азид-3-(4-(трифторметил)феніл)бутаноїл)-4-фенілоксазолідин-2-он

До 250мл круглодонної колби помістили (R)-3-((2R,3S)-2-бром-3-(4-(трифторметил)феніл)бутаноїл)-4-фенілоксазолідин-2-он (5,46г, 12ммоль), ACN (50,00мл, 957ммоль), і реакційну суміш охолодили в льодяній бані. Після цього додали реагент 2 (2,8г, 18ммоль), і реакційну суміш перемішували при одночасному відігріванні до кімнатної температури протягом ночі. Контроль за розвитком реакції здійснювали за допомогою LCMS-спектрометрії і як тільки реакція завершилася, суміш гасили добавками насиченого розчину бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (×3), і об'єднані органічні фракції промили водою, 1н. розчином HCl, водою, бікарбонатом натрію та сольовим розчином, а потім просушили над сульфатом натрію, профільтрували і зменшили в об'ємі у вакуумі. Сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом від 15% до 55% EtOAc у гексані. У результаті одержали цільовий (R)-3-((2S,3S)-2-азид-3-(4-(трифторметил)феніл)бутаноїл)-4-фенілоксазолідин-2-он (4,74г, 95% вихід).

Трет-Бутил (2S,3S)-1-оксо-1-((R)-2-оксо-4-фенілоксазолідин-3-іл)-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат

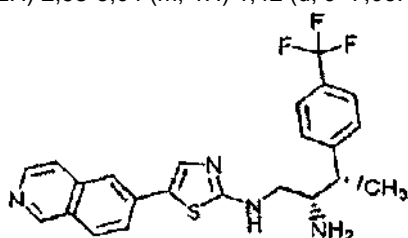
До 250мл круглодонної колби помістили (R)-3-((2S,3S)-2-азидо-3-(4-(трифторметил)феніл)бутаноїл)-4-фенілоксазолідин-2-он (4,08г, 9,75ммоль), Woc_2O (19г, 14,6ммоль) та EtOAc (60,00мл, 9,75ммоль). Розчин знегазили шляхом трикратного вакуумування з повторним продуванням колби азотом. До розчину додали паладій на вуглецю (0,04г, 0,975ммоль) і відкрили постачання балонного H_2 у реакційну суміш. Розчин наситили воднем шляхом чотирикратного вакуумування і повторного заповнення колби воднем. Після цього реакційну суміш поставили на перемішування протягом 12год. По завершенні цього відтинку часу суміш профільтрували через целіт і зменшили в об'ємі до стану масла, яке використовували безпосередньо на наступній стадії.

трет-Бутил (2S,3S)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат

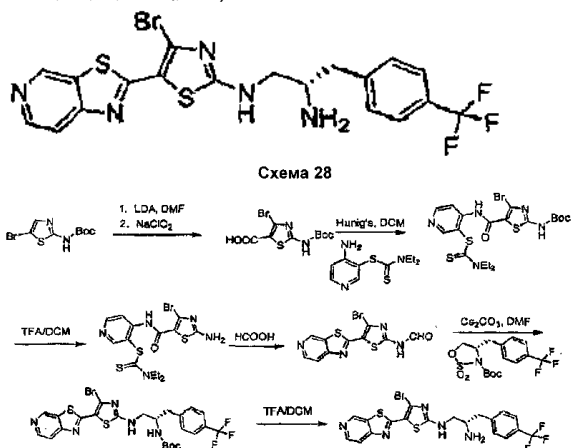
До 250мл круглодонної колби помістили трет-бутил (2S,3S)-1-оксо-1-((R)-2-оксо-4-фенілоксазолідин-3-іл)-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат (4,80г, 9,7ммоль), діетиловий етер (50,00мл, 481ммоль) і воду (0,9мл, 11ммоль). Утворений таким чином розчин охолодили в льодяній бані. До розчину однією порцією додали борогідрид літію (0,23г, 11ммоль). При цьому спостерігалось виділення газу. Льодяну баню усунули, і розчин перемішували впродовж приблизно 12год. Моніторинг реакції проводили за допомогою LCMS-спектрометрії і як тільки вона завершилася, реакційну суміш погасили додаванням до неї сольового розчину. Водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом (×3), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, просушили над сульфатом магнію, профільтрували та адсорбували на силікагельну вставку і під-

дали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом від 20% до 60% EtOAc у гексані. У результаті одержали трет-бутил (2S,3S)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат (2,5г, 66% вихід).

Приклад 110, N-((2S,3S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)бутил)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 109. LCMS (M+H) розрахунок для $C_{23}H_{22}F_3N_4S$ 443,1. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ мнн. ч. 9,14 (s, 1H) 8,40 (d, J=6,02Гц, 1H) 8,06 (d, J=9,04Гц, 1H) 7,90 (d, J=9,03Гц, 1H) 7,83 (s, 1H) 7,78 (d, J=5,52Гц, 1H) 7,66 (dd, 2H) 7,52 (d, J=8,03Гц, 2H) 3,58-3,66 (m, 1H) 3,29 (d, J=4,02Гц, 2H) 2,93-3,04 (m, 1H) 1,42 (d, J=7,03Гц, 3H).



Приклад 111, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-бром-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін. Цю сполуку синтезували так, як показано на Схемі 28. LCMS (M+H) розрахунок для $C_{19}H_{18}BrF_3N_5S_2$ 513,99. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ мнн. ч. 9,17 (s, 1H) 8,53 (d, J=5,67Гц, 1H) 7,84 (d, J=5,67Гц, 1H) 7,63 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,48 (d, J=8,02Гц, 2H) 3,44-3,52 (m, 1H) 3,35-3,40 (m, 2H) 2,91-3,02 (m, 1H) 2,76 (dd, J=13,40, 7,53Гц, 1H).



трет-Бутил 4-бром-5-формілітіазол-2-ілкарбамат

До 500мл круглодонної колби помістили діізопропіламін (8,28мл, 59,1ммоль) у 100мл THF (1,29г, 17,9ммоль). Утворений таким чином розчин охолодили до 0°C і до нього повільно додали бутиллітій (2,5М розчин у гексанах, 23,6мл, 59,1ммоль). Приготовану таким чином реакційну суміш перемішували впродовж приблизно 20 хвилин, після чого до неї повільно додали розчин трет-бутил 5-бромтіазол-2-ілкарбамату (5,00г, 17,9ммоль) у THF. Суміш перемішували впродовж

приблизно 30 хвилин, а потім погасили добавками DMF (4,58мл, 59,1ммоль). Оброблену таким чином суміш перемішували впродовж приблизно 12год. Далі суміш поділили між водою й EtOAc, і водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом (2×100мл). Органічні шари промили сольовим розчином, просушили над сульфатом магнію і профільтрували а сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (330г) з градієнтним елюентом від 5% до 25% EtOAc у гексані. У результаті отримали трет-бутил 4-бром-5-формілітіазол-2-ілкарбамат (3,31г, 60,2% вихід).

4-Бром-2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-5-карбонова кислота

До 250мл круглодонної колби помістили хлорит натрію (3,68г, 40,7ммоль), трет-бутил 4-бром-5-формілітіазол-2-ілкарбамат (1,18г, 3,84ммоль), ізобутанол (76,8мл, 3,84ммоль) і водний розчин (30,00мл, 3,84ммоль) натрійдигідрофосфату (3,60г, 30,0ммоль), а слідом за останнім-2-метил-2-бутен (4,47мл, 42,3ммоль). Суміш інтенсивно перемішували впродовж приблизно 3год. LCMS-аналіз показав повне перетворення сировини на цільовий продукт, у зв'язку з чим суміш розбавили водою (60мл) і 120мл змішаного розчинника EtOAc/гексани 1:1. Водний шар екстрагували сумішшю EtOAc/гексани 1:1, і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, просушили над сульфатом натрію і профільтрували. Кількість розчинника зменшили, отримавши напівсирий продукт, 4-бром-2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-5-карбонову кислоту (1,35г, 109% вихід). Цей продукт використовували у подальшому процесі без додаткової очистки.

трет-Бутил 4-бром-5-((3-(діетилкарбамотіолтіо)піридин-4-іл)карбамоіл)тіазол-2-ілкарбамат

До 150мл круглодонної колби помістили сиру 4-бром-2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-5-карбонову кислоту (1,35г, 4,2ммоль), 4-амінопіридин-3-ілдіетилкарбамоїлдітютат (1,0г, 4,2ммоль), біс-(тетраметилен)хлороформамідинігексафторфосфат (1,54г) і DCM (0,27мл, 4,2ммоль). Утворену таким чином суміш перемішували впродовж приблизно 5 хвилин. Після цього додали основу Ханіга (Hunig) (1,6мл, 9,2ммоль). Утворену суміш перемішували і контролювали за допомогою LCMS-спектрометри. Приблизно за 30 хвилин наявність вихідного матеріалу більше не спостерігалася, і суміш адсорбували на вставку із силікагелю та піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом від 1% до 10% MeOH у DCM. У результаті одержали сирий продукт, трет-бутил 4-бром-5-((3-(діетилкарбамотіолтіо)піридин-4-іл)карбамоіл)тіазол-2-ілкарбамат, (3,26г).

N-(4-Бром-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)формамід

До 100мл круглодонної колби помістили трет-бутил 4-бром-5-((3-(діетилкарбамотіолтіо)піридин-4-іл)карбамоіл)тіазол-2-ілкарбамат (1,0г,

1,8ммоль) і суміш TFA (0,14мл, 1,8ммоль) і DCM (0,12мл, 1,8ммоль) 1:1 з кількома краплями триетилсилану. Цей розчин перемішали при кімнатній температурі. Після того, як LCMS-аналіз показав звершення реакції, приблизно за 1 годину, розчинники видалили, а утворене масло використовували у подальшому процесі без додаткової обробки. До 100мл круглодонної колби помістили 4-(2-аміно-4-бромтіазол-5-карбоксамід)піридин-3-ілдіетилкарбамодітоат (0,82г, 1,8ммоль) і мурашину кислоту (0,070мл, 1,8ммоль), і цю суміш гріли при температурі 100°C протягом приблизно 2год. LCMS-аналіз показав відсутність залишків вихідного матеріалу, і розчинник видалили, і до суміші додали 2н. розчин аміаку в MeOH. Утворився жовтогарячий осад, який відфільтрували та ідентифікували як такий що являв собою цільовий продукт: N-(4-бром-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)формамід.

трет-Бутил (S)-2-(N-(4-бром-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)формамід)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат

До 100мл круглодонної колби помістили N-(4-бром-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іл)формамід (0,325г, 0,953ммоль), Cs₂CO₃ (0,621г, 1,91ммоль) і DMF (0,0696г, 0,953ммоль). Приготовану реакційну суміш перемішували при температурі 50°C. До цього розчину додали DMF-розчин трет-бутил

4-((S)-1-(4-(трифторметил)феніл)метил)-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилату, 2,2-діоксид (0,727г, 1,91ммоль), і реакційну суміш перемішували впродовж приблизно 2год. LCMS-аналіз показав утворення цільового продукту і відсутність залишків вихідного матеріалу. Отже розчинник із суміші видалили, а маслянистий залишок поділили між EtOAc і 25мл 1н. розчину HCl та інтенсивно перемішували впродовж приблизно 30 хвилин. Водну фазу екстрагували EtOAc-ацетатом, а об'єднані органічні шари просушили над сульфатом натрію, профільтрували, помістили на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (12г) з градієнтним елюентом від 1% до 10% MeOH у DCM. У результаті одержали цільовий продукт, трет-бутил (S)-1-(N-(4-бром-5-(тіазол[5,4-с]піридин-

2-іл)тіазол-2-іл)формамід)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,330г, 53,9% вихід).

Приклад 111, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-бром-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін

До 150мл круглодонної колби помістили трет-бутил (S)-1-(4-бром-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-іламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,57г, 0,26ммоль), DCM (25,00мл, 389ммоль) і TFA (5,00мл, 65ммоль) з кількома краплями триетилсилану. Утворений таким чином розчин перемішували впродовж приблизно 15 хвилин і контролювали за допомогою LCMS-спектрометрії. LCMS-аналіз показав перетворення сировини на цільовий продукт, у зв'язку з чим розчинник видалили, а масло розчинили в 2н. розчині аміаку в MeOH та адсорбували вставці із силікагелю. Після хроматографії шляхом перепускання його через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (12г) з градієнтним елюентом від 1% до 10% 2М аміак-MeOH у DCM одержали цільовий N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-4-бром-5-(тіазол[5,4-с]піридин-2-іл)тіазол-2-амін (0,086г, 65% вихід)

Приклад 112,

6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-5-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-он. Сполуку Прикладу 112 синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 40. Проміжний бороновий естер синтезували із продажних вихідних матеріалів-4-бром-2 і 5-дифторнітробензолу, як показано на Схемі 29 MS m/z 453 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 3,03-3,15 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,81 (qd, J=7,11, 3,91Гц, 1H), 6,95 (d, J=10,37Гц, 1H), 7,37 (d, J=6,06Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,68 (d, J=8,02Гц, 2H).

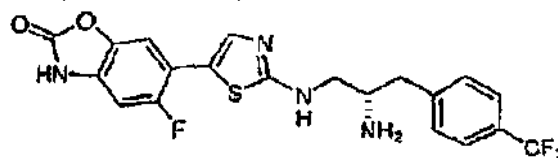
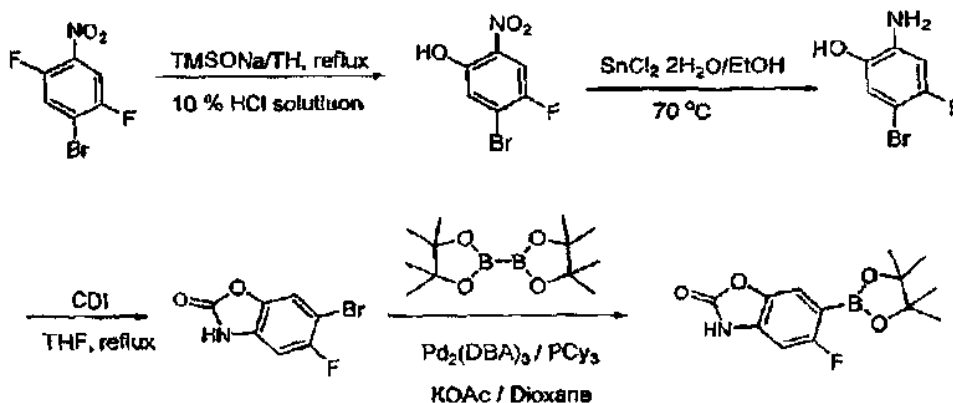


Схема 29



5-Бром-4-фтор-2-нітрофенол

Розчин 2М натрійтриметилсиланоату (15,6, 31,1ммоль) у THF по краплях додали до 4-бром-2,5-дифторнітробензолу (2,47г, 10,4ммоль) в атмосфері азоту. Утворилася яскраво-червона суспензія. Цю суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 27год. Після цього суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували. Додали до неї воду (6мл), і розчин підкислили 10% розчином HCl та екстрагували DCM (70мл×2). Органічні шари об'єднали і концентрували, отримавши 5-бром-4-фтор-2-нітрофенол (5,05г, 2,06%) MS m/z 236 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 7,48 (d, J=5,87Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,41Гц, 1H).

6-Бром-5-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-он

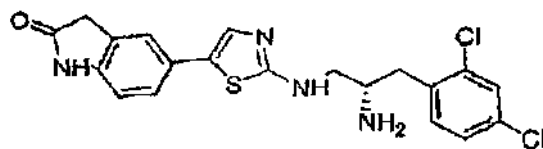
До 100мл круглодонної колби помістили 5-бром-4-фтор-2-нітрофенол (0,98г, 4,5ммоль), дигідрат хлориду олова(II) (4,73г, 20,76ммоль) і 5мл EtOH. Реакційну суміш гріли при 70°C протягом 30 хвилин, концентрували, промили насиченим розчином NaHCO₃, екстрагували дихлорметаном (100мл×3) і концентрували, отримавши сирій продукт. До цього сирого продукту у 20мл THF додали 1,1'-карбонілдіімідазол (808мг, 4983мкмоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після цього суміш концентрували й очистили за допомогою силікатель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 0-30% EtOAc/гексан, отримавши цільовий 6-бром-5-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-он (690мг, 71,6% вихід). MS m/z: 232 (M+1).

5-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он

До скляної мікрохвильової реакційної посудини помістили біс-(пінаколат)дибор (867мг, 3414мкмоль), ацетат калію (267мкл, 4267мкмоль), трициклогексилфосфін (115мг, 410мкмоль), 6-бром-5-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-он (660мг, 2845мкмоль), Pd₂(dba)₃ (156мг, 171мкмоль) і 5мл діоксану. Реакційну суміш гріли при перемішуванні у мікрохвильовому реакторі Сміта (Smith Synthesizer®) (Persona] Chemistry, Inc., Upssala, Швеція) при температурі 150°C протягом 40 хвилин. Прореаговану суміш концентрували, перемішали в сухому стані та очистили за допомогою силікатель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 0-40% EtOAc/гексан. У результаті одержали 5-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (680мг, 85,7% вихід) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. MS m/z: 280 (M+1).

Приклади 113-116. Сполуки Прикладів 113-116 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82.

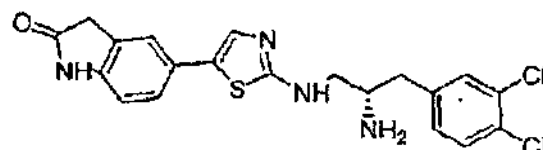
Сполука Прикладу 113, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(2,4-дихлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS m/z: 433 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,80 (dd, J=13,79, 7,53Гц, 1H), 3,04 (dd, J=13,60, 5,97Гц, 1H), 3,33-3,53 (m, SH), 6,85 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,46 (d, J=1,96Гц, 1H).



Сполука Прикладу 114,

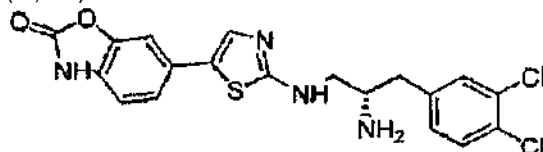
5-(2-((S)-2-аміно-3-(3,4-

дихлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS m/z: 433 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,65-2,74 (m, 1H), 2,88 (dd, J=13,60, 5,38Гц, 1H), 3,55-3,25 (m, 5H, перекривання з розчинником), 6,85 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,45 (d, J=5,67Гц, 2H).

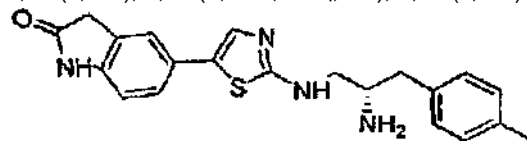


Сполука Прикладу 115, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3,4-

дихлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: MS m/z: 435 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,92-2,96 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,25 (td, J=8,22, 1,76Гц, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,51-7,54 (m, 2H).



Сполука Прикладу 116, 5-(2-((S)-2-аміно-3-р-толілпропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS m/z: 379 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,33 (s, 3H), 2,98 (d, J=7,24Гц, 2H), 3,51-3,68 (m, 4H), 3,74 (dt, J=7,24, 3,62Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,20 (s, 4H), 7,30 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,38 (s, 2H).



Приклад 117, метил 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-карбоксилат. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 81. При цьому використовувався як вихідний матеріал метил 5-бром-2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-

карбоксилат замість 5-бром-4-((диметиламіно)метил)тіазолу. 5-Бром-2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-карбоксилат був приготований так, як показано на Схемі 30. MS m/z: 487 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 3,06-3,14 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,70 (d, J=8,22Гц, 2H), 8,00 (dd, J=8,51, 1,47Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,46Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,61Гц, 1H), 8,56 (d, J=6,46Гц, 1H), 9,61 (s, 1H).

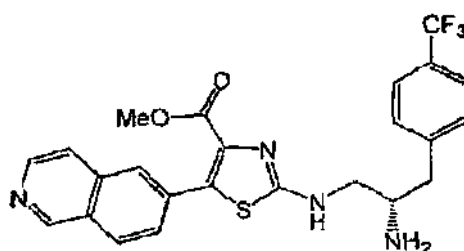
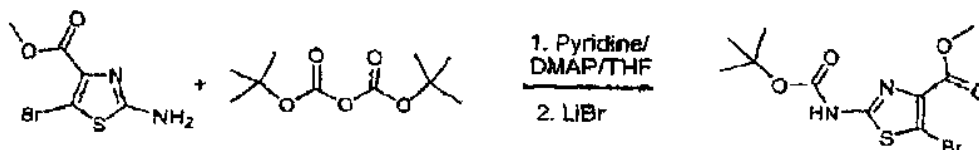


Схема 30



Метил 5-бром-2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-карбоксилат. Суспензію метил 2-аміно-5-бромтіазол-4-карбоксилату (2,62г, 11,1ммоль) у 40мл THF перемішали при кімнатній температурі і змішали з піридином (8,94мл, 111ммоль), а потім з ди-трет-бутилдикарбонатом (3,62г, 16,6ммоль). Реакційну суміш перемішували упродовж 1 години. LC-MS показав, що утворилися моно-Вос і ди-Вос продукти. Суміш поділили між EtOAc (100мл) і 1н. розчином HCl (50мл). Водний шар знов екстрагували EtOAc-ацетатом (50мл), і об'єднану органічну фазу концентрували, одержавши сирий продукт. До сирого продукту додали бромід літію (0,831мл, 33,2ммоль) і 20мл MeCN. Реакційну суміш нагріли до 65°C і витримали при цій температурі впродовж 1 години. Наприкінці цього періоду LC-MS-аналіз показав, що продукт ди-Вос перетворився на продукт моно-Вос. Реакційну суміш концентрували, додали до неї 50мл насиченого розчину NaHCO₃, і оброблену таким чином суміш двічі екстрагували 70мл EtOAc. Усі органічні шари об'єднали, концентрували й очистили за допомогою силікательно-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю

0-30% EtOAc/гексан, отримавши в результаті метил 5-бром-2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-карбоксилат (1,59г, 42,7% вихід). MS m/z: 337 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ мн. ч. 1,56 (s, 9H), 3,93 (s, 3H), 7,99 (brs, 1H).

Приклад 118, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(оксазол-5-іл)лазол-2-амін. Зазначену в заголовку сполуку синтезували. При цьому використовувався як вихідний матеріал попередник продукту Прикладу 117, тобто метил 2-(((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-карбоксилат, як показано на Схемі 31. LCMS (M+H) розрахунок для C₂₅H₂₁F₃M₅O₅ 496,1. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ мн. ч. 9,24 (s, 1H) 8,46 (d, J=5,87Гц, 1H) 8,11 (d, J=8,61Гц, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,97(s, 1H) 7,82 (d, J=6,06Гц, 1H) 7,63-7,70 (m, 4H) 7,51 (d, J=7,82Гц, 2H) 7,25 (s, 1H) 3,51-3,61 (m, 2H) 3,40-3,47 (m, 1H) 3,03 (dd, J=13,69, 6,06Гц, 1H) 2,88 (dd, 1H).

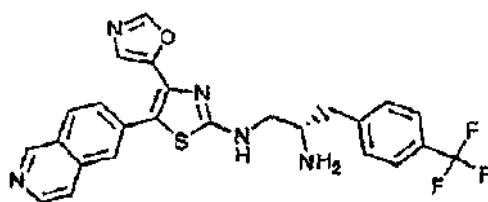
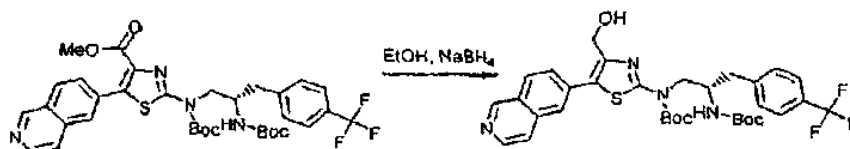
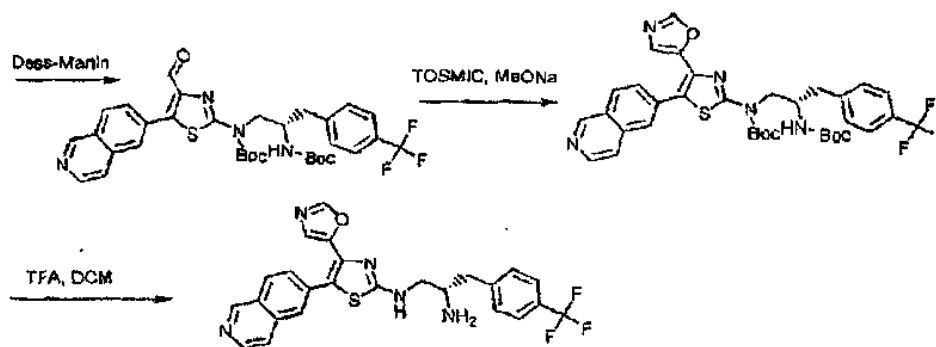


Схема 31





2-(((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-метилловий спирт

До 100мл круглодонної колби помістили метил 2-(((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-карбоксилат (0,350г, 0,51ммоль), EtOH (20,00мл) і борогідрид натрію (0,19г, 5,1ммоль). Утворену таким чином суміш перемішували протягом приблизно 48 годин. LCMS-аналіз показав приблизно 50% перетворення вихідного матеріалу на цільовий продукт. Реакційну суміш поділили між EtOAc і насиченим розчином бікарбонату натрію, а водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом. Об'єднані органічні шари просушили над сульфатом натрію і профільтрували. Сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (12г) з градієнтним елюентом від 10% до 50% EtOAc у гексані. У результаті отримали 2-(((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-метилловий спирт (0,098г, 29% вихід).

2-(((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-формальдегід

До 100мл круглодонної колби помістили 2-(((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-метилловий спирт (0,098г, 0,15ммоль), DCM (0,0096мл, 0,15ммоль) і періодинан Десса-Мартена (Dess-Martin Periodinane, 0,076г, 0,18ммоль). Приготовану таким чином реакційну суміш перемішували в повному контакті з атмосферою і контролювали розвиток реакції шляхом LCMS-аналізу. Коли LCMS-аналіз показав повне перетворення сировини на бажаний продукт, реакцію погасили додаванням тіосульфату натрію та бікарбонату натрію, і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, просушили над сульфатом натрію, профільтрували і видалили решту рідини, отримавши сирий продукт (0,098г, 100% вихід) який використувували безпосередньо на наступній стадії.

N-((S)-2-аміно-2-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(оксазол-5-іл)тіазол-2-амін

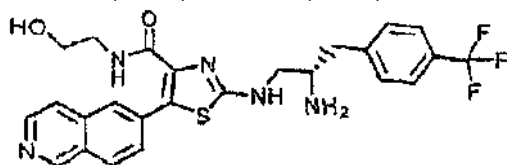
До 100мл круглодонної колби помістили тіазол 4-карбоксальдегід трет-бутил (S)-1-(4-форміл-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл-(Вос)аміно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат (0,098г, 0,15ммоль), MeOH (0,0060мл, 0,15ммоль), метоксид натрію (0,027г, 0,51ммоль) і р-толуолсульфонілметилізонітр (0,035г, 0,18ммоль). Утворений таким чином розчин перемішували в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником впродовж приблизно 1 години доти, поки LCMS-аналіз не показав звершення реакції. LCMS-аналіз показав завершення перетворення з видаленням однієї із Вос-груп. Сиру реакційну суміш погасили водою та тричі екстрагували EtOAc-ацетатом. Об'єднані органічні шари просушили над сульфатом натрію, профільтрували і видалили розчинник. Утворений сирий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. До 100мл круглодонної колби помістили сирий матеріал із попередньої стадії (0,100г, 0,14ммоль), DCM (0,0092мл, 0,14ммоль), TFA (0,011мл, 0,14ммоль) і кілька крапель триетилсилану. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі і контролювали за допомогою LCMS-спектрометрії. До суміші додали толуол додали і видалили розчинник. Залишок розчинили в 2н. розчині аміаку в MeOH, і сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю та піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (12г) з градієнтним елюентом від 1% до 10% MeOH у DCM, одержавши в результаті

N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(оксазол-5-іл)тіазол-2-амін (0,072г, 101% вихід).

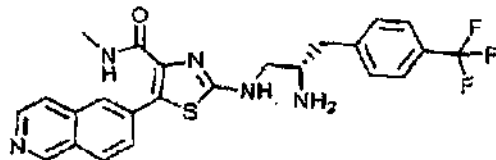
Приклад 119, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-N-(2-гідроксіетил)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-карбоксамід.

Зазначену в заголовку сполуку синтезували шляхом проведення реакції проміжного метил 2-(((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-карбоксилату з 2-аміноетанолем і наступного видалення трет-бутоксикарбонільних захисних груп шляхом обробки трифтороцтовою кислотою (TFA). LCMS (M+H) розрахунок для C₂₃H₂₅F₃N₅O₂S 516,2. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 9,70 (s, 1H) 8,53-8,60 (m, 1H) 8,38-8,46 (m, 2H) 8,36 (s, 1H) 8,0-

8,9 (m, 1H) 7,73 (d, J=6,85Гц, 2H) 7,58 (d, J=6,85Гц, 2H) 4,52-4,61 (m, 1H) 3,93 (s, 1H) 3,78-3,87 (m, 1H) 3,71 (t, J=5,48Гц, 2H) 3,63 (dd, J=14,67, 6,46Гц, 1H) 3,44-3,51 (m, 2H) 3,06-3,23 (m, 2H).

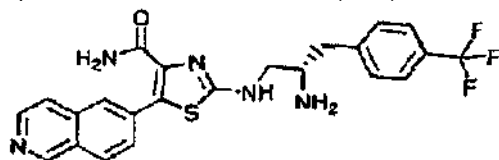


Приклад 120, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)-N-метилтіазол-4-карбоксамід. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 119. LCMS m/z: 486 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 2,77 (dd, J=13,50, 7,43Гц, 1H) 2,85 (s, 3H) 2,98 (dd, J=13,50, 5,67Гц, 1H) 3,37-3,40 (m, 1H) 3,45 (dd, J=11,44, 5,77Гц, 1H) 3,47-3,52 (m, 1H) 7,49 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,64 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,79-7,84 (m, 2H) 8,02 (s, 1H) 8,06 (d, J=8,61Гц, 1H) 8,43 (d, J=5,87Гц, 1H) 9,22 (s, 1H).



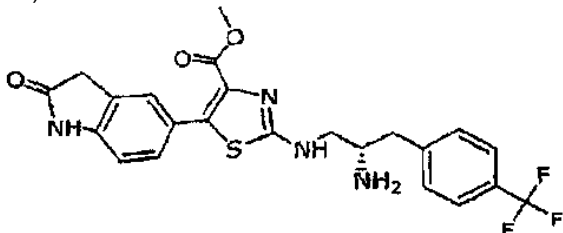
Приклад 121, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-карбоксамід.

Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 119. LCMS m/z: 472 (M+1).



Приклад 122, метил 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(2-оксоіндолін-5-іл)тіазол-4-карбоксилат.

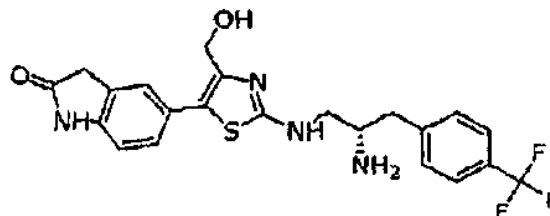
Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 117. MS m/z: 491 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 3,03-3,14 (m, 2H), 3,47-3,57 (m, 3H), 3,63-3,68 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (brs, 1H), 6,90 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,22Гц, 2H).



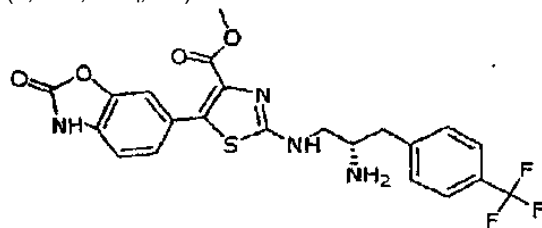
Приклад 123, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(гідроксиметил)тіазол-5-іл)індолін-2-он.

До 25мл круглодонної колби помістили метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-(2-оксоіндолін-5-

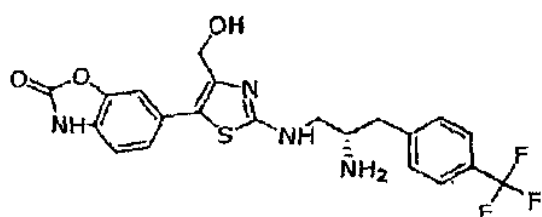
іл)тіазол-4-карбоксилат (140мг, 203мкмоль), NaBH₄ (77мг, 2027мкмоль) і 2мл MeOH. Реакційну суміш перемішували впродовж 5год. Після цього до неї додали 10мл води, і суміш двічі екстрагували 20мл EtOAc. Органічні шари об'єднали, концентрували й очистили за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії, отримавши захищений Вос-групою проміжний продукт у вигляді твердої речовини майже білого кольору. MS m/z: 663 (M-H). До Вос-захищеного проміжного продукту додали 5мл суміші 70% TFA/DCM. За 30 хвилин реакційну суміш концентрували й очистили за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії, отримавши 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(гідроксиметил)тіазол-5-іл)індолін-2-он (82мг, 87% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS m/z: 463 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 3,05-3,16 (m, 2H), 3,51-3,58 (m, 3H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,83 (qd, J=7,08, 3,62Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,94 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,22Гц, 2H).



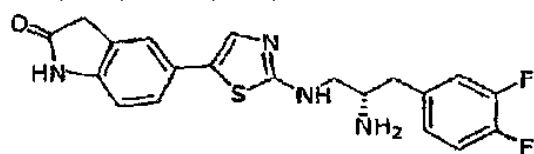
Приклад 124, метил 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-6-іл)тіазол-4-карбоксилат. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 117. MS m/z: 493 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 3,05-3,14 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,70 (s, 3) 7,10 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,02, 1,56Гц, 1H), 7,33 (d, J=1,37Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,69 (d, J=7,82Гц, 2H).



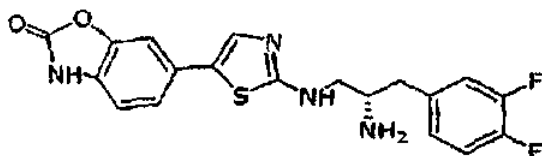
Приклад 125, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(гідроксиметил)тіазол-5-іл)бензо[а]оксазол-2(3H)-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 123. MS m/z: 463 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 3,03-3,15 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H) 3,80 (brs, 1H), 4,46 (s, 2H), 7,11 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,02, 1,57Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,37Гц, 1H), 7,54 (d, J=7,82Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,02Гц, 2H).



Приклад 126, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(3,4-дифторфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 113. MS m/z: 401 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 3,43 (d, J=7,43Гц, 1H), 3,58 (d, J=5,48Гц, 1H), 3,8-4,0 (m, 3H), 4,29 (br s, 2H), 7,58 (d, J=8,02Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08-8,20 (m, 4H), 8,55 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

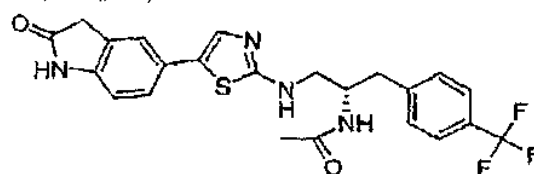


Приклад 127, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3,4-дифторфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 113. MS m/z: 403 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 2,90-3,06 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 2H).



Приклад 128, N-((S)-1-(5-(2-оксоіндолін-5-іл)тіазол-2-іламіно)-3-(4-

(трифторметил)феніл)пропан-2-іл)ацетамід. До 25мл круглодонної колби помістили сполуку Прикладу 42 (30мг, 69мкмоль), піридин (27мг, 347мкмоль), оцтовий ангідрид (14мг, 139мкмоль) і 2мл DCM. За 30 хвилин LC-MS-аналіз показав, що реакція була завершена. Реакційну суміш концентрували і розчинили в 2мл MeOH, а потім очистили за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії, отримавши цільовий N-((S)-1-(5-(2-оксоіндолін-5-іл)тіазол-2-іламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-іл)ацетамід (26мг, 79% вихід). MS m/z: 475 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 1,89 (s, 3H), 2,90 (dd, J=13,99, 9,29Гц, 1H), 3,08 (dd, J=13,99, 5,18Гц, 1H), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,12, 1,86Гц, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,63 (d, J=8,02Гц, 3H).



Приклад 129, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3-фтор-4-метоксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. При цьому використовувався відповідний естер амінокислоти, який був приготований так, як показано на Схемі 32, із продажного вихідного матеріалу 3-фтор-4-метоксибензальдегіду. MS m/z: 415 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 2,88-3,02 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,06-7,14 (m, 4H), 7,27 (dd, J=8,12, 1,66Гц, 1H), 7,38 (s, 2H).

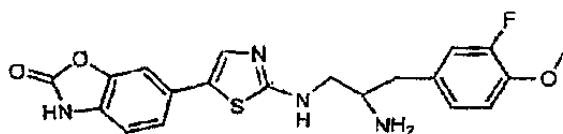
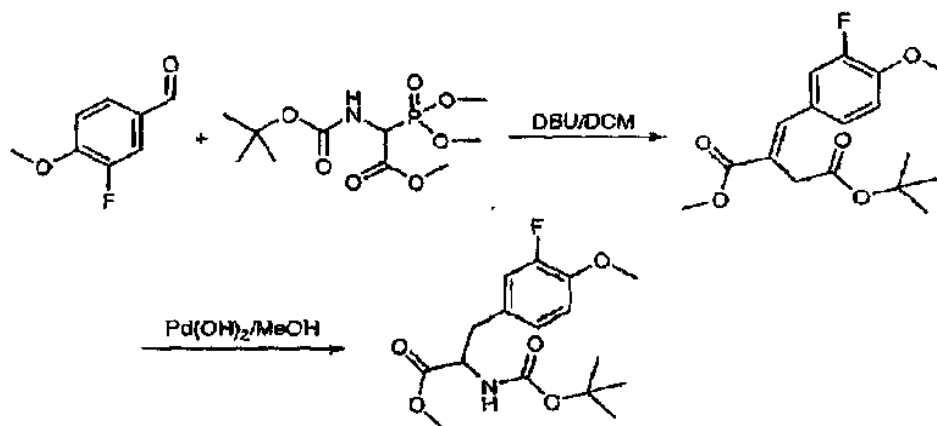


Схема 32



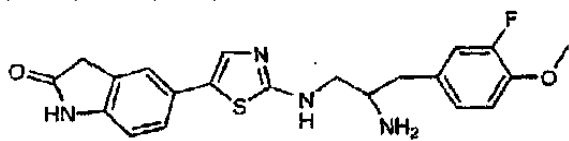
(Е)-4-трет-Бутил 1-метил 2-(3-фтор-4-метоксибензиліден)сукцинат

У 1000мл круглодонній колбі розчинили (+/-)-Вос-альфа-фосфоногліцинтриметиловий естер (29г, 97ммоль) в DCM (500мл) і перемішували в льодяній бані при температурі 0°C. До розчину додали DBU (15мл, 97ммоль), і приготувану таким чином реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, а потім однією порцією до неї додали 3-фтор-4-метоксибензальдегід (10г, 65ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ще 5год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш промили 150мл 1н. водного розчину HCl і 100мл сольового розчину. Органічний шар концентрували й очистили за допомогою силікатель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 0-25% EtOAc/гексан. У результаті отримали (Е)-4-трет-бутил 1-метил 2-(3-фтор-4-метоксибензиліден)сукцинат (17г, 81% вихід). MS m/z: 324 (M-1).

Метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(3-фтор-4-метоксибеніл)пропаноат

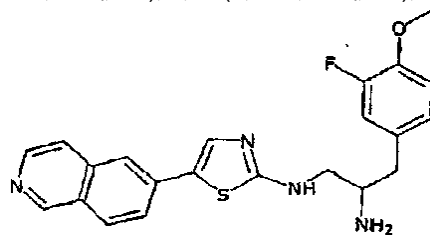
У MeOH (500мл) у 500мл круглодонній колбі розчинили (Z)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(3-фтор-4-метоксибеніл)акрилат (16г, 49ммоль), і до розчину додали гідроксид паладію на вуглецю (0,069г, 0,49ммоль). Приготувану таким чином реакційну суміш перемішували впродовж 2 днів в атмосфері балонного водню, а потім профільтрували через целіт і концентрували у вакуумі, отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою сирий продукт. MS m/z: 326 (M-1).

Приклад 130, 5-(2-(2-аміно-3-(3-фтор-4-метоксибеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготувана відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 129. MS m/z: 413 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 2,89-3,02 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,91 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,06-7,4 (m, 3H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).

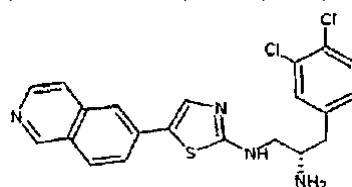


Приклад 131, N-(2-аміно-3-(3-фтор-4-метоксибеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-тіазол-2-амін. Зазначена в заголовку сполука була приготувана відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 129. MS m/z: 409 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 2,92-3,03 (m, 2H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 2H), 3,89(s, 3H), 7,07-7,16 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,26 (dd,

J=8,80, 1,57Гц, 1H), 8,33 (d, J=6,65Гц, 1H), 8,41 (d, J=8,80Гц, 1H), 8,48 (d, J=6,65Гц, 1H), 9,57 (s, 1H).



Приклад 132, N-((S)-2-аміно-3-(3,4-дихлорфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-тіазол-2-амін. Зазначена в заголовку сполука була приготувана відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 81. MS m/z: 429 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 2,97-3,10 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 7,30 (dd, J=8,22, 1,96Гц, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,25 (dd, J=8,80, 1,57Гц, 1H), 8,30 (d, J=6,65Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,80Гц, 1H), 8,48 (d, J=6,65Гц, 1H), 9,55 (s, 1H).



Приклад 133, 5-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 81. При цьому використовувався як головний проміжний продукт

(S)-2-(2-(2-(N-Вос-аміно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл(N-Вос-аміно)-5-бромтіазол-4-іл)-2,2-дифторетанол і починаючи процес продажним вихідним етил 2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоацетатом, як показано на Схемі 33. MS m/z: 513 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ млн. ч. 3,0 (d, J=7,24Гц, 2H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,67 (dd, J=14,77, 3,03Гц, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,93 (ddd, J=14,92, 12,96, 12,62Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,02Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,70 (d, J=8,02Гц, 2H).

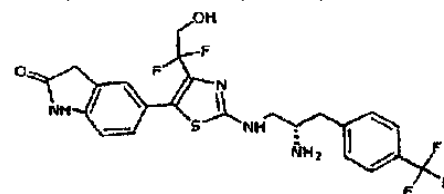
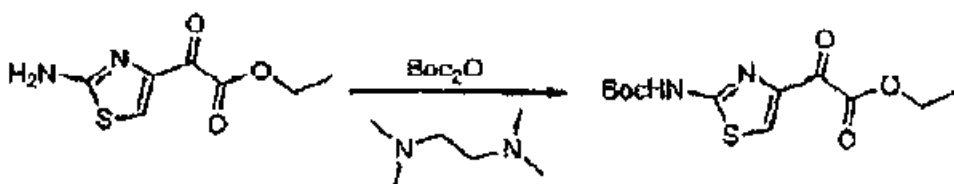
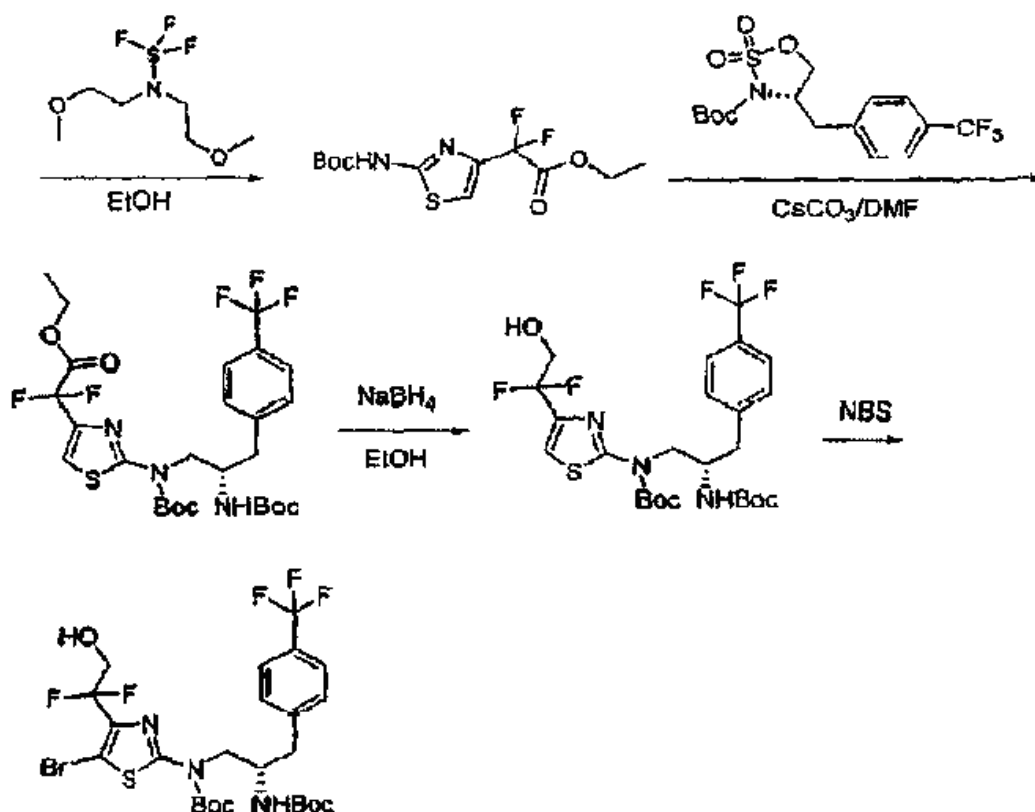


Схема 33





Етил 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-іл)-2-оксоацетат

Суспензію етил 2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоацетату (4,97г, 25ммоль) в АСН (100мл) перемішували при кімнатній температурі і привели у взаємодію з N,N'-тетраметилетилендіаміном (8,7г, 74ммоль), а потім з ди-трет-бутилпірокарбонатом (5,4г, 25ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Кількість розчинника зменшили у вакуумі до 20мл, і цю суміш поділили між EtOAc (100мл) і 1M HCl (50мл). Водний шар знов екстрагували EtOAc-ацетатом (100мл), і об'єднану органічну фазу промили 1н. розчином HCl (75мл), насиченим розчином NaHCO₃ (75мл), насиченим розчином NaCl (50мл), просушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували у вакуумі. Після очистки концентрату за допомогою силікатель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 25% EtOAc/гексан отримали цільовий етил 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-іл)-2-оксоацетат (4,2г, 56% вихід). MS m/z: 300 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мнн. ч. 1,55 (s, 9H), 2,81 (d, J=13,50Гц, 3H), 4,39 (q, J=7,1Гц, 2H), 8,31 (s, 1H).

Етил 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-іл)-2,2-дифторацетат

До 100мл тефлонової (Teflon®) круглодонної колби помістили етил 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-іл)-2-оксоацетат (1,6г, 4,0ммоль), біс-(2-метоксietил)аміносіркатрифторид (2,7г, 12ммоль) і 3 краплі EtOH. За 16 годин до реакційної суміші додали 40мл насиченого розчину NaHCO₃. Реакційну суміш двічі екстрагували 80мл EtOAc. Органічні шари об'єднали, концентрували, а потім очи-

стили за допомогою силікатель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 20% EtOAc/гексан, отримавши етил 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-іл)-2,2-дифторацетат (1,6г, 93% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS m/z: 321 (M-1). ¹НЯМР(400МГц, CD₃OD) δ мнн. ч. 1,30 (t, J=7,04Гц, 3H), 1,55 (s, 9H), 4,33 (q, J=7,24Гц, 3H), 7,45 (s, 1H).

(S)-Етил-2-(2-(2-(N-Бос-аміно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл(N-Бос-аміно)-тіазол-4-іл)-2,2-дифторацетат

До розчину етил 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-іл)-2,2-дифторацетату (1,6г, 5,0ммоль) у 20мл DMF додали Cs₂CO₃ (3,2г, 9,9ммоль). Суміш нагріли до 50°C і до неї повільно додали циклічний сульфамідат (2,8г, 7,4ммоль) у 15мл DMF. За 10 хвилин до реакційної суміші додали 50мл 1н. розчину HCl, і реакційну суміш екстрагували 80мл EtOAc. Органічний шар концентрували й очистили за допомогою силікатель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 0-20% EtOAc/гексан. У результаті отримали цільовий (S)-етил 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-іл)-2,2-дифторацетат (2,6г, 84% вихід). MS m/z: 660 (M+1).

(S)-2-(2-(2-(N-Бос-аміно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл(N-Бос-аміно)тіазол-4-іл)-2,2-дифторетанол

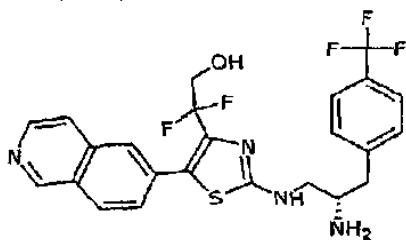
До 150мл круглодонної колби помістили (S)-етил 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)тіазол-4-іл)-2,2-дифторацетат (2,5г, 4,0ммоль), NaBH₄ (0,76г, 20ммоль) і 40мл EtOH. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. До суміші по краплях додали 50мл насиченого

розчину NH_4Cl , і цю суміш двічі екстрагували 100мл EtOAc . Органічні шари об'єднали і концентрували, отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою сирий продукт. MS m/z: 580 (M-1).

(S)-2-(2-(2-(N-Вос-аміно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-бромт іазол-4-іл)-2,2-дифторетанол

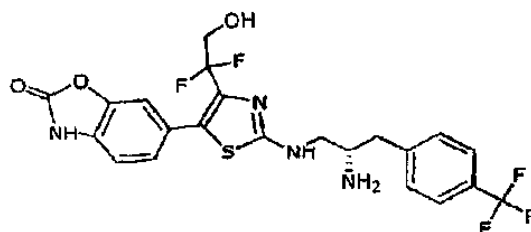
До сирого продукту попередньої стадії у 50мл CCl_4 додали NBS (N-бромсукцинімід, 0,71г, 4,0ммоль). За 4 години реакційну суміш концентрували й очистили за допомогою силікательно-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 0-30% EtOAc /гексан, отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку (2,0г, 76% вихід). MS m/z: 660 (M+1).

Приклад 134, 2-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)-2,2-дифторетанол. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 133. MS m/z: 509 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 3,11-3,15 (m, 2H), 3,56 (dd, J=14,77, 6,94Гц, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,05 (td, J=12,96, 3,03Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,22Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,61Гц, 1H), 8,23-8,27 (m, 2H), 8,36 (d, J=8,61Гц, 1H), 8,55 (d, J=6,46Гц, 1H), 9,58 (s, 1H).



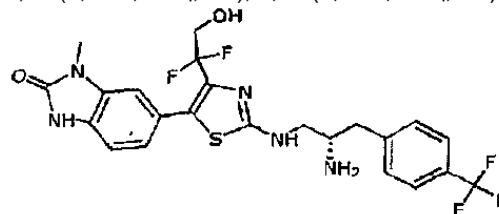
Приклад 135, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он.

Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 133. MS m/z: 515 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 3,10 (d, J=7,43Гц, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, J=7,09, 3,91, 3,59, 3,59Гц, 1H), 3,96 (td, J=13,11, 2,35Гц, 2H), 7,09 (d, J=8,22Гц, 1H), 7,26 (dd, J=8,02, 1,57Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,22Гц, 2H).

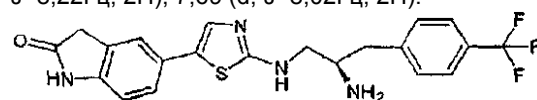


Приклад 136, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он.

Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 133. MS m/z: 528 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 3,10 (d, J=7,43Гц, 2H), 3,39-3,41 (s, 3H), 3,47-3,66 (m, 1H), 3,70 (d, J=3,33Гц, 2H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,95 (td, J=13,01, 2,15Гц, 2H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,55 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,02Гц, 2H).

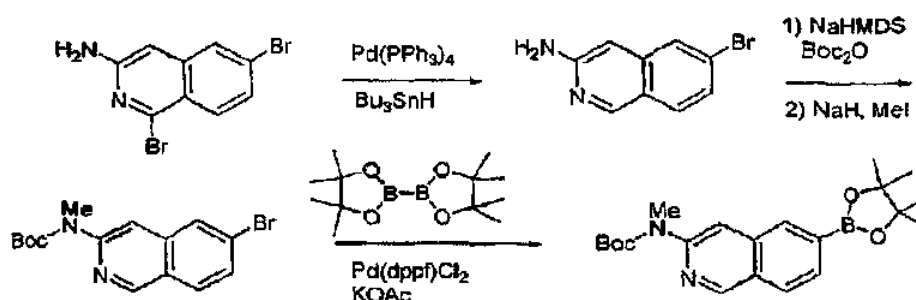


Приклад 137, 5-(2-((R)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. При цьому як вихідний матеріал використовувався 4-(трифторметил)-D-фенілаланін від фірми PerTech MS m/z 433 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 3,12-3,34 (m, 2H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,78 (br s, 1H), 6,87 (d, J=7,82Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,22Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,02Гц, 2H).



Приклади 138-139. Сполуки Прикладів 138-139 були синтезовані за допомогою реакції перехресного з'єднання трет-бутилметил(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-ізохінолін-3-іл)карбамату, приготованого так, як показано на Схемі 34, з відповідним бромтіазолом і наступного відщеплення Вос, як описано вище.

Схема 34



6-Бромізохінолін-3-амін

До розчину 1,6-дибромізохінолін-3-аміну (0,20г, 0,66ммоль) і гідриду трибутилолова (0,19мл, 0,73ммоль) у 6мл діоксану у пробірці, що герметично закривалася, додали паладій тетракіс-трифенілфосфін (0,038г, 0,033ммоль). Пробірку герметично закрили і гріли при 100°C у мікрохвильовій печі фірми Personal Chemistry протягом 10 хвилин. Після цього суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (від 5% до 50% EtOAc/гексани) отримавши 6-бромізохінолін-3-амін. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 8,74 (s, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,70 (d, J=8,80Гц, 1H) 7,27 (dd, J=8,80, 1,76Гц, 1H) 6,68 (s, 1H).

трет-Бутил 6-бромізохінолін-3-ілкарбамат

6-Бромізохінолін-3-амін (0,57г 2,6ммоль) відібрали в 10мл THF. До цього розчину додали NaHMDS (1М у THF (4,7мл, 4,7ммоль)), і створену суміш перемішували впродовж 15 хвилин. Після цього повільно додали Boc_2O (0,51г, 2,3ммоль) у 3мл THF. Суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Після цього суміш погасили додаванням до неї 5мл водного розчину NH_4Cl . Далі суміш розбавили 10мл води та тричі екстрагували 10мл EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промили 15мл сольового розчину і просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском та наступної флеш-хроматографії на силікагелі (від 2,5% до 20% EtOAc/гексани) отримали трет-бутил 6-бромізохінолін-3-ілкарбамат (0,48г, 64% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 8,93 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,71 (d, J=8,80Гц, 1H) 7,49 (dd, J=8,61, 1,57Гц, 1H) 1,59-1,53 (m, 9H).

трет-Бутил 6-бромізохінолін-3-іл(метил)карбамат

трет-Бутил 6-бромізохінолін-3-ілкарбамат (48г, 1,5ммоль) відібрали в 10мл DMF та охолодили до 0°C. До цього розчину додали гідрид натрію (0,074г, 1,9ммоль) і створену суміш перемішували впродовж 15 хвилин. Далі до суміші додали йодометан (0,10мл, 1,6ммоль), і суміш перемішували впродовж 30 хвилин. По завершенні останнього періоду перемішування реакційну суміш погасили додаванням 5мл водного розчину NH_4Cl . Погашену суміш розбавили 50мл EtOAc і перенесли до ділільної лійки. У лійці суміш п'ятикратно промили 25мл води і один раз - 25мл сольового розчину. Промитий матеріал просушили над MgSO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (від 0,5% до 7,5% EtOAc/гексани), отримавши трет-бутил 6-бромізохінолін-3-іл(метил)карбамат (0,39г, 78% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 9,04 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,77 (d, J=8,80Гц, 1H) 7,56 (dd, J=8,61, 1,76Гц, 1H) 3,48 (s, 3H) 1,57-1,52 (m, 9H).

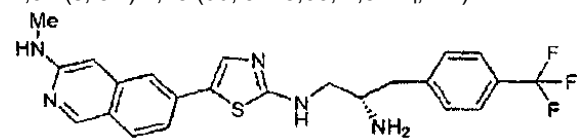
трет-Бутил метил(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)ізохінолін-3-іл)карбамат

трет-Бутил 6-бромізохінолін-3-іл(метил)карбамат (0,70г, 0,50ммоль) відібрали у

3мл DMSO і перенесли до пробірки, що герметично закривалася. До розчину у пробірці додали біс-(пінаколат)дибор (0,15г, 0,60ммоль), ацетат калію (0,074г, 0,76ммоль) і дихлорид 1,1'-біс-(дифенілфосфін)фероценпаладію (0,018г, 0,025ммоль), і утворену суміш продули азотом. Пробірку герметично закрили. Суміш нагріли до 80°C і перемішували при цій температурі протягом 2год. Після цього суміш розбавили 30мл EtOAc і перенесли до ділільної лійки. У лійці суміш тричі промили 20мл води і один раз 20мл сольового розчину, після чого її просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском з наступною флеш-хроматографією на силікагелі (від 2,5% до 15% EtOAc/гексани) отримали трет-бутилметил(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)ізохінолін-3-іл)карбамат (0,15г, 77% вихід) у вигляді світлого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 9,09 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 7,84-7,91 (m, 3H) 3,46 (s, 3H) 1,51 (s, 9H) 1,39 (s, 12H).

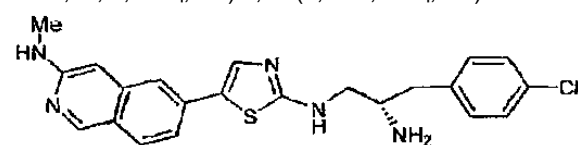
Сполука Прикладу 138, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-тіазол-5-іл)-N-метилізохінолін-3-амін:

MS m/z: 458 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 8,65 (s, 1H) 7,73 (d, J=8,61Гц, 1H) 7,62 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,43-7,53 (m, 4H) 7,37 (d, J=8,80Гц, 1H) 6,54 (s, 1H) 3,49-3,40 (m, 3H) 2,96 (dd, J=13,40, 5,8Гц, 1H) 2,91 (s, 3H) 2,73 (dd, J=13,60, 7,34Гц, 1H).



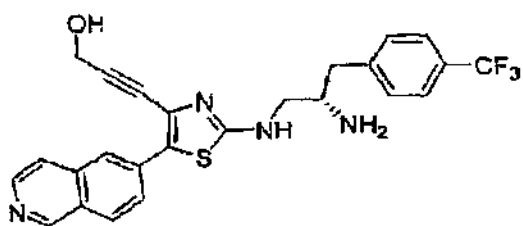
Сполука Прикладу 139, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-N-метилізохінолін-3-амін:

MS m/z: 424 (M+1) ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 8,65 (s, 1H) 7,73 (d, J=8,61Гц, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,30-7,38 (m, 3H) 7,23-7,27 (m, 2H) 6,55 (s, 1H) 3,45-3,23 (m, 3H) 2,91 (s, 3H) 2,86 (dd, J=13,40, 5,18Гц, 1H) 2,66 (d, J=7,04Гц, 1H).

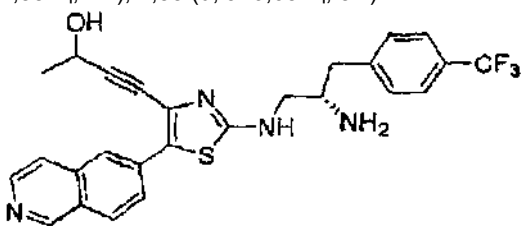


Приклади 140-153. Сполуки Прикладів 140-153 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 79, як показано на Схемі 20.

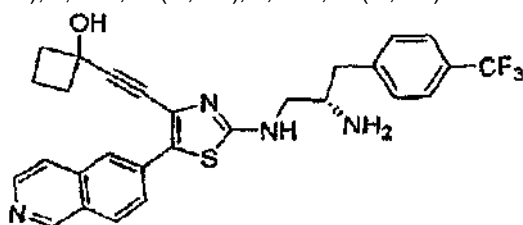
Сполука Прикладу 140, 3-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)проп-2-ін-1-ол: MS m/z: 483 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн. ч. 9,26 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,67Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,12 (m, 2H), 7,82 (d, J=5,87Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,22Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,02Гц, 2H), 5,46 (t, J=6,06Гц, 1H), 4,38 (d, J=6,06Гц, 2H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,87 (dd, J=13,20, 4,40Гц, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 1,65-1,48 (broad s, 2H).



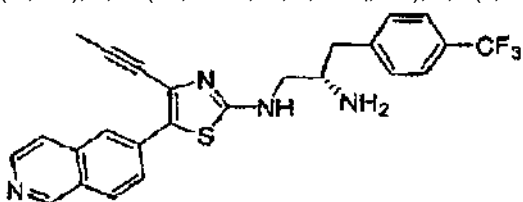
Сполука Прикладу 141, 4-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)бут-3-ин-2-ол: MS m/z: 497 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,17 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,87Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,80 (d, J=5,87Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,22Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,02Гц, 2H), 4,75 (q, J=6,52Гц, 1H), 3,51-3,25 (m, 3H), 2,96 (d, J=5,09Гц, 1H), 2,74 (dd, J=13,60, 7,53Гц, 1H), 1,53 (d, J=6,65Гц, 3H).



Приклад 142, 1-(2-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)етиніл)циклобутанол: MS m/z: 523 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,7 (s, 1H), 8,40 (d, J=5,87Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,77 (d, J=5,67Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,02Гц, 2H), 3,48-3,28 (m, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,73 (dd, J=13,40, 7,34Гц, 1H), 2,56-2,49 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H).

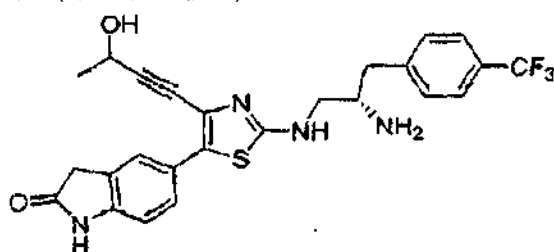


Приклад 143, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(проп-1-ініл)тіазол-2-амін: MS m/z: 467 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,14 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,87Гц, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,75 (d, J=5,87Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,02Гц, 2H), 3,43-3,25 (m, 3H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,71 (dd, J=13,50, 7,43Гц, 1H), 2,3 (s, 3H).

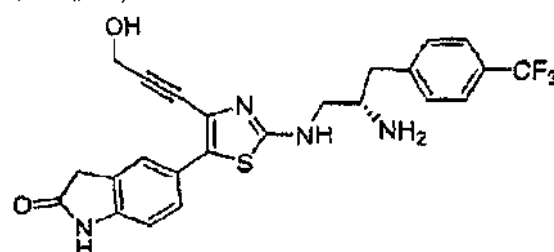


Приклад 144, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(3-гідроксибут-1-иніл)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS m/z: 50 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ млн. ч. 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,82 (d, J=8,41Гц, 1H), 5,45 (d,

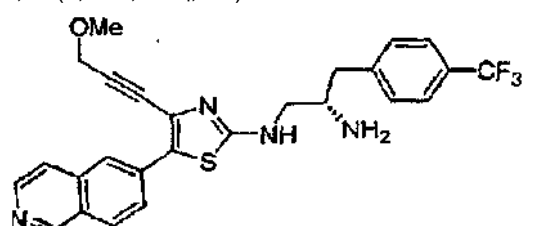
J=5,48Гц, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,45-3,08 (m, 3H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,65Гц, 3H).



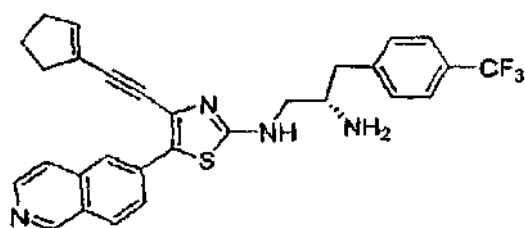
Приклад 145, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(3-гідроксипроп-1-ініл)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS m/z: 497 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ млн. ч. 10,48 (3, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,45-7,53 (m, 3H), 6,82 (d, J=8,22Гц, 1H), 5,33 (t, J=6,06Гц, 1H), 4,29 (d, J=6,06Гц, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,11 (d, J=4,89Гц, 2H), 2,85 (dd, J=13,50, 3,91Гц, 1H), 2,59 (dd, J=13,11, 7,24Гц, 1H).



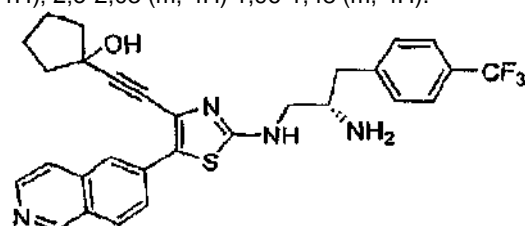
Приклад 146, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(3-метоксипроп-1-ініл)тіазол-2-амін: MS m/z: 497 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ млн. ч. 9,27 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,67Гц, 1H), 8,11-8,20 (m, 3H), 8,08 (d, J=1,76Гц, 1H), 7,80 (d, J=5,67Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,48 (d, J=7,83Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,28 (d, J=4,50Гц, 1H), 3,17 (d, J=12,52Гц, 2H), 2,89 (d, J=4,50Гц, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,64 (d, J=7,63Гц, 1H).



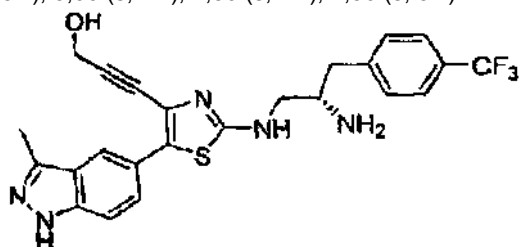
Приклад 147, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(2-циклопентенілетиніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: MS m/z: 519 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ млн. ч. 9,20 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,87Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,0-8,7 (m, 2H), 7,79 (d, J=5,87Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,50 (d, J=8,02Гц, 2H), 6,28-6,26 (m, 1H), 3,52-3,25 (m, 3H), 2,99 (d, J=4,89Гц, 1H), 2,76 (dd, J=13,40, 7,73Гц, 1H), 2,53-2,65 (m, 4H), 1,99-2,07 (m, 2H).



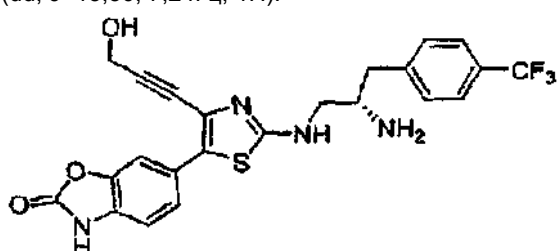
Приклад 148, 1-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)етинілциклопентанол: MS m/z: 537 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,18 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,87Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 7,79 (d, J=5,87Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,22Гц, 2H), 7,50 (d, J=8,02Гц, 2H), 3,48-3,31 (m, 3H), 3,00 (dd, J=13,50, 4,89Гц, 1H), 2,76 (dd, J=13,50, 7,43Гц, 1H), 2,5-2,03 (m, 4H) 1,96-1,48 (m, 4H).



Приклад 149, 3-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)тіазол-4-іл)проп-2-ін-1-ол: MS m/z: 486 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 8,07 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,61, 1,56Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,22Гц, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 3,47-3,25 (m, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

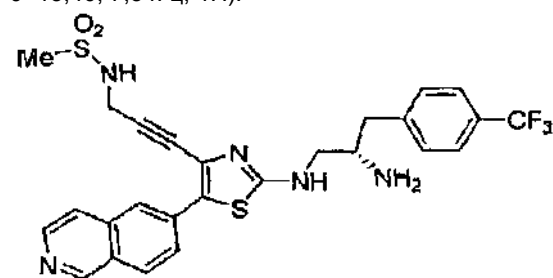


Приклад 150, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(3-гідроксипроп-1-ініл)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: MS m/z: 489 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн. ч. 7,90 (s, 1H) 7,62-7,67 (m, 3H) 7,48 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,35 (dd, J=8,12, 1,66Гц, 1H) 7,07 (d, J=8,22Гц, 1H) 5,37 (s, 1H) 4,30 (s, 2H) 3,30-3,12 (m, J=11,15Гц, 3H) 2,85 (d, J=4,1Гц, 1H) 2,62 (dd, J=13,30, 7,24Гц, 1H).

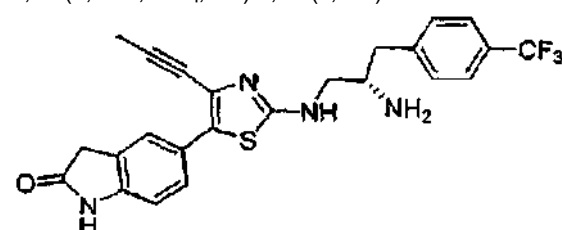


Приклад 151, N-(3-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)проп-2-ініл)метансульфонамід: MS m/z: 560 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,16 (s, 1H), 8,40 (d, J=5,87Гц, 1H), 8,24 (s, 1H),

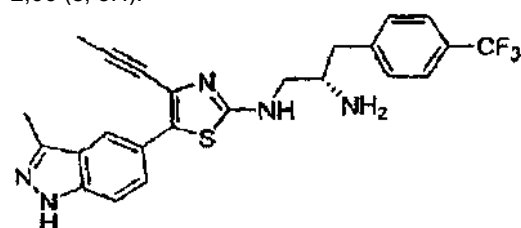
8,09 (s, 2H), 7,86 (d, J=5,87Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,02Гц, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,48-3,25 (m, 3H), 2,99-2,93 (m, 4H), 2,72 (dd, J=13,40, 7,34Гц, 1H).



Приклад 152, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(проп-1-ініл)тіазол-5-іл)індолін-2-он: MS m/z: 472 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,62-7,66 (m, 3H) 7,57 (dd, J=8,22, 1,76Гц, 1H) 7,48 (d, J=8,02Гц, 2H) 6,91 (d, J=8,22Гц, 1H) 3,44-3,23 (m, 5H) 2,97 (s, 1H) 2,74 (d, J=7,24Гц, 1H) 2,08 (s, 3H).

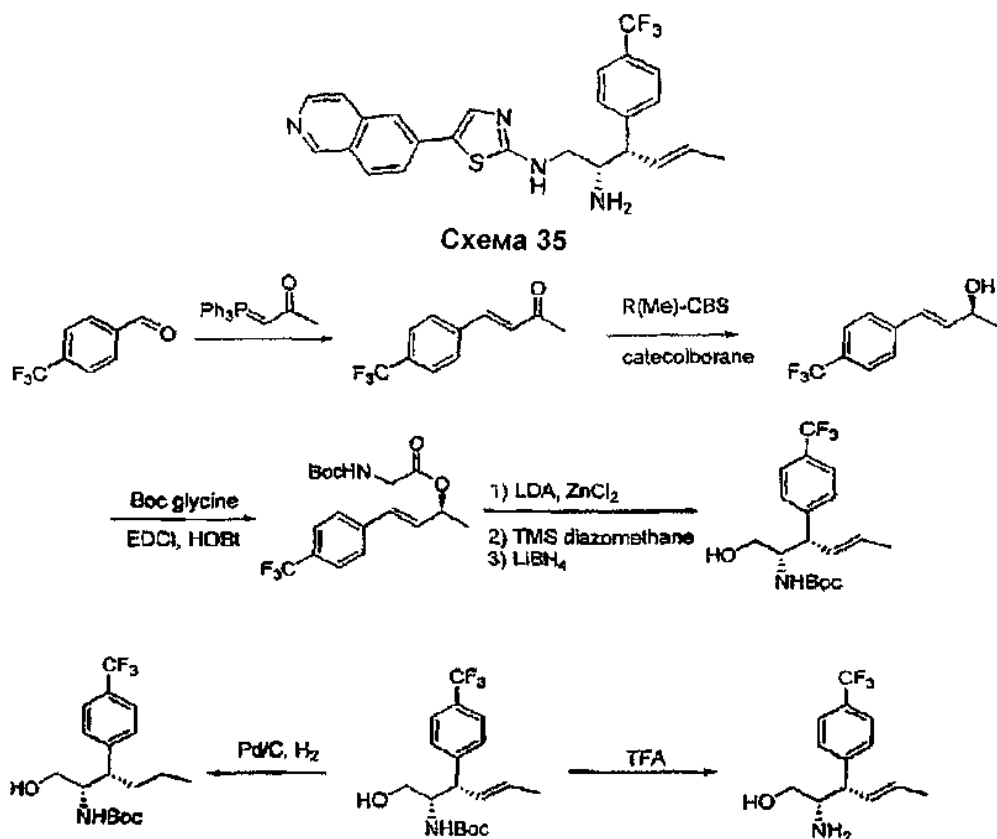


Приклад 153, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(3-метил-1H-індазол-5-іл)-4-(проп-1-ініл)тіазол-2-амін: MS m/z: 470 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн. ч. 12,17 (s, 2H) 7,95 (d, J=0,78Гц, 1H) 7,77-7,82 (m, 1H) 7,62-7,68 (m, 3H) 7,47 (dd, J=8,02, 5,09Гц, 3H) 3,21-3,30 (m, 1H) 3,12 (d, J=3,72Гц, 2H) 2,87 (dd, J=13,20, 4,21Гц, 1H) 2,61 (dd, J=13,40, 7,34Гц, 1H) 2,06 (s, 3H).



Приклад 154, N-((2S,3S,E)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-еніл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 35. При цьому для введення (2S,3S,E)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-еніламінового бічного ланцюга для одержання бромтіазолового проміжного продукту, який був з'єднаний з ізохінолін-6-ілбороновою кислотою, використовувався нозилазиридиновий проміжний продукт. Нозилазиридин був приготований відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 17, використовуючи як вихідний матеріал (2S,3S,E)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-1-ол, який був приготований так, як показано на Схемі 35. MS m/z: 469 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,12 (s, 1H) 8,38 (d, J=5,87Гц, 1H) 8,03 (d, J=8,80Гц, 1H) 7,86 (dd, J=8,61, 1,76Гц, 1H)

2,74Γ_ц, 1H) 3,37- 3,44 (m,2H) 3,21-3,30 (m, 1H) 1,73 (dd, J=6,26, 1,37Γ_ц, 3H).



Е-4-(4-(Трифторметил)феніл)бут-3-ен-2-он:
4-(Трифторметил)бензальдегід (25,0г, 144ммоль) відібрали в 500мл DCM. До цього розчину додали 1-трифенілфосфораніліден-2-пропанон (48,0г, 151гммоль). За 5 годин додали ще 3г 1-трифенілфосфораніліден-2-пропанону. Суміш перемішували впродовж 10год. Розчинник видалили під зниженим тиском, а залишок розтерли в порошок з 500мл змішаного розчинника 5% EtOAc/гексани. Суміш профільтрували, видаливши з неї велику кількість $P(O)Ph_3$. Залишок відібрали в 300мл суміші 2,5% EtOAc/гексани і профільтрували через шар кремнезему. Суміш концентрували під зниженим тиском. Залишком після концентрування був цільовий (Е)-4-(4-(трифторметил)феніл)бут-3-ен-2-он (2S,3г, 92,0% вихід). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ млн. ч. 7,68-7,60 (m, 4H), 7,52 (d, J=16,43Гц, 1H), 6,78 (d, J=16,4Гц, 1H), 2,41 (s, 3H).

(S,E)-4-(4-(Трифторметил)феніл)бут-3-ен-2-ол;
(E)-4-(4-(Трифторметил)феніл)бут-3-ен-2-он
(15г, 70ммоль) відібрали у 500мл толуолу. До розчину додали (R)-2-метил-CBS-оксазаборолідин 1,09М у толуолі (6,4мл, 7,0ммоль), і цю суміш охолодили до-78°C. Через лійку до суміші по краплях додали катехолборан (13мл, 119ммоль) у 125мл толуолу. Суміш перемішували впродовж 25 хвилин і потім поступово відігріли до-45°C та перемішували впродовж 2год. Під час цього перемішування розчин, який прийняв жовтий колір при додаванні

катехолборану, цей колір втратив і посвітлів. Суміш погасили добавкою 300мл води і відіграли до кімнатної температури. Після цього суміш розділили в ділильній лійці. Органічну фазу промили три рази 200мл 5% водного розчину КОН (для видалення катехолу), два рази-200мл 10% водного розчину HCl (для видалення (R)-2-метил-CBS-оксазоборолідинового каталізатора) і один раз - 200мл сольового розчину, а потім просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали (S,E)-4-(4-(трифторметил)феніл)бут-3-ен-2-ол (15г, 99% вихід) у вигляді жовтого масла, яке повільно кристалізувалося на столі. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 7,57 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,50-7,45 (m, 2H) 6,62 (d, J=16,04Гц, 1H) 6,36 (dd, J=16,04, 6,06Гц, 1H) 4,49-4,07 (m, 1H) 1,61 (d, J=4,30Гц, 1H) 1,39 (d, J=6,46Гц, 3H).

(S,E)-4-(4-(Трифторметил)феніл)бут-3-ен-2-іл 2-(трет-бутоксикарбоніл) ацетат (S,E)-4-(4-(Трифторметил)феніл)бут-3-ен-2-ол (11,2г, 51,8ммоль) відібрали у 240мл DMF. До цього розчину додали N-Восгліцин (22,7г, 130ммоль), M1-((етиліміно)метилен)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діамінгідрохлорид (29,8г, 155ммоль), 1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол (21,0г, 155ммоль) та основу Ханіґа (Hunig) (27, мл, 155ммоль). За 12 годин розчинник видалили під зниженим тиском. Залишок відібрали у 500мл ЕtОAc-ацетату і перенесли до ділильної лійки. Після цього суміш про-

мили 200мл 10% водного розчину HCl, 200мл водного розчину NaHCO₃ і 200мл сольового розчину, а потім просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском та наступної флеш-хроматографії на силікагелі (від 2,5% до 15% EtOAc/гексани) отримали (S,E)-4-(4-(трифторметил)феніл)бут-3-ен-2-іл 2-(трет-бутоксикарбоніл)ацетат (16,5г, 85,3% вихід) у вигляді густого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 7,59-7,52 (m, 2H) 7,47 (d, J=8,22Гц, 2H) 6,64 (d, J=15,85Гц, 1H) 6,26 (dd, J=15,94, 6,55Гц, 1H) 5,60 (dq, J=6,55, 6,29Гц, 1H) 5,00 (s, 1H) 3,85-4,00 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 12H).

трет-Бутил (2S,3S,E)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-2-ілкарбамат:

Діізопропіламін (8,3мл, 59ммоль) відібрали в 45мл THF та охолодили до -20°C. До розчину додали бутиллітій, 2,5М у гексані (19мл, 48ммоль), і цю суміш перемішували впродовж 20 хвилин. Після цього суміш охолодили до -78°C. За допомогою канюлі до суміші додали (S,E)-4-(4-(трифторметил)феніл)бут-3-ен-2-іл

2-(трет-бутоксикарбоніл)ацетат (8,1г, 22ммоль) у 22мл THF при температурі -78°C. Суміш одразу набула фіолетового кольору. За 5 хвилин до суміші повільно додали хлорид цинку(II), 0,5М у THF (50мл, 25ммоль). Після цього суміш поступово, протягом 1,5год., відігріли до кімнатної температури. Далі суміш погасили добавкою 30мл 10% водного розчину HCl. Розчинник видалили під зниженим тиском. Залишок відібрали у 400мл етеру. Суміш промили 100мл 10% водного розчину HCl. Після цього суміш двічі екстрагували 125мл 1М водного розчину NaOH. Об'єднані основні екстракти підкислили концентрованою HCl. Суміш тричі екстрагували 200мл етеру. Об'єднані етерні екстракти просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали (2S,3S,E)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-енову кислоту (5,3г, 65% вихід), яку використовували у подальшому процесі без додаткової очистки (2S,3S,E)-2-(Трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-енову кислоту (5,3г, 14ммоль) відібрали в 70мл суміші бензол MeOH 3,5:1. До суміші повільно додали TMS діазометан, 2М у гексані (7,8мл, 16ммоль). У суміші почали утворюватися пухирці. До суміші додали приблизно 2мл надлишкового TMS діазометанового реагенту зважаючи на зниження його концентрації. Коли пухирці зникали, додавання цього реагенту припиняли. Розчинник видалили під зниженим тиском. Суміш двічі розтерли в порошок з 50мл суміші 10% етер гексани, отримавши (2S,3S,E)-метил-2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-еноат (5,4г, 98% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 7,59 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,34 (d, J=8,22Гц, 2H) 5,75-5,59 (m, 2H) 4,92-4,84 (m, 1H) 4,70-4,63 (m, 1H) 3,78-3,72 (m, 1H) 3,68 (s, 3H) 1,72 (d, J=5,28Гц, 3H) 1,37 (s, 9H).

(2S,3S,E)-Метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-еноат (5,4г, 14ммоль)

відібрали в 140мл діетилового етеру та охолодили до 0°C. До суміші додали борогідрид літію (1,2г, 56ммоль). За 1,5 години до реакційної суміші додали приблизно 10мл MeOH. Суміш перемішували ще 20 хвилин, а потім погасили шляхом додавання до неї по краплях водного розчину NH₄Cl (20мл). Після цього суміш розбавили 50мл водного розчину NH₄Cl і 50мл води. Далі суміш розділили, і її водну частину екстрагували у 120мл етеру. Об'єднані органічні екстракти промили 100мл сольового розчину і просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском з наступною флеш-хроматографією на силікагелі (від 5% до 30% EtOAc/гексани) отримали трет-бутил (2S,3S,E)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-2-ілкарбамат (3,9г, 78% вихід) у вигляді клейкої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 7,56 (d, J=8,03Гц, 2H) 7,34 (d, J=8,03Гц, 2H) 5,59-5,69 (m, 2H) 4,60-4,50 (m, 1H) 3,94 (s, 1H) 3,80-3,70 (m, 2H) 3,63-3,55 (m, 1H) 2,15-2,07 (m, 1H) 1,69 (d, J=4,52Гц, 3H) 1,29 (s, 9H).

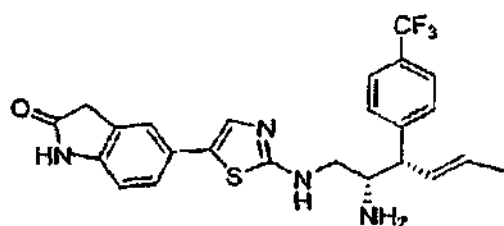
(2S,3S,E)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-1-ол

Трет-бутил (2S,3S,E)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-2-ілкарбамат (0,0г, 0,28ммоль) відібрали у 3мл DCM. До розчину додали 1мл TFA. Утворену таким чином суміш перемішували впродовж 1 години. Розчинник видалили під зниженим тиском, а залишок відібрали в 5мл DCM і 5мл 5% водного розчину NaOH. Суміш розділили, і її водну частину тричі екстрагували 5мл DCM. Об'єднані органічні екстракти просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали (2S,3S,E)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-1-ол, який використовували в подальшому процесі без додаткової очистки.

трет-бутил(2S,3S)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)гексан-2-ілкарбамат

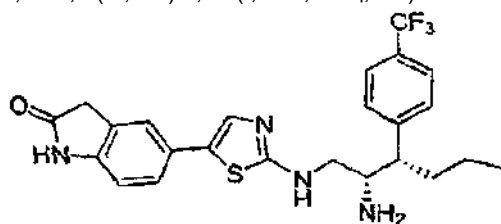
Трет-бутил (2S,3S,E)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-2-ілкарбамат (0,51г, 1,4ммоль) відібрали в 10мл MeOH. До розчину додали 0,10г 10% Pd на вуглецю, і суміш барботували воднем. За 2 хвилини барботування припинили і реакційну суміш витримували в атмосфері балонного водню. За 2 години суміш профільтрували через целіт і концентрували під зниженим тиском, отримавши трет-бутил (2S,3S)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)гексан-2-ілкарбамат (0,50г, 97% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 155, 5-(2-((2S,3S,E)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-еніламіно)-тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 154. MS m/z: 473 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 7,64 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,48 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,36 (s, 1H) 7,21-7,29 (m, 2H) 6,87 (d, J=8,02Гц, 1H) 5,73-5,79 (m, 1H) 5,65 (dq, J=15,11, 6,24Гц, 1H) 3,50-3,62 (m, 1H) 3,34-3,41 (m, 2H) 3,4-3,23 (m, 1H) 1,71 (d, J=8,0Гц, 3H).



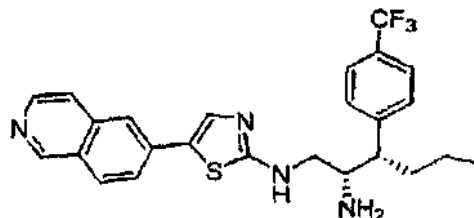
Приклади 156-157. Сполуки Прикладів 156-157 були одержані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 81. При цьому як вихідний матеріал використовувався трет-бутил (2S,3S)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)гексан-2-ілкарбамат, який був приготований так, як показано на Схемі 35.

Сполука Прикладу 156, 5-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)-гексиламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. MS m/z: 475 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,66 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,49 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,38 (d, J=1,37Гц, 1H) 7,29 (dd, J=8,12, 1,86Гц, 1H) 7,23 (s, 1H) 6,89 (d, J=8,22Гц, 1H) 3,47-3,57 (m, 2H) 3,37 (s, 2H) 3,14-3,21 (m, 1H) 2,84-2,90 (m, 1H) 1,81-1,87(m, 2H) 1,11-1,8 (m, 2H) 0,90 (t, J=7,34Гц, 3H).

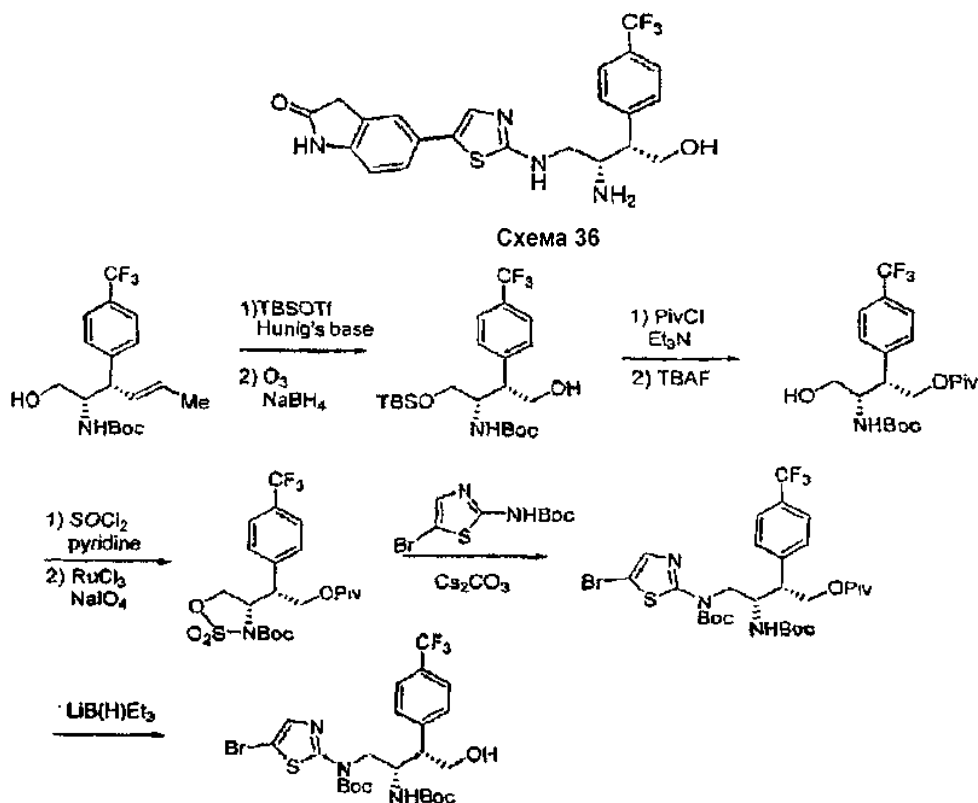


Сполука Прикладу 157, N-((23,35)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)гексил)-5-(ізохінолін-6-

іл)тіазол-2-амін: MS m/z: 471 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 9,14 (s, 1H) 8,39 (d, J=6,02Гц, 1H) 8,05 (d, J=9,03Гц, 1H) 7,90 (d, J=9,03Гц, 1H) 7,82 (s, 1H) 7,77 (d, J=6,02Гц, 1H) 7,60-7,70 (m, 3H) 7,50 (ds, J=8,03Гц, 2H) 3,55 (dd, J=13,05, 4,02Гц, 1H) 3,20-3,31 (m, 2H) 2,84-2,91 (m, 1H) 1,79-1,89 (m, 2H) 1,10-1,22 (m, 2H) 0,91 (t, J=7,28Гц, 3H).



Приклад 158, 5-(2-((2S,3S)-2-аміно-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)-бутиламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 81. При цьому як вихідний матеріал використовувався (2S,3S)-3-(трет-бутоксилкарбоніл)аміно-4-(5-бромтіазол-2-іл(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметил)феніл)бутан-1-ол, який був приготований так, як показано на Схемі 36. HRMS (M+1): розрахунок 463,4101, вимірювання 463,4167. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,69 (d, J=8,03Гц, 2H) 7,55-7,64 (m, 2H) 7,40 (s, 1H) 7,31 (d, J=8,03Гц, 1H) 7,26 (s, 1H) 6,91 (d, J=8,03Гц, 1H) 3,96-4,06 (m, 2H) 3,51-3,60 (m, 3H) 3,39 (s, 3H) 3,21-3,31 (m, 1H) 3,08 (q, J=6,02Гц, 1H).



трет-Бутил(2S,3S)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат
Трет-бутил (2S,3S,E)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-2-ілкарбамат (1,94г, 5,4ммоль) відібрали в 50мл DCM та охолодили до 0°C. До цього розчину додали N,N-діізопропілетиламін (2,4мл, 13ммоль) і слідом за ним повільно додали трет-бутилдиметилсилілотрифторметансульфонат (TBSOTf) (1,5мл, 6,5ммоль). За 45 хвилин додали ще 0,20мл TBSOTf. Через 20 хвилин після цього реакцію погасили 50мл добавкою водного розчину NaHCO₃. Суміш розділили, і водну частину двічі екстрагували 50мл DCM. Об'єднані органічні екстракти просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском та наступної флеш-хроматографії на силікагелі (від 1% до 7,5% EtOAc/гексани) отримали трет-бутил (2S,3S,E)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-2-ілкарбамат (2,0г, 78% вихід) у вигляді світлого масла. Це масло кристалізувалося на лабораторному столі протягом 12год. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 7,54 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,35 (d, J=8,02Гц, 2H) 5,61 (s, 1H) 5,59 (d, J=5,87Гц, 1H) 4,62-4,60 (m, 1H) 3,97-3,92 (m, 1H) 3,79-3,76 (m, 1H) 3,66-3,59 (m, 2H) 1,69 (d, J=5,28Гц, 3H) 1,26 (s, 9H) 0,92-0,97 (m, 9H) 0,06 (s, 6H).

Трет-бутил(2S,3S,E)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-2-ілкарбамат (2,0г, 4,2ммоль) розчинили в 40мл суміші MeOH/DCM 1:1, і розчин охолодили до -78°C. Приготовану таким чином суміш барботували озonom доти, поки зберігався її блакитний колір. Після цього суміш упродовж 15 хвилин барботували азотом, додали до неї NaBF₄ (0,80г, 21ммоль) і відігріли до кімнатної температури. За 3 години суміш погасили добавкою водного розчину NH₄Cl. Суміш тричі екстрагували 50мл DCM. Об'єднані органічні екстракти просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали трет-бутил (2S,3S)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат (1,9г, 97% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 7,56 (d, J=8,03Гц, 2H) 7,32 (d, J=8,03Гц, 2H) 4,51 (s, 1H) 4,22-4,16 (m, 1H) 3,90-3,66 (m, 3H) 3,47 (d, J=5,52Гц, 2H) 3,15-3,20 (m, 1H) 1,45 (s, 9H) 0,84 (s, 9H) 0,01 (s, 3H)-0,01 (s, 3H).

(2S,3S)-3-(трет-Бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат

Трет-бутил(2S,3S)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат (1,9г, 4,1ммоль) відібрали в 40мл DCM та охолодили до 0°C. До суміші додали TEA (1,1мл, 8,2ммоль), N,N-диметилпіридин-4-амін (0,025г, 0,20ммоль) і півалоїлхлорид (0,76мл, 6,1ммоль). Суміш відігріли до кімнатної температури. За 12 годин реакцію погасили 50мл добавкою водного розчину NaHCO₃, і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Після цього суміш розділили, і її водну частину двічі ек-

трагували 50мл DCM. Об'єднані органічні екстракти промили 50мл водного розчину NaCHO₃ і 50мл водного розчину NH₄Cl, а потім просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали жовте масло, яке використовували в подальшому процесі без додаткової очистки.

(2S,3S)-3-(трет-Бутоксикарбоніл)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат (2,2г, 4,0ммоль) відібрали в 40мл THF та охолодили до 0°C. До розчину повільно додали TBAF, 1M у THF (6,0мл, 6,0ммоль). Через 20 хвилин суміш відігріли до кімнатної температури і перемішували упродовж 1 години. Після цього додали ще 0,5мл TBAF, і цю суміш перемішували впродовж 20 хвилин. Далі суміш погасили добавкою 20мл водного розчину NH₄Cl, розбавили 40мл води і двічі екстрагували 50мл EtOAc-ацетату. Об'єднані органічні екстракти промили 50мл сольового розчину і просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском, і наступної флеш-хроматографії на силікагелі (від 5% до 40% EtOAc/гексани) отримали (2S,3S)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат (1,5г, 86% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 7,59 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,37 (d, J=8,02Гц, 2H) 4,57 (d, J=6,4Гц, 1H) 4,45-4,35 (m, 2H) 4,06 (s, 1H) 3,70 (s, 2H) 3,51-3,41 (m, 1H), 1,75(broad s, 1H) 1,33(s, 9H) 1,08 (s, 9H).

Циклічний сульфамідат

Тіонілхлорид (0,63мл, 8,7ммоль) відібрали в 30мл MeCN та охолодили до -55°C. До цього розчину повільно додали (2S,3S)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат (1,5г, 3,5ммоль) у 10мл MeCN. За 15 хвилин додали піридин (1,4мл, 17ммоль), і цю суміш відігріли до кімнатної температури. Після цього суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок відібрали в 100мл EtOAc і 100мл води. Суміш розділили, і водну частину екстрагували 100мл EtOAc-ацетату. Об'єднані органічні екстракти промили 100мл сольового розчину і просушили над MgSO₄. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском та наступної флеш-хроматографії на силікагелі (від 2,5% до 20% EtOAc/гексани) отримали цільовий циклічний сульфамідит (1,1г, 66% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Отриманий циклічний сульфамідит (11г, 2,3ммоль) відібрали у 18мл MeCN і 3мл EtOAc та охолодили до 0°C. До суміші додали натрій періодат (0,74г, 3,4ммоль) у 6мл води, а потім - гідрохлорид рутенію(III) (0,0048г, 0,023ммоль). Суміш відігріли до кімнатної температури. За 1,5 години розчинник видалили під зниженим тиском. Залишок відібрали у 20мл EtOAc і 20мл води. Водну фракцію двічі екстрагували 20мл EtOAc і об'єднані органічні екстракти промили 30мл сольового розчину. Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали цільовий циклічний сульфамідат (1,1г, 97% вихід) у вигляді твердої

речовини білого кольору. ^1H MMR (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 7,61 (d, $J=8,03\text{Гц}$, 2H) 7,44 (d, $J=8,03\text{Гц}$, 2H) 4,59-4,68 (m, 4H) 4,45 (dd, $J=11,80$, 5,27Гц, 1H) 3,65 (d, $J=5,52\text{Гц}$, 1H) 1,39 (s, 9H) 1,11-1,14(m, 9H).

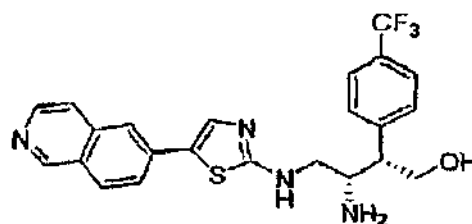
(2S,3S)-3-(Вос)аміно-4-(5-бромтіазол-2-іл(Вос)аміно)-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат

Трет-бутил 5-бромтіазол-2-ілкарбамат (0,59г, 2,1ммоль) відібрали в 15мл DMF і нагріли до 50°C . До цієї суміші додали Cs_2CO_3 (1,4г, 4,2ммоль), а слідом за ним повільно додали циклічний сульфамат (1,1г, 2,2ммоль) у 10мл DMF Через 1,5 години розчинник видалили під зниженим тиском. Залишок відібрали у 20мл EtOAc-ацетату, а потім повільно додали 20мл 10% водного розчину HCl. Суміш перемішали впродовж 20 хвилин, розділили, і водну фракцію двічі екстрагували 20мл EtOAc-ацетату. Об'єднані органічні екстракти промили 20мл сольового розчину і просушили над MgOS_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском та наступної флеш-хроматографії на силікагелі (від 2,5% до 25% EtOAc/гексани) отримали (2S,3S)-3-(Вос)аміно-4-(5-бромтіазол-2-іл(Вос)аміно)-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат (1,2г, 82% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору (2S,3S)-3-(Вос)аміно-4-(5-бромтіазол-2-т(Вос)аміно)-2-(4-(трифторметил)феніл) бутан-1-ол

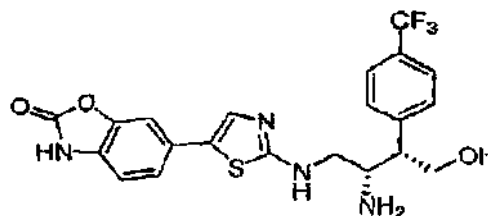
(2S,3S)-3-(Вос)аміно-4-(5-бромтіазол-2-іл(Вос)аміно)-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат (0,66г, 0,95ммоль) відібрали у 10мл THF та охолодили до -78°C . До розчину додали супергідрід, 1М у THF (2,4мл, 2,4ммоль). Суміш перемішували впродовж 5 хвилин, а потім відігріли до 0°C . Відігріту суміш перемішували впродовж 15 хвилин і погасили 5мл добавкою EtOAc-ацетату. Після цього суміш розбавили 10мл водного розчину NH_4Cl і розділили в ділильній лійці. Водну фракцію двічі екстрагували 20мл EtOAc-ацетату, а об'єднані органічні шари промили 10мл сольового розчину і просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском і наступної флеш-хроматографії на силікагелі (від 5% до 25% EtOAc/гексани) отримали

(2S,3S)-3-(Вос)аміно-4-(5-бромтіазол-2-іл(Вос)аміно)-2-(4-(трифторметил)феніл)бутан-1-ол (0,51г, 88% вихід) 82646-5-1 у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 7,61 (d, $J=8,02\text{Гц}$, 2H) 7,35 (d, $J=8,02\text{Гц}$, 2H) 5,6-5,02 (m, 1H) 4,60-4,51 (m, 1H), 4,33-4,20 (т 1H) 4,09-3,96 (m, 1H), 3,91-3,65 (m, 2H) 3,5-3,05 (m, 1H) 1,52 (s, 9H) 1,37 (s, 9H).

Приклад 159, (2S,3S)-3-аміно-4-(5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іламіно)-2-(4-(трифторметил)феніл)бутан-1-ол. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 158. HRMS (M+1): розрахунок 459,4609, вимірювання 463,6345. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч 9,13 (s, 1H) 8,39(d, $J=5,52\text{Гц}$, 1H) 8,04 (d, $J=8,53\text{Гц}$, 1H) 7,88 (d, $J=8,53\text{Гц}$, 1H) 7,81 (s, 1H) 7,76 (d, $J=6,02\text{Гц}$, 1H) 7,64-7,69 (m, 3H) 7,55 (d, $J=8,03\text{Гц}$, 2H) 3,94-4,06 (m, 2H) 3,51-3,61 (m, 2H) 3,36 (s, 2H) 3,27 (dd, $J=13,05$, 7,03Гц, 1H) 3,06 (q, $J=6,19\text{Гц}$, 1H).

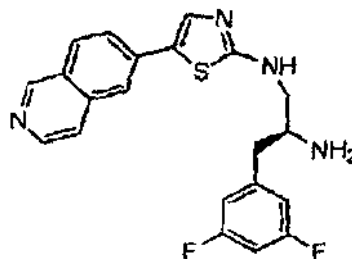


Приклад 160, 6-(2-((2S,3S)-2-аміно-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 158. MS m/z: 465 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,64-7,71 (m, 2H) 7,56 (d, $J=8,02\text{Гц}$, 2H) 7,34 (d, $J=1,37\text{Гц}$, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,23 (dd, $J=8,2$, 1,66Гц, 1H) 7,04-7,08 (m, 1H) 3,94-4,13 (m, 2H) 3,50-3,66 (m, 2H) 3,20-3,29 (m, 1H) 3,07 (q, $J=6,26\text{Гц}$, 1H).

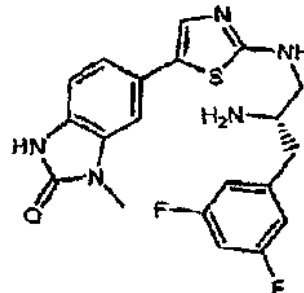


Приклади 161-164. Приклади 161-164 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. При цьому як вихідний матеріал використовувався 3,5-дифтор-1-фенілаланін від фірми PepTech.

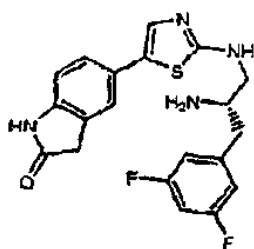
Сполука Прикладу 161, N-((S)-2-аміно-3-(3,5-дифторфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: (M+H): розрахунок 397,2, вимірювання 397,3.



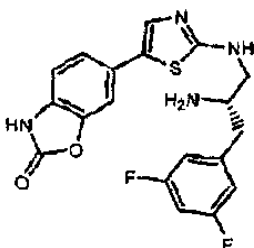
Сполука Прикладу 162, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3,5-дифторфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)он: (M+H): розрахунок 398,1, вимірювання 398,1.



Сполука Прикладу 163, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(3,5-дифторфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: (M+H). розрахунок 383,1, вимірювання 383,1.



Сполука Прикладу 164, 6-(2-((5)-2-аміно-3-(3,5-дифторфеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)он: (M+H): розрахунок 385,1, вимірювання 385,1.



Приклад 165, N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл-5-(ізохінолін)-6-іл)-4-(трифторметил)тіазол-2-амін: Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. При цьому використовувався Вос-захиснений 4-хлор-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін, який реагував з циклічним сульфамідом. 4-Хлор-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін синтезували так, як показано на Схемі 37. (M+H): розрахунок 463,1, вимірювання 463,1.

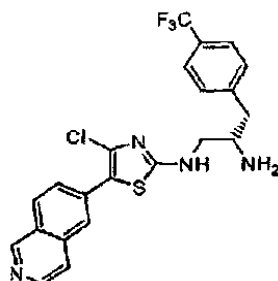
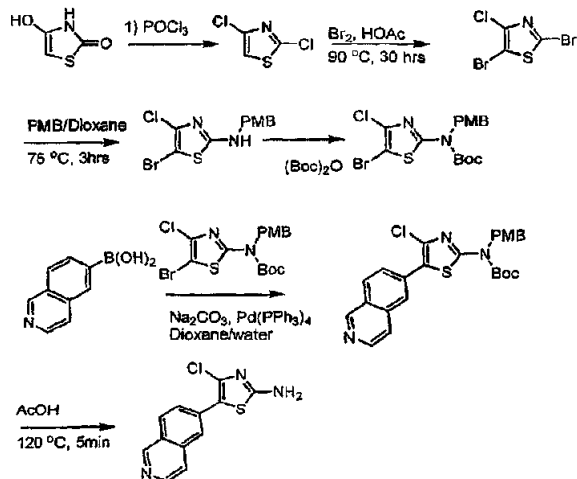


Схема 37



2,4-Дихлортіазол

До 250мл круглодонної колби помістили 2,4-тіазолідиндіон (14,0г, 120ммоль), оксихлорид фосфору (74,6мл, 800ммоль) і безводний піридин (9,33мл, 114ммоль). Утворений темно-оранжевий розчин перемішували в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником упродовж 3год. Після охолодження суміш концентрували і вилили в суміш води з льодом та екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні шари промили з 1н. розчином NaOH (2×100мл), насиченим розчином хлориду натрію і концентрували. Сирий продукт рекристалізували із розчину EtOH/вода (1:1), отримавши 2,4-дихлортіазол (12 г, 68% вихід), m/z (%) 155,2 (100%, M⁺+H)

2,5-Дибром-4-хлортіазол

До 100мл круглодонної колби помістили 2,4-дихлортіазол (6,56г, 43ммоль) і льодяну оцтову кислоту (AcOH 10,0мл, 173ммоль). Утворений таким чином розчин привели у взаємодію з Br₂ (3,2мл, 62ммоль), який додавали повільно, по краплях, через додавальну лійку протягом 5 хвилин. Суміш перемішували при температурі 90°C протягом 3год. Після охолодження суміш підлучили спочатку твердим Na₂CO₃, а потім 5% водним розчином Na₂CO₃. Утворену загальну суміш екстрагували етером (3×100мл), і об'єднані органічні шари промили 5% Na₂CO₃, просушили і концентрували, отримавши 2,5-дибром-4-хлортіазол (9,5г, 80% вихід), m/z (%) 278,1 (100%, M⁺+H).

N-(4-Метоксибензил)-5-бром-4-хлортіазол-2-амін

До 250мл круглодонної колби помістили 2,5-дибром-4-хлортіазол (5,9г, 21ммоль), р-діоксан (50мл, 587ммоль) і 4-метоксибензиламін (3мл, 21ммоль). Утворений розчин перемішували при температурі 75°C протягом 4год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розчинник видалили. Залишок розчинили в EtOAc і промили насиченим розчином NaHCO₃ (1×25мл), насиченим розчином хлориду натрію (1×25мл), водою (1×25мл) і просушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом (5%→50% EtOAc у гексані), отримавши в результаті N-(4-метоксибензил)-5-бром-4-хлортіазол-2-амін (5,5г, 80% вихід), m/z (%) 334,1 (100%, M⁺+H).

трет-Бутил-4-метоксибензил(4-хлор-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)карбамат

До пробірки з мікрохвильовим нагрівачем додали ізохінолін-6-ілборонову кислоту (0,21г, 1,2ммоль), безводний карбонат натрію (0,3мл, 3,0ммоль), трет-бутил-4-метоксибензил(4-хлор-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)карбамат (0,200г, 0,60ммоль), р-діоксан (10мл, 117ммоль) і воду (2,5мл, 0,60ммоль). Утворену суспензію перемішували і продували для очистки азотом протягом 10 хвилин, після чого до неї додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,035г, 0,030ммоль). Суспензію перемішували при температурі 90°C протягом ночі. Реакційну суміш профільтрували через целіт і концентрували. Концентро-

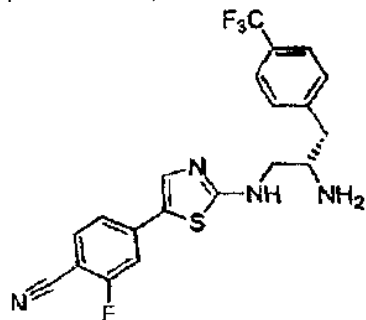
вану суміш розбавили насиченим NaHCO_3 (50мл) та екстрагували EtOAc -ацетатом ($3 \times 50\text{мл}$). Органічний екстракт промили насиченим розчином хлориду натрію і водою, просушили над Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (12г) з градієнтним елюентом (5%→50% EtOAc у гексані), одержавши в результаті трет-бутил-4-метоксibenзил(4-хлор-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)карбамат (0,10г, 48% вихід), m/z (%): 482,1 (100%, $M^+ + H$).

4-Хлор-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін

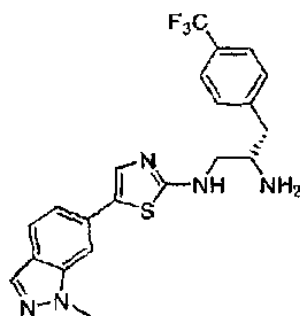
До скляної мікрохвильової реакційної посудини помістили трет-бутил-4-метоксibenзил(4-хлор-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іл)карбамат (1,5г, 3,2ммоль) і AcOH . Реакційну суміш перемішували під нагрівом у мікрохвильовому реакторі Сміта (Smith Synthesizer®) (Personal Chemistry, Inc.) при температурі 120°C упродовж 5 хвилин. Надлишок AcOH видалили під високим вакуумом. Залишок розчинили в DCM і промили насиченим розчином NaHCO_3 (50мл) і насиченим розчином хлориду натрію. Цей проміжний продукт синтезували таким самим чином, як описано вище, просушили над Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували у вакуумі, отримавши 4-хлор-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін (0,7г, 81% вихід), m/z (%): 263,2 (100%, $M^+ + H$).

Приклади 166-167. Сполуки Прикладів 166-167 були синтезовані за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 36, із застосуванням реакції з'єднання між відповідним бромтіазоловим проміжним продуктом і бороновою кислотою або її естерами.

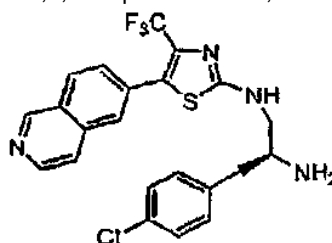
Сполука Прикладу 166, 4-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно) тіазол-5-іл)-2-фторбензонітрил: ($M+H$): розрахунок 421,1, вимірювання 421,1.



Сполука Прикладу 167, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1-метил-1H-індазол-6-іл)тіазол-2-амін: ($M+H$): розрахунок 432,4, вимірювання 432.



Сполука Прикладу 168, N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(трифторметил)тіазол-2-амін. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 165. При цьому як вихідний матеріал використовувався 5-бром-4-(трифторметил)тіазол-2-амін, який синтезували за допомогою реакції 4-(трифторметил)тіазол-аміну з N-бромсукцинімідом. ($M+H$): розрахунок 463,1, вимірювання 463,1.



5-Бром-4-(трифторметил)тіазол-2-амін

До 250мл круглодонної колби помістили 4-(трифторметил)тіазол-2-амін (6г, 36ммоль), ACN (90мл, 1723ммоль) і N-бромсукцинімід (4мл, 43ммоль). Розчин перемішували при температурі 60°C протягом 3год. Реакційну суміш охолодили і розчинник видалили у вакуумі. Сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю й очистили за допомогою хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом (5%→50% EtOAc у гексані), отримавши в результаті 5-бром-4-(трифторметил)тіазол-2-амін (8,1г, 90% вихід), m/z (%): 248,2 (100%, $M^+ + H$).

Приклад 169,

N-((S)-2-аміно-3-(4-трифторметил)феніл)пропіл)-4-циклопропіл-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 81. При цьому як проміжний продукт використовувався трет-бутил 5-бром-4-циклопропілтіазол-2-ілкарбамат, який був приготований так, як показано на Схемі 38. ($M+H$): розрахунок 468,1, вимірювання 468,1.

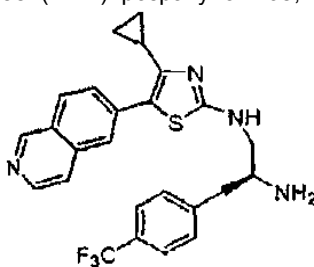
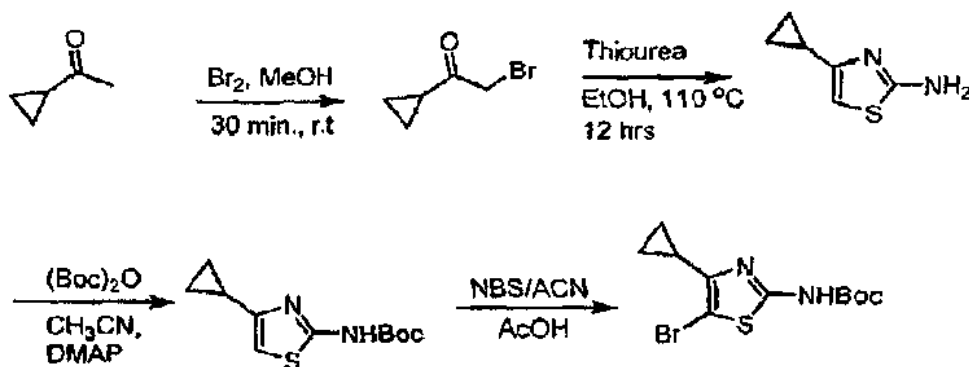


Схема 38



2-Бром-1-циклопропілетанон

До 150мл круглодонної колби помістили циклопропілметилкетон (12мл, 119ммоль) і MeOH (60мл, 1482ммоль). Утворений розчин перемішували при температурі 0°C і змішали з уведеним у нього по краплях Br₂ (6, мл, 119ммоль). Далі розчин перемішували при температурі 0°C протягом 30 хвилин. Суспензію розбавили водою та екстрагували етером (3×100мл). Органічні шари промили 10% розчином Na₂CO₃ (1×50мл), насиченим розчином хлориду натрію (1×50мл), водою (1×50мл), просушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували у вакуумі, отримавши 2-бром-1-циклопропілетанон (16,7г, 86% вихід) m/z (%): 164,2 (100%, M⁺+H).

4-Циклопропілтіазол-2-амін

До 100мл круглодонної колби помістили 2-бром-1-циклопропілетанон (7,9г, 48ммоль), EtOH (70мл, 1202ммоль) і тіосечовину (2,6мл, 48ммоль). Розчин перемішували в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником упродовж 6год. Далі цей реакційний розчин охолодили і концентрували під зниженим тиском. Реакційну суміш розбавили водою (200мл), нейтралізували NaHCO₃ та екстрагували EtOAc (3×100мл). Органічний екстракт промили насиченим розчином хлориду натрію (1×100мл), водою (1×100мл), просушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували у вакуумі, отримавши 4-циклопропілтіазол-2-амін. Цей сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом (5%→50% у 2M NH₃-MeOH у DCM), одержавши в результаті 4-циклопропілтіазол-2-амін (3,2г, 48% вихід), m/z (%): 141,3 (100%, M⁺+H).

трет-Бутил-4-циклопропілтіазол-2-ілкарбамат.

Цей проміжний продукт синтезували за допомогою реакції 4-циклопропілтіазол-2-аміну з Boc₂O і малою кількістю DMAP в ACN.

трет-Бутил-5-бром-4-циклопропілтіазол-2-ілкарбамат

До 250мл круглодонної колби помістили трет-бутил-4-циклопропілтіазол-2-ілкарбамат (9,5г, 40ммоль), ACN 100% (100мл, 1914ммоль) і льодяну AcOH (6,8мл, 119ммоль). Цей розчин перемішували при температурі 0°C і змішали з добавленим до нього по частинах N-бромсукцинімідом (3,4мл, 40ммоль). Утворену суспензію перемішували упродовж 1 години, розбавили NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Органічні фракції промили насиченим розчином хлориду натрію (1×50мл) і водою (1×50мл), просушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували у вакуумі, отримавши трет-бутил 5-бром-4-циклопропілтіазол-2-ілкарбамат (11г, 86% вихід), m/z (%): 320,3 (100%, M⁺+H).

Приклад 170, N-((S)-2-аміно-3-(6-трифторметил)піридин-3-іл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 81. При цьому для з'єднання з бороною кислотою використовувався (S)-трет-бутил 1-(5-бромтіазол-2-іл-(Boc)-аміно)-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропан-2-ілкарбамат. (S)-трет-бутил 1-(5-бромтіазол-2-іл-(Boc)-аміно)-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропан-2-ілкарбамат синтезували так, як показано на Схемі 39. (M+H): розрахунок 430,4, вимірювання 430,4.

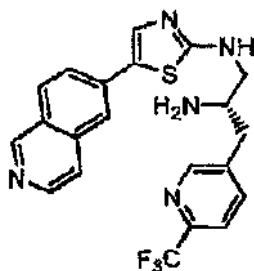
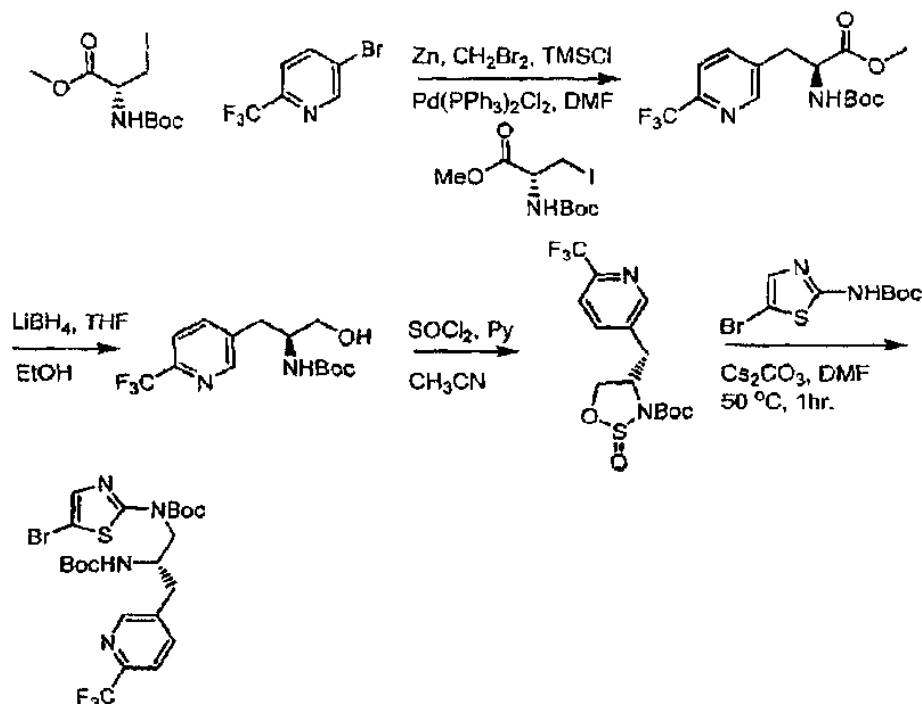


Схема 39



(R)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропаноат

До 250мл круглодонної колби помістили цинк у формі активованого нанопорошку (0,75мл, 82ммоль), і DMF (14мл, 177ммоль). До цієї суміші при перемішуванні по краплях добавили 1,2-диброметан (0,35мл, 4, ммоль). Суміш нагріли і перемішували при температурі 90°C протягом 30 хвилин. Після охолодження до неї додали хлортриметилсилан (0,10мл, 0,82ммоль) і перемішування продовжили при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього до неї при перемішуванні, по краплях, через добавляну лійку добавили Вос-3-йод-1-аланінметиловий естер (4,5г, 14ммоль) у 10мл DMF. Після цього об'єднану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Далі до суміші додали дихлорбіс-(трифенілфосфін)паладій(0) (0,48г, 0,68ммоль) і 10мл розчину 5-бром-2-(трифторметил)піридину (4,0г, 18ммоль) у DMF. Утворену таким чином суміш перемішували при температурі 25°C протягом ночі. Реакційну суміш профільтрували через целіт, розбавили NH_4Cl і водою (по 70мл того й іншого), і розбавили EtOAc-ацетатом (200мл). Водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом (2×100мл), насиченим розчином хлориду натрію (1×50мл) і водою (1×50мл), просушили над Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок, що утворився, адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом (5%→50% EtOAc у гексані), отримавши в результаті (R)-метил

2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропаноат (4,389г, 93% вихід) m/z (%): 349,3 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

(R)-трет-бутил

1-гідрокси-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропан-2-ілкарбамат. Цей проміжний продукт синтезували так, як описано вище, шляхом реакції амінового естеру з борогідридом літію у THF.

(S)-3-(трет-Бутилоксикарбоніл)-4-((6-(трифторметил)піридин)[1,2,3]оксатіазолідин-2-оксид

До 150мл круглодонної колби помістили тіонілхлорид (SOCl_2) (1,1мл, 15ммоль) і ACN 100% (300мл, 5742ммоль). Розчин перемішували при температурі -78°C і до нього по краплях, через добавальну лійку добавили (R)-трет-бутил-1-гідрокси-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропан-2-ілкарбамат (1,9г, 5,9ммоль) у 10мл CH_3CN . Суміш перемішували при температурі -78°C протягом 30 хвилин і змішали з доданим до неї однією порцією безводним піридином (2,4мл, 30ммоль). Утворену суспензію відігріли до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Після цього реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, розбавили водою й EtOAc 1:1 (200мл) та екстрагували EtOAc-ацетатом (3×50мл). Органічний екстракт промили насиченим хлоридом натрію (1×50мл) і водою (1×50мл), просушили над Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом (5%→50% EtOAc у гексані), отримавши в результаті

(S)-3-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-((6-(трифторметил)піридин)[1,2,3]оксатіазолідин-2-оксид (1,5г, 69% вихід) m/z (%) 367,3 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

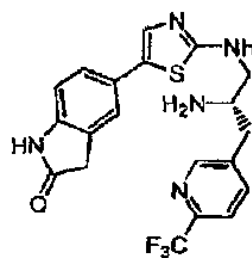
(S)-трет-Бутил-(5-бромтіазол-2-іл-(Вос)-аміно)-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-пропан-2-ілкарбамат

До 100мл круглодонної колби помістили трет-бутил 5-бромтіазол-2-ілкарбамат (1,5г, 5,4ммоль), Cs_2CO_3 (3,5г, 11ммоль) і DMF (0,41мл, 5,4ммоль). Суміш перемішували при температурі 50°C і змішали з додаванням до неї через шприц по краплях

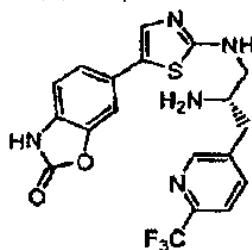
(S)-3-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)[1,2,3]оксатіазолідин-2-оксидо м (2,4г, 6,4ммоль) у DMF (1мл). Після цього суміш перемішували при 50°C протягом 1 години. Далі й розбавили етером і промили сольовим розчином, просушили над Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий продукт адсорбували на вставку із силікагелю і піддали хроматографічному очищенню через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (40г) з градієнтним елюентом (5%→50% EtOAc у гексані), одержавши в результаті (S)-трет-бутил 1-(5-бромтіазол-2-іл)-(Вос)-аміно-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропан-2-ілкарбамат (1,35г, 43% вихід) m/z (%): 582,2 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Приклади 171-172. Сполуки Прикладів 171-172 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 170.

Сполука Прикладу 171, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: (M+H): розрахунок 434,4, вимірювання 434,4.



Сполука Прикладу 172, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: (M+H): розрахунок 436,4, вимірювання 436,4.



Сполука Прикладу 173, N-((S)-2-аміно-3-(5-метокси-6-трифторметил)піридин-3-іл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін. Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 170. При цьому ключовим проміжним продуктом служив амінокислотний (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(5-метокси-6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропаноат, який був приготований так, як показано на Схемі 40. (M+H): розрахунок 460,1, вимірювання 460,1.

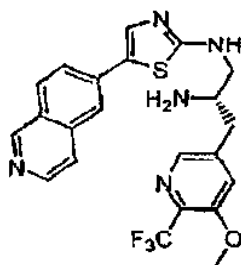
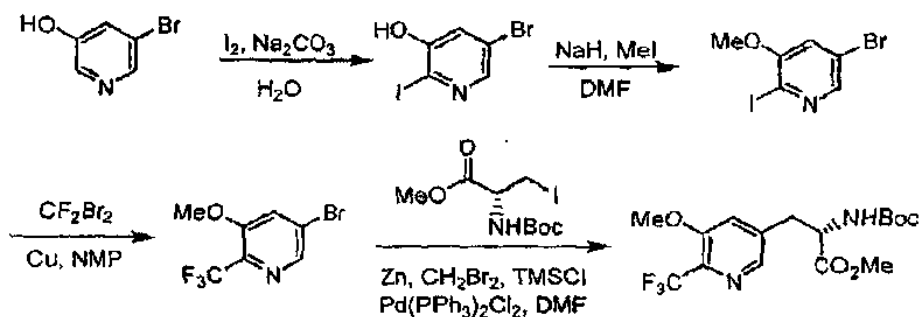


Схема 40



5-Бром-2-йодпіридин-3-ол

До суміші моногідрату карбонату натрію (1,96мл, 35,5ммоль) і 3-бром-5-гідроксипіридину (2,06г, 11,8ммоль) в H_2O (0,213мл, 11,8ммоль) додали кристали йоду (0,640мл, 12,4ммоль), і створену суміш перемішували при кімнатній тем-

пературі протягом ночі. Після цього суміш повільно влили у 2М водний розчин HCl і її pH відрегулювали на величину ~3. Продукт, що утворився, зібрали шляхом фільтрації з наступною кристалізацією із суміші EtOH/вода, отримавши в результаті 5-бром-2-йодпіридин-3-ол у вигляді твердої речови-

ни майже білого кольору (3,53г, 99,4% вихід) m/z (%): 301,2 (100%, $M^+ + H$).

5-Бром-2-йод-3-метоксипіридин

До перемішаного розчину 5-бром-2-йодпіридин-3-олу (2,17г, 7,2ммоль) у DMF (10,00мл, 129ммоль) при температурі 0°C додали NaH (0,32г, 8,0ммоль). Утворену таким чином суміш перемішували при температурі 0°C і до неї додали MeI. Після цього суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Далі реакційну суміш при температурі 0°C розбавили водним розчином NH_4Cl , водою (по 10мл того й іншого) й EtOAc-ацетатом (15мл). Відокремлений водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом (2×15мл), а об'єднані органічні шари промили водою та насиченим хлоридом натрію, просушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримавши сирий залишок, який очистили шляхом флеш-колонкової хроматографії ((5%→50% EtOAc у гексані). У результаті одержали 5-бром-2-йод-3-метоксипіридин у вигляді твердої речовини майже білого кольору (1,77г, 78% вихід) m/z (%): 314,2 (100%, $M^+ + H$).

5-Бром-3-метокси-2-(трифторметил)піридин

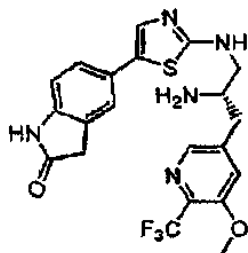
До посудини, що герметично закривалася, додали дибромдиформетан (1,9г, 8,9ммоль), 5-бром-2-йод-3-метоксипіридин (0,56г, 1,8ммоль), мідь (1,1г, 18ммоль) і NMP (2мл). Суміш у посудині герметично закрили і гріли при температурі 100°C протягом ночі. Після охолодження суміш перепустили через короткий патрон целіту, і корж фільтрату промили EtOAc-ацетатом (3×10мл). Об'єднані органічні фази промили водою і насиченим розчином хлориду натрію, а потім концентрували, отримавши сирий залишок. Після очистки цього залишку шляхом флеш-колонкової хроматографії (коротка колонка SiO_2 , чисті гексани→30% EtOAc у гексанах) отримали 5-бром-3-метокси-2-(трифторметил)піридин (0,35г, 77% вихід) у вигляді блідо-жовтого масла з відношенням m/z (%): 257,3 (100%, $M^+ + H$).

(S)-Метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(5-метокси-6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропаноат. Цей проміжний продукт синтезували відповідно до процесу, аналогічного показаному на Схемі 39, Приклад 170.

Приклади 174-175. Сполуки Прикладів 174-175 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 173.

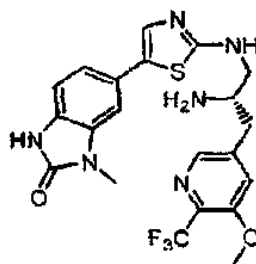
Сполука Прикладу 174,

5-(2-((S)-2-аміно-3-(5-метокси-6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: ($M+H$): розрахунок 464,1, вимірювання 464,1.



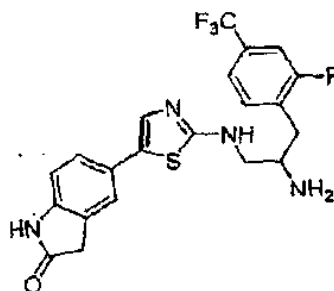
Сполука Прикладу 175, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(5-метокси-6-(трифторметил)піридин-3-

іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он: ($M+H$): розрахунок 479,1, вимірювання 479,1.

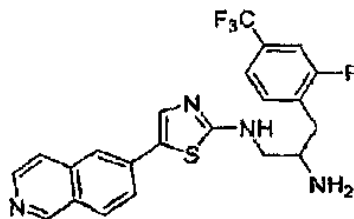


Приклади 176-189. Сполуки Прикладів 176-189 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 129. Оптично чисті сполуки відокремлювалися від рацемічної суміші за допомогою хіральної препаративної HPLC-хроматографії.

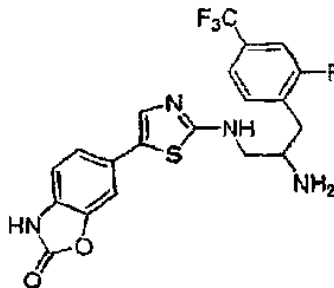
Сполука Прикладу 176, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: LCMS ($M+H$) 451, для $C_{21}H_{18}F_4N_4OS$ 450,45.



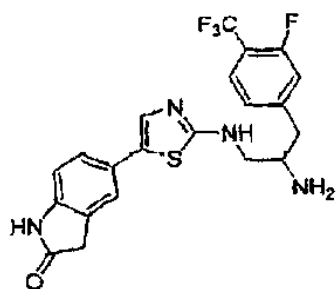
Сполука Прикладу 177, N-(2-аміно-3-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: LCMS ($M+H$) 447, для $C_{22}H_{18}F_4N_4S$ 446,46.



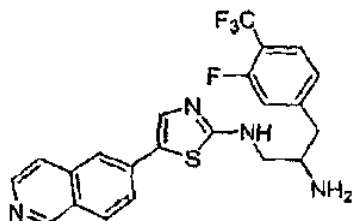
Сполука Прикладу 178, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: LCMS ($M+H$) 453, для $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ 452,43.



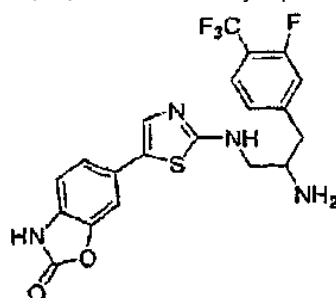
Сполука Прикладу 179, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: LCMS ($M+H$) 451, для $C_{21}H_{18}F_4N_4O_2S$ 450,45.



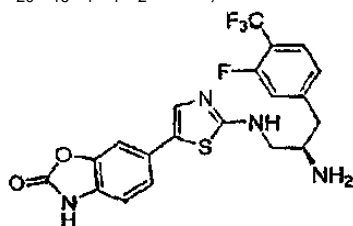
Сполука Прикладу 180, N-((S)-2-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 447, для $C_{32}H_{18}F_4N_4S$ 446,46.



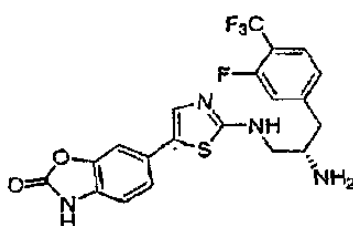
Сполука Прикладу 181, 6-(2-(2-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: LCMS (M+H) 453, $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ молекулярна маса: 452,43.



Сполука Прикладу 182, 6-(2-((R)-2-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: LCMS (M+H) 453, $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ 452,43.

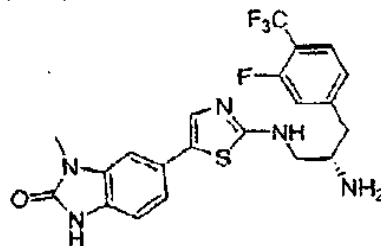


Сполука Прикладу 183, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: LCMS (M+H) 453, для $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2S$ 452,43.

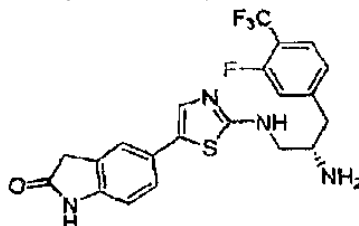


Сполука Прикладу 184, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-

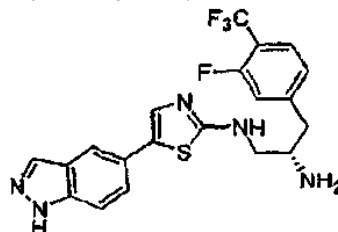
5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он: LCMS (M+H) 466, для $C_{21}H_{19}F_4N_4OS$ 465,47.



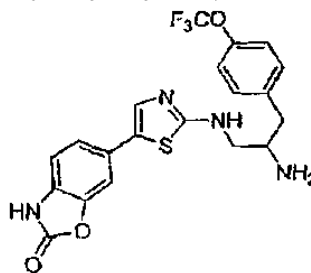
Сполука Прикладу 185, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: LCMS (M+H) 466 для $C_{21}H_{18}F_4N_4OS$ 465,45.



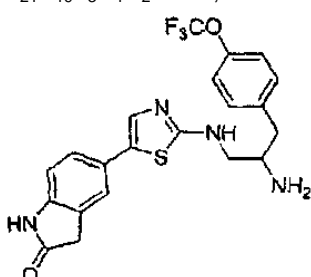
Сполука Прикладу 186, N-((S)-2-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 436, для $C_{20}H_{17}F_4N_5S$ 435,44.



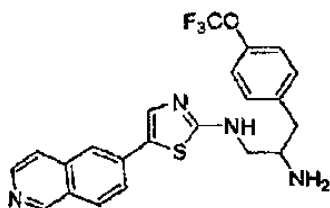
Сполука Прикладу 187, 6-(2-(2-аміно-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: LCMS (M+H) 451, для $C_{20}H_{17}F_3N_4O_3S$ 450,43.



Сполука Прикладу 188, 5-(2-(2-аміно-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: LCMS (M+H) 449, для $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2S$ 448,46.

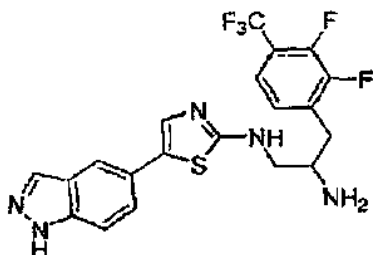


Сполука Прикладу 189, N-(2-аміно-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H) 445, для $C_{22}H_{19}F_3N_4OS$ 444,47.

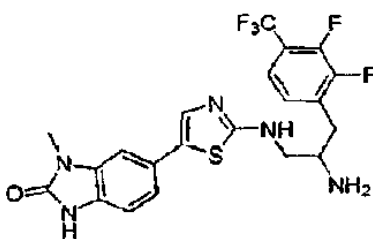


Приклади 190-191. Сполуки Прикладів 190-191 були одержані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 129. При цьому як вихідний матеріал використовувався 2,3-дифтор-4-(трифторметил)бензальдегід від фірми Matrix Scientific.

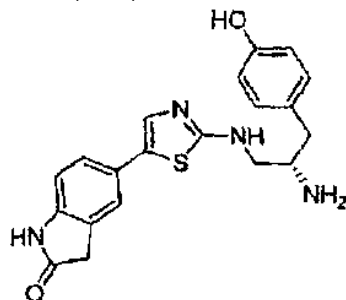
Сполука Прикладу 190, N-(2-аміно-3-(2,3-дифтор-4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(1H-індазол-5-іл)тіазол-2-амін: LCMS (M+H), 454 для $C_{20}H_{16}F_5N_5S$ 453,43.



Сполука Прикладу 191, 6-(2-(2-аміно-3-(2,3-дифтор-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он: LCMS (M+H) 484, для $C_{21}H_{18}F_5N_5OS$ 483,46.

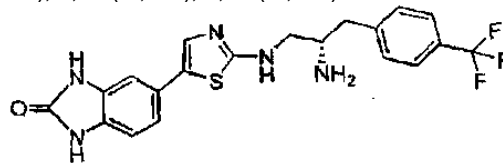


Приклад 192, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. При цьому як вихідний матеріал використовувався L-тирозин. LCMS (M+H) 381, для $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ 380,46.



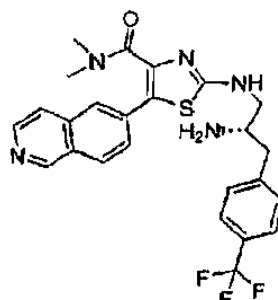
Приклад 193, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-

бензо[d]імідазол-2(3H)-он. Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. LCMS (M+H+) 434,5 розрахунок для $C_{20}H_{18}F_3N_5OS$; 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ млн. ч. 10,59 (b, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,46 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,60 (m, 1H).

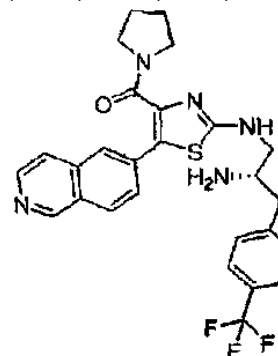


Приклади 194-195. Сполуки Прикладів 194-195 були синтезовані шляхом гідролізу Вос- захищеного проміжного продукту Прикладу 117, метил 2-(((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-карбоксилату, і з'єднання його з відповідними амінами. При цьому в ролі з'єднувального агента використовувався EDC-гідрохлорид.

Сполука Прикладу 194, 2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)-N,N-диметил тіазол-4-карбоксамід: LCMS (M+H⁺) 500,5 розрахунок для $C_{25}H_{24}F_3N_5OS$; 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ млн. ч. 9,24 (s, 1H), 8,475 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 3,21 (d, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 2,68 (m, 2H).



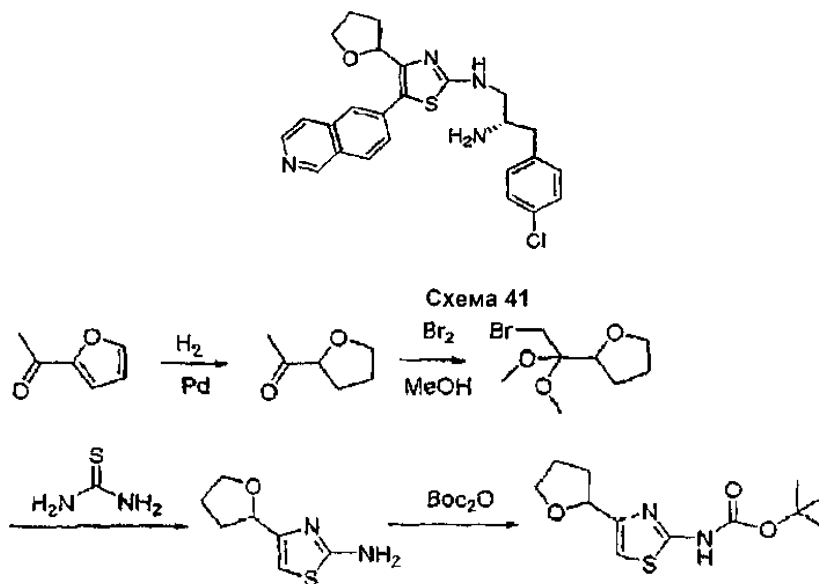
Сполука Прикладу 195, (2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)(піролідин-1-іл)метанон: LCMS (M+H⁺) 526,5 розрахунок для $C_{27}H_{26}F_3N_5OS$; 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ млн. ч. 9,23 (s, 1H), 8,475 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,75 (m, 4H).



Приклад 196, N-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-

(тетрагідрофуран-2-іл)тіазол-2-амін. Зазначену сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 81. При цьому як ключовий проміжний продукт використовувався трет-бутил 4-(тетрагідрофуран-2-іл)тіазол-2-ілкарбамат, який синтезували так, як показано на Схемі 41. LCMS (M+H⁺) 466,0 розрахунок для

C₂₅H₂₅ClN₄OS; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ мн. ч. 9,28 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,815 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).



1-(Тетрагідрофуран-2-іл)етанон

У пляшечку з шейкером Пара помістили 2-ацетилфуран (25г, 227ммоль), а слідом за ним - етер (50мл) і паладій на активованому вуглеці 10% (0,20мл, 23ммоль) з наступною добавкою етеру (75мл). Реакцію проводили на гідрувальному шейкері Пара під тиском водню приблизно 30фунт./кв.дюйм. Водень швидко споживався, і безперервно постачався в камеру із резервуара живлення. Приблизно через 5 годин споживання водню припинилося. Після фільтрування через шар целюліти і видалення етеру під зниженим тиском була отримана цільова сполука, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)етанон (26г, 100% вихід).

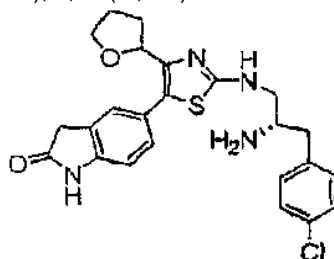
4-Тетрагідрофуран-2-іл)тіазол-2-амін

До 500мл круглодонної колби помістили 1-(тетрагідрофуран-2-іл)етанон (20г, 175ммоль) і безводний MeOH (100мл). Утворену таким чином суміш перемішували в льодяній бані при температурі 0°C протягом 15 хвилин. Через додавальну лійку до суміші по краплях додали Br₂ (9,0мл, 175ммоль). Після цього реакційну суміш перемішували в льодяній бані впродовж 20 хвилин, а потім перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додали тиосечовину (9,1мл, 167ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 2год. Після видалення розчинника під зниженим тиском, залишок, що утворився, абсорбували на силікагелю вставку й очистили, використовуючи попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-sep (4г) з градієнтним елююванням від 0% до 10% MeOH з DCM. У результаті був отриманий цільовий сирий продукт (23г).

трет-Бутил 4-(тетрагідрофуран-2-іл)тіазол-2-ілкарбамат

Зазначена в заголовку сполука була приготована за допомогою реакції 4-(тетрагідрофуран-2-іл)тіазол-2-аміну з ди-трет-бутилдикарбонатом у діоксані і піридині при кімнатній температурі упродовж 18год.

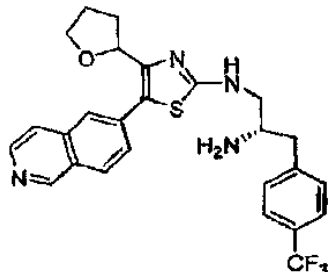
Приклад 197, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)пропіламіно)-4-(тетрагідрофуран-2-іл)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 196. LCMS (M+H⁺) 466,0 розрахунок для C₂₄H₂₃ClN₄O₂S; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ мн. ч. 10,45 (bs, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,02 (m, 4H).



Приклад 198, N-((S)-2-аміно-3-(4-

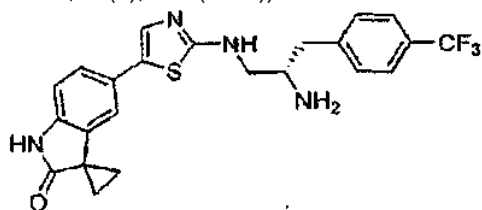
(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)-4-(тетрагідрофуран-2-іл)тіазол-2-амін. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 196. LCMS (M+H⁺) 499,5 розрахунок для C₂₆H₂₅F₃N₄OS;

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. ч. 9,26 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,65 (d, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

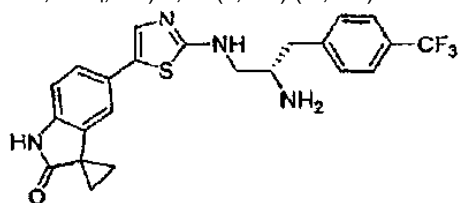


Приклади 199-200. Сполуки Прикладів 199-200 були синтезовані відповідно до процесів, аналогічних описаному для Прикладу 82 і Прикладу 92. При цьому для з'єднання з відповідним бромтіазоловим проміжним продуктом використовувався 5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)спіро[циклопропан-1,3'-індол]-2'-(1'H)-он. 5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)спіро[циклопропан-1,3'-індол]-2'-(1'H)-он був приготований за допомогою процесу, аналогічного показаному на Схемі 1. При цьому як вихідний матеріал для реакції з біс-(пінаколат)дибором використовувався 5'-бромспіро[циклопропан-1,3'-індол]-2'-(1'H)-он.

5'-Бром-спіро[циклопропан-1,3'-індол]-2'-(1'H)-он був приготований за допомогою процесу, аналогічного описаному в роботі (Robertson in J. Med. Chem, 30(5), 828 (1987)).

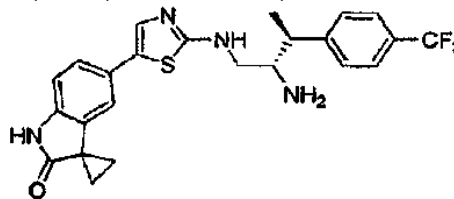


Сполука Прикладу 199, 5'-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)спіро[циклопропан-1,3'-індол]-2'-(1'H)-он: LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 459, для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ 458,5; ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 1,66 (s, 4H) 2,73 (dd, $J=13,55$, 7,53Гц, 1H) 2,98 (dd, $J=13,30$, 5,27Гц, 1H) 3,23-3,30 (m, 1H) 3,34-3,42 (m, 2H) 6,95 (d, $J=8,03$ Гц, 1H) 7,05 (s, 1H) 7,22-7,26 (m, 2H) 7,46 (d, $J=7,53$ Гц, 2H) 7,62 (s, 2H) (m, 2H).



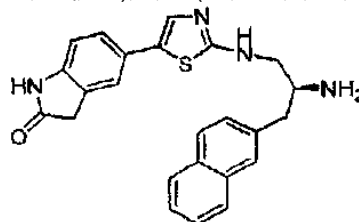
Сполука Прикладу 200, 5'-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)спіро[циклопропан-1,3'-індол]-2'-(1'H)-он: LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 473, для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ 472,5. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 1,39 (d, $J=7,04$ Гц, 3H) 1,66 (s, 4H) 2,92-3,00 (m, 1H) 3,20-3,27 (m, 2H) 3,51-3,58 (m, 1H) 6,95 (d, $J=8,22$ Гц, 1H) 7,05 (d,

$J=1,56$ Гц, 1H) 7,23-7,26 (m, 2H) 7,50 (d, $J=8,22$ Гц, 2H) 7,65 (d, $J=8,02$ Гц, 2H).

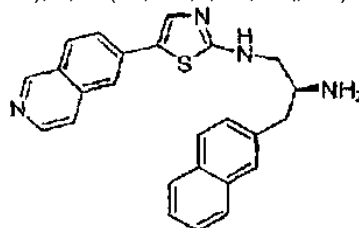


Приклади 201-204. Сполуки Прикладів 201-204 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82.

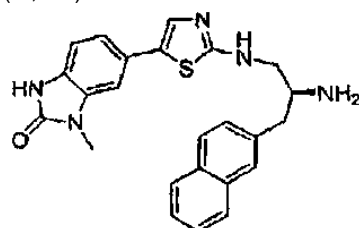
Сполука Прикладу 201, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(нафталін-2-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: LCMS ($\text{M}+\text{H}$). 415,0 для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$ 414,5. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 7,78-7,84 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,81 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,68 (bs, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,23 (dd, $J=7,6$, 12,5Гц, 1H), 3,06 (dd, $J=4,9$, 13,5Гц, 1H), 2,77 (dd, $J=8,6$, 13,5Гц, 1H).



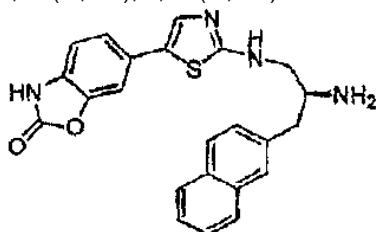
Сполука Прикладу 202, N-((S)-2-аміно-3-(нафталін-2-іл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін: LCMS ($\text{M}+\text{H}$), 411,0 для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ 410,5. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 9,16 (s, 1H), 8,49 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,79-7,85 (m, 3H), 7,72 (dd, $J=1,6,8,6$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (dd, $J=1,5$, 8,3Гц, 1H), 6,0 (bs, 1H), 3,56 (dd, $J=4,0$, 12,6Гц, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,08 (dd, $J=5,1$, 13,5Гц, 1H), 2,80 (dd, $J=8,4$, 13,5Гц, 1H).



Сполука Прикладу 203, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(нафталін-2-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он: LCMS ($\text{M}+\text{H}$), 430,0 для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$ 429,5. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. ч. 10,97 (s, 1H), 8,24 (bs, 2H), 7,91-8,00 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (m, 2H).

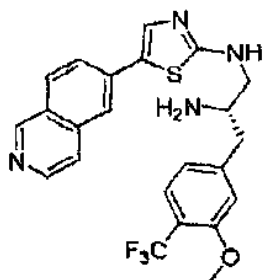


Сполука Прикладу 204, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(нафталін-2-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он: LCMS (M+H), 417,0 $C_{23}H_{20}N_4O_2S$ 416,5. 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ млн. ч. 7,80-7,90 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,5 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,73 (m, 1H).



Прикладу 205, N-((S)-2-аміно-3-(3-метокси-4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 170 і показаному на Схемі 39. При цьому як вихідний матеріал замість 5-бром-2-(трифторметил)піридину використовувався 4-бром-2-метокси-1-(трифторметил)бензол.

4-Бром-2-метокси-1-(трифторметил)бензол був приготований відповідно до процесу, описаного нижче. LCMS (M+H), 459 для $C_{23}H_{21}F_3N_4OS$ 458,5.

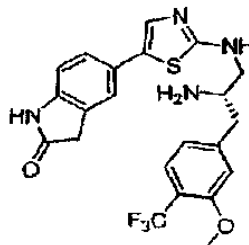


4-Бром-2-метокси-1-(трифторметил)бензол

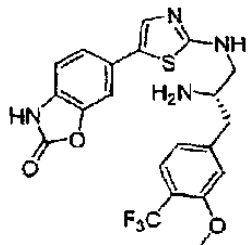
До 250мл круглодонної колби помістили 4-бром-2-фтор-1-(трифторметил)бензол (12мл, 50ммоль) і DMF (4,0мл, 50ммоль). Утворений розчин перемішували при температурі 0°C і привели у взаємодію з метоксидом натрію (4г, 75ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і при 60°C протягом 2 годин. Після цього суміш, яка за цей час набула стану молокоподібної суспензії, погасили добавкою льду при 0°C, відокремлений водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином хлориду натрію (1×25мл), просушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримавши сирий залишок, який очистили за допомогою флеш-колонкової хроматографії (5%→20% EtOAc у гексані). Очищеним залишком був цільовий 4-бром-2-метокси-1-(трифторметил)бензол (5,80г, 46% вихід), який мав вигляд світло-жовтого масла з відношенням m/z (%): 256,1. (100%, M⁺+H).

Приклади 206-207. Сполуки Прикладів 206 207 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 173, тобто шляхом реакції з'єднання відповідного бромтіазолового проміжного продукту з бороновою кислотою або її естерами.

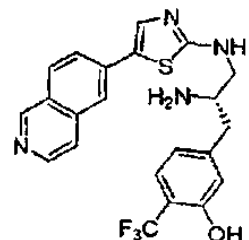
Сполука Прикладу 206, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(3-метокси-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он: LCMS (M+H), 463 для $C_{22}H_{21}F_3N_4O_2S$ 462,4.



Сполука Прикладу 207, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3-метокси-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он. (M+H): розрахунок 465,1, вимірювання 465,1.



Приклад 208, 5-((S)-2-аміно-3-(5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іламіно)пропіл)-2-(трифторметил)фенол. Зазначена в заголовку сполука була приготована із застосуванням реакції сполуки Прикладу 205 з бортрибромідом відповідно до процесу, описаного нижче. LCMS (M+H), 445,0 для $C_{22}H_{19}F_3N_4OS$ 444,4.

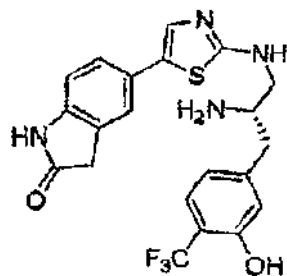


До 50мл круглодонної колби помістили безводний DCM (25мл, 383ммоль) і N-((S)-2-аміно-3-(3-метокси-4-(трифторметил)феніл)-пропіл)-5-(ізохінолін-7-іл)тіазол-2-амін (0,040г, 0,086ммоль). Утворену суспензію перемішували при температурі -78°C і до неї по краплях через шприц добавили бортрибромід (0,082мл, 0,86ммоль). Цей розчин перемішували при температурі -78°C протягом 1 години, відігріли до -12°C і перемішували при цій температурі упродовж 1 години, а потім перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакцію погасили добавками $NaHCO_3$ та етеру, і відокремлений водний шар екстрагували етером (3×50мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином хлориду натрію, просушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримавши сирий залишок, який очистили за допомогою флеш-колонкової хроматографії (5%→20% MeOH у DCM). У результаті одержали цільовий продукт, 5-((S)-2-аміно-3-(5-(ізохінолін-7-іл)тіазол-2-

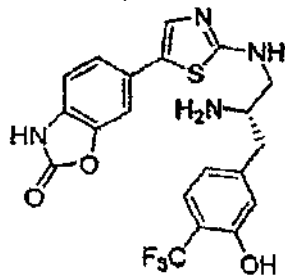
іламіно)пропіл)-2-(трифторметил)фенол (0,018г, 46% вихід) у формі твердої речовини майже білого кольору, m/z (%): 445,4 (100%, $M^+ + H$).

Приклади 209-210. Сполуки Прикладів 209-210 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 208.

Сполука Прикладу 209, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(3-гідрокси-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он, ($M+H$): розрахунок 449,1, вимірювання 449,1.

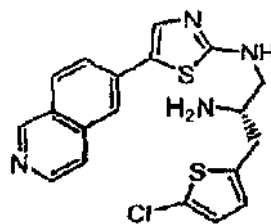


Сполука Прикладу 210, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(3-гідрокси-4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он, ($M+H$): розрахунок 451,1, вимірювання 451,1.

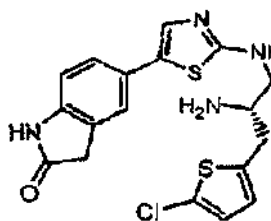


Приклади 211-213. Сполуки Прикладів 211-213 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82.

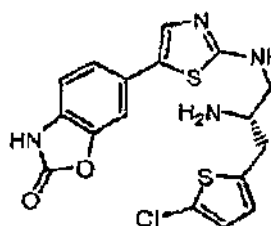
Сполука Прикладу 211, N-((S)-2-аміно-3-(5-хлортіофен-2-іл)пропіл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін, ($M+H$): розрахунок 401,1, вимірювання 401,1.



Сполука Прикладу 212, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(5-хлортіофен-2-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он, ($M+H$): розрахунок 405,1, вимірювання 405,1.



Сполука Прикладу 213, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(5-хлортіофен-2-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он, ($M+H$): розрахунок 407,1, вимірювання 407,1.



Приклад 214, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-6-фторіндолін-2-он. Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 199. Вихідний матеріал, 5-бром-6-фторіндолін-2-он, синтезували так, як показано на Схемі 42. MS m/z : 451 ($M+1$). 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 3,04-3,17 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 3H), 3,68 (d, $J=3,72$ Гц, 1H), 3,82 (tt, $J=7,21, 3,45$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=10,96$ Гц, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,22$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J=8,22$ Гц, 2H).

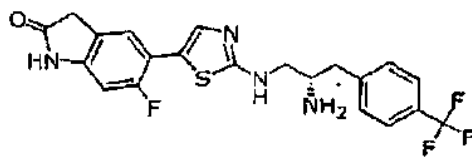
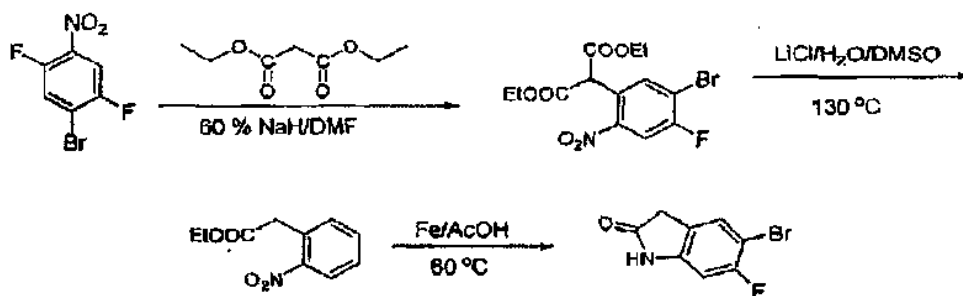


Схема 42



Діетил 2-(5-бром-4-фтор-2-нітрофеніл)малонат
До 250мл круглодонної колби помістили гідрид натрію у стані 60% дисперсії в мінеральному маслі (2,3г, 58ммоль) і 70мл DMF при температурі 0°C. Після цього по краплях додали діетилмалонову естерокислоту (7мл, 44ммоль). За 30 хвилин до реакційної суміші додали 4-бром-2,5-дифторнітробензол (7г, 29ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього до неї додали 50мл води, слідом за чим суміш двічі екстрагували 70мл EtOAc-ацетату. Органічні шари об'єднали і концентрували, отримавши сирий продукт.

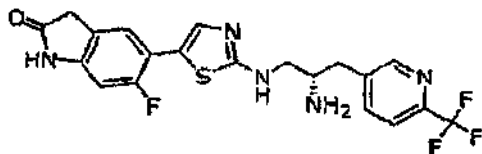
Етил 2-(5-бром-4-фтор-2-нітрофеніл)ацетат

До сирого продукту описаної вище реакції додали 50мл DMSO, 10г LiCl і 1мл води. Реакційну суміш нагріли до 130°C і витримали при цій температурі протягом 4год. Після цього суміш охолодили до кімнатної температури, додали до неї 70мл води і двічі екстрагували 70мл EtOAc-ацетату. Органічні шари концентрували й очистили за допомогою силікагель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 0-10% EtOAc/гексан, отримавши в результаті етил-2-(5-бром-4-фтор-2-нітрофеніл)ацетат (5,5г, 61% вихід), ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ мн. ч. 1,28 (dq, J=7,28, 7,11Гц, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,8 (q, J=7,03Гц, 2H), 7,60 (d, J=6,53Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,03Гц, 1H).

5-Бром-6-фторіндолін-2-он

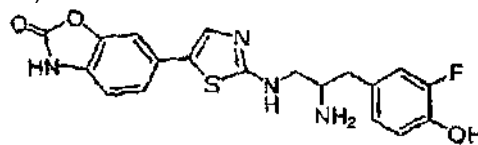
До 250мл круглодонної колби додали етил-2-(5-бром-4-фтор-2-нітрофеніл)ацетат (5,2г, 17ммоль), залізо (4,7г, 85ммоль) і 50мл AcOH кислоти. Реакційну суміш гріли при температурі 60°C протягом 1 години. Після цього суміш концентрували, розчинили в 100мл EtOAc-ацетату, профільтрували і промили 50мл насиченого розчину NaHCO₃. Органічний шар концентрували й очистили за допомогою силікагель-колонкової хроматографії з елюванням сумішшю 40% EtOAc/гексан, отримавши цільовий 5-бром-6-фторіндолін-2-он (3,4г, 87% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS m/z: 230 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 3,49-3,54 (m, 2H), 6,77 (d, J=8,80Гц, 1H), 7,45 (d, J=6,65Гц, 1H).

Приклад 215, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-6-фторіндолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, описаного у Прикладі 214, MS m/z: 452 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 3,09-3,26 (m, 2H), 3,49-3,62 (m, 3H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,91 (qd, J=7,04, 4,30Гц, 1H), 6,75 (d, J=10,95Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,24Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,22Гц, 1H), 8,05 (dd, J=8,02, 1,57Гц, 1H), 8,72 (s, 1H).

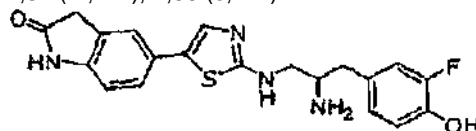


Сполука Прикладу 216, 6-(2-(2-аміно-3-(3-фтор-4-гідроксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он. До 25мл круглодонної

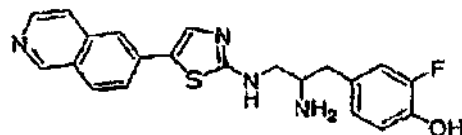
колби помістили 6-(2-(2-аміно-3-(3-фтор-4-метоксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (Приклад 129) (60мг, 145ммоль) і 3мл DCM. Розчин охолодили до -78°C і до нього по краплях за допомогою шприца додали бортрибромід, 1,0М у DCM (497мкл, 2895ммоль). Цей розчин перемішували при температурі -78°C протягом 1 години, а потім залишили відігріватися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і до неї по краплях додали 2мл MeOH. Далі суміш очистили за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії, отримавши в результаті 6-(2-(2-аміно-3-(3-фтор-4-гідроксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (20мг, 35% вихід). MS m/z: 401 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,85-2,98 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,26 (dd, J=8,02, 1,57Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,38 (d, J=1,37Гц, 1H).



Приклад 217, 5-(2-(2-аміно-3-(3-фтор-4-гідроксифеніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука відповідно до процесу, аналогічного використовуваному у Прикладі 216. При цьому як вихідний матеріал використовувалася сполука Прикладу 130. MS m/z: 399 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,85-2,98 (m, 2H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 6,88-6,97 (m, 3H), 7,06 (d, J=12Гц, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,39 (s, 1H).



Приклад 218, 4-(2-аміно-3-(5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іламіно)пропіл)-2-фторфенол. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, описаного у Прикладі 216. При цьому як вихідний матеріал використовувалася сполука Прикладу 131. MS m/z: 395 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ мн. ч. 2,88-3,00 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 2H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,08 (d, J=12,55Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,21-8,29 (m, 2H), 8,37 (d, J=8,53Гц, 1H), 8,47 (d, J=6,53Гц, 1H), 9,52 (s, 1H).



Приклад 219, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-5-фторбензо[c]оксазол-2(3H)-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 214. MS m/z: 454 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ

млн. ч. 3,08-3,15 (m, 1H), 3,19-3,22 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,89 (tt, J=7,07, 3,59Гц, 1H), 6,97-6,99 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,40 (d, J=6,06Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,22Гц, 1H), 8,03 (dd, J=8,12, 1,66Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,76Гц, 1H).

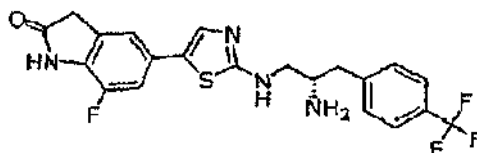
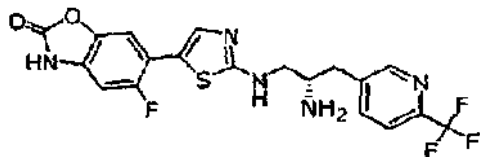
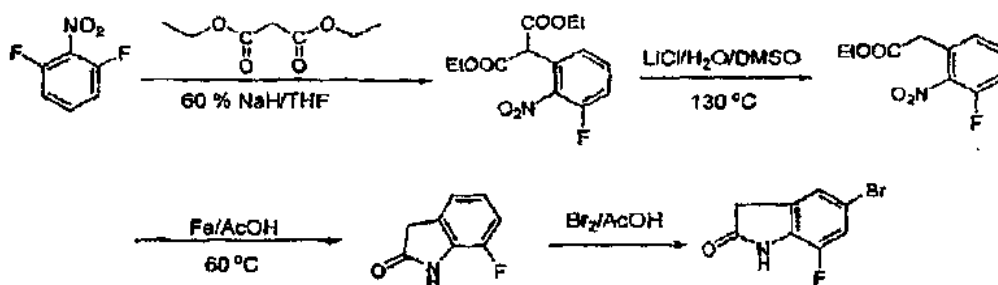


Схема 43



Діетил 2-(3-фтор-2-нітрофеніл)малонат

До 250мл круглодонної колби помістили гідрид натрію у формі 60% дисперсії в мінеральному маслі (2,5г, 62ммоль) і 50мл THF при температурі 0°C. Після цього до колби по краплях додали діетилмалонову естерокислоту (5,2мл, 35ммоль). За 30 хвилин до реакційної суміші додали 1,3-дифтор-2-нітробензол (5000мг, 31ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Далі до неї повільно додали 50мл води, і реакційну суміш двічі екстрагували 70мл EtOAc-ацетату. Органічні шари об'єднали і концентрували, отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою сирий продукт.

Етил-2-(3-фтор-2-нітрофеніл)ацетат

До сирого продукту попередньої реакції додали 50мл DMSO, 5г LiCl і 1мл води. Реакційну суміш гріли при температурі 130°C протягом 4 годин. Після цього суміш охолодили до кімнатної температури, додали до неї 100мл води, і суміш двічі екстрагували 100мл EtOAc-ацетату. Органічні шари концентрували й очистили за допомогою силікагель-колонкової хроматографії з елююванням сумішшю 0-20% EtOAc/гексан, отримавши етил-2-(3-фтор-2-нітрофеніл)ацетат (3,5г, 49% вихід). MS m/z: 228 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 1,27 (dt, J=10,07, 7,09Гц, 3H), 4,17 (q, J=7,04Гц, 2H), 7,15-7,29 (m, 2H), 7,48 (td, J=8,2, 5,28Гц, 1H).

7-Фторіндолін-2-он

До 250мл круглодонної колби додали етил-2-(3-фтор-2-нітрофеніл)ацетат (3,1г, 14ммоль), залі-

Приклад 220, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-7-фторіндолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 214. Вихідний 5-бром-7-фторіндолін-2-он був приготований так, як показано на Схемі 43. MS m/z: 451 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ млн. ч. 3,06 (d, J=7,24Гц, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,47-3,66 (m, 4H), 3,78 (br s, 1H), 7,6 (d, J=12,0Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,22Гц, 2H).

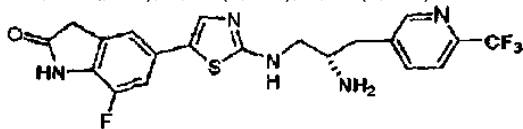
зо (3,8г, 68ммоль) і 50мл AcOH. Реакційну суміш гріли при температурі 60°C протягом 1 години. Після цього її концентрували і розчинили в 100мл EtOAc-ацетату, профільтрували і промили 50мл насиченого розчину NaHCO₃. Органічний шар концентрували й очистили за допомогою силікагель-колонкової хроматографії з елююванням сумішшю 40% EtOAc/гексан, отримавши 7-фторіндолін-2-он (1,2г, 58% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS m/z: 152 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 3,58 (s, 2H), 6,94-7,04 (m, 3H).

5-Бром-7-фторіндолін-2-он

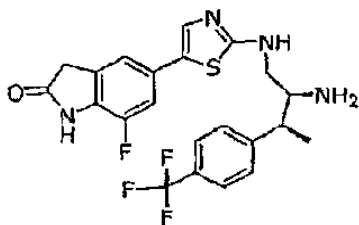
7-Фторіндолін-2-он (800мг, 5293ммоль) відібрали у 30мл киплячої води. До цього розчину по краплях протягом 10 хвилин додали Br₂ (273мкл, 5293ммоль) і KBr (1260мг, 10586ммоль). Після цього добавляння почав утворюватися білий осад. Суміш перемішували впродовж 20 хвилин. Після цього суміш витримали в льодяній бані протягом 30 хвилин, промили 30мл насиченого розчину NaHCO₃ і двічі екстрагували 50мл EtOAc-ацетату. Органічний шар концентрували й очистили за допомогою силікагель-колонкової хроматографії з елююванням сумішшю 0-35% EtOAc/гексан, отримавши 5-бром-7-фторіндолін-2-он (913мг, 75% вихід). MS m/z: 230 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ млн. ч. 3,58 (s, 2H), 7,20 (dd, J=10,07, 0,88Гц, 2H), 7,63 (s, 1H).

Приклад 221, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-7-фторіндолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу,

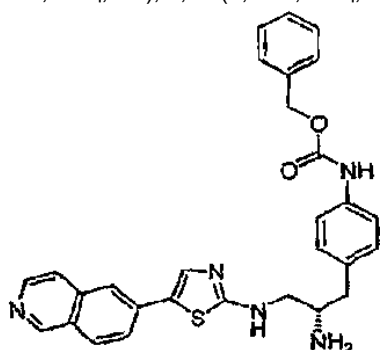
аналогічного описаному в Прикладі 220. MS m/z: 452 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 3,24-3,06 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 7,22 (d, J=1,17Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,22Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).



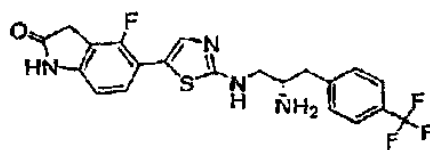
Приклад 222, 5-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)-7-фторіндолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному в Прикладі 220. MS m/z: 465 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 1,49 (d, J=7,04Гц, 3H), 3,8-3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,76 (ddd, J=9,00, 6,36, 2,64Гц, 1H), 3,84-3,87 (m, 1H), 7,6 (d, J=10,96Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,74 (d, J=8,22Гц, 2H).



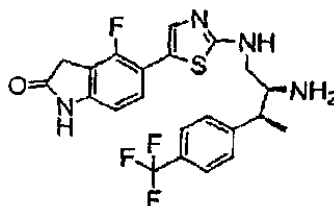
Приклад 223, бензил 4-((S)-2-аміно-3-(5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-іламіно)пропіл)фенілкарбамат. Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. MS m/z: 510 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 2,93-2,99 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 5,7 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,61Гц, 2H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,47 (d, J=8,61Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 8,24 (d, J=6,46Гц, 1H), 8,34 (d, J=9,00Гц, 1H), 8,44 (d, J=6,65Гц, 1H), 9,49 (s, 1H).



Приклад 224, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-4-фторіндолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному в Прикладі 220, де вихідним матеріалом служив продажний 1,2-дифтор-3-нітробензол. MS m/z: 451 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 3,05-3,17 (m, 2H), 3,49-3,68 (m, 4H), 3,82 (dd, J=7,28, 3,76Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,03Гц, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,03Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,03Гц, 2H).

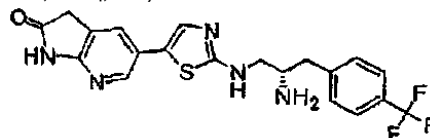


Приклад 225, 5-(2-((2S,5S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)-4-фторіндолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована відповідно до процесу, аналогічного описаному в Прикладі 220, де вихідним матеріалом служив продажний 1,2-дифтор-3-нітробензол. MS m/z: 465 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 1,48 (d, J=7,03Гц, 3H), 3,5-3,28 (m, 2H), 3,59-3,77 (m, 4H), 3,85 (dd, J=14,56, 2,01Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,03Гц, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,57 (d, J=8,03Гц, 2H), 7,73 (d, J=8,03Гц, 2H), 8,41 (s, 1H).

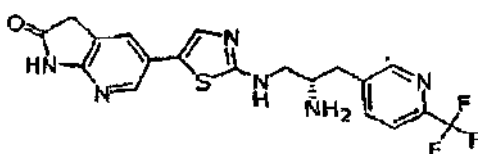


Приклади 226-228. Сполуки Прикладів 226-228 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 199, використовуючи продажний 5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-2(3H)-он для одержання відповідного боронового естеру, що служив проміжним продуктом.

Сполука Прикладу 226, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-2(3H)-он. MS m/z: 434 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 3,05-3,18 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 3H), 3,80-3,87 (m, J=10,78, 7,12, 3,81, 3,52Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,02Гц, 2H), 7,69-7,77 (m, 3H), 8,3 (d, J=2,15Гц, 1H).

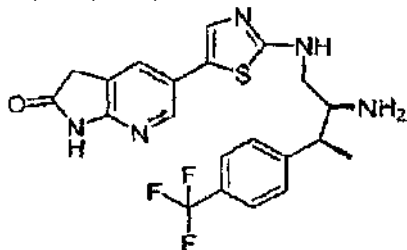


Сполука Прикладу 227, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-2(3H)-он. MS m/z: 435 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 4,3,09-3,16 (m, 1H), 3,1 8-3,23 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,91 (qd, J=7,04, 4,11Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,85 (d, J=8,02Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,02, 1,76Гц, 1H), 8,13 (d, J=2,5Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,56Гц, 1H).



Сполука Прикладу 228, 5-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-2(3H)-он. MS m/z: 448 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 1,45-1,52 (m, 3H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,61-3,89 (m, 6H),

7,39-7,59 (m, 3H), 7,72 (d, $J=8,22$ Гц, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,3(5, 1H).



Сполука Прикладу 229, 5-(2-((2R,3S)-3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-іламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована, при використанні трет-бутил

(2S,3S)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічного сульфамідату відповідно до процесу, описаного у Прикладі 36. Проміжний трет-бутил (2S,3S)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат синтезували так, як показано на Схемі 44. HRMS 447,4504 (M+H) розрахунок для $C_{22}H_{21}F_3N_4OS$ 447,4609. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн. ч. 1,31 (d, $J=6,46$ Гц, 3H) 2,60 (dd, $J=13,50, 9,59$ Гц, 1H) 2,96 (dd, $J=13,50, 4,30$ Гц, 1H) 3,25 (ddd, $J=9,19, 4,50, 4,30$ Гц, 1H) 3,55 (s, 2H) 3,74 (s, 1H) 6,83 (d, $J=8,22$ Гц, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,24 (d, $J=8,02$ Гц, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,34 (d, $J=8,02$ Гц, 2H) 7,59 (d, $J=8,22$ Гц, 3H) 8,27 (s, 1H).

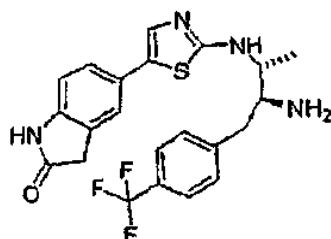
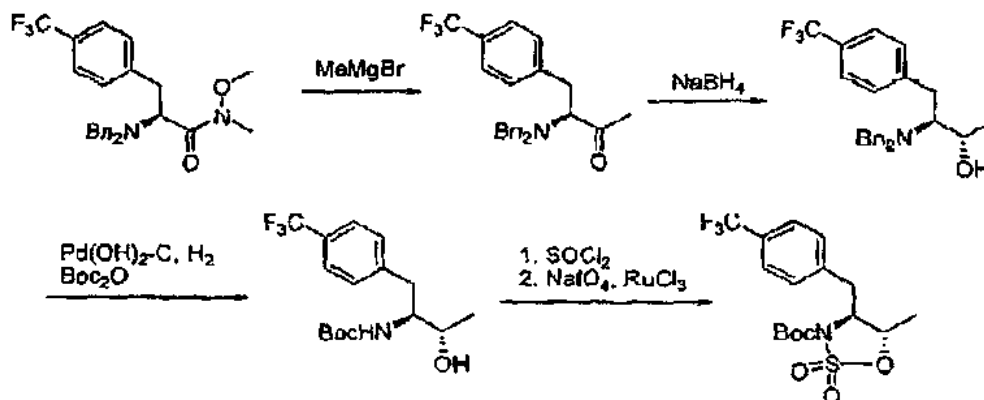


Схема 44



(S)-3-Дибензиламіно)-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-он

До 250мл круглодонної колби, в котрій містився (S)-2-(дибензиламіно)-N-метокси-N-метил-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанамід (10,49г, 23,0ммоль), додали THF (200мл), і колбу із сумішшю охолодили до 0°C. Після цього до колби по краплях упродовж 10 хвилин додали метилмагнійбромід (3,16М в етері, 12,7мл, 40,2ммоль). За 2 години до колби по краплях упродовж 10 хвилин додали ще метилмагнійброміду 3,16М в етері (12,7мл, 40,2ммоль). Через 1 годину суміш із колби вилили у суміш хлориду амонію з льодом (200мл), промили сольовим розчином (100мл), просушили над сульфатом натрію і зберігали при -20°C протягом 15год. Наступного ранку утворилися пластинчасті кристали. Суміш декантували із сульфату натрію і випарили, отримавши жовте масло, яке кристалізувалося в морозильній камері протягом вихідних. Цю тверду речовину розтерли в порошок з гексаном, охолодили до -20°C і профільтрували.

У результаті був отриманий цільовий продукт у формі твердих кристалів білого кольору. Жовтий фільтрат адсорбували на силікагель та очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (330г) з градієнтним елюентом від 0% до 70% EtOAc у гексані, отримавши додатковий продукт у формі масла, яке кристалізувалося під вакуумом. Ці дві партії продукту об'єднали і в результаті отримали (S)-3-(дибензиламіно)-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-он (8,09г, 85,6% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ES+) $m/z=412,3$ (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн. ч. 2,13 (s, 3H) 2,93 (dd, $J=13,30, 3,52$ Гц, 2H) 3,21 (dd, $J=13,30, 9,39$ Гц, 1H) 3,50-3,60 (m, 3H) 3,82 (d, $J=13,69$ Гц, 2H) 7,19-7,30 (m, 4H) 7,30-7,35 (m, 8H) 7,46 (d, $J=8,02$ Гц, 2H).

(2S,3S)-3-Дибензиламіно)-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ол

До (S)-3-(дибензиламіно)-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ону (8,00г,

19,4ммоль) в 1л круглодонній колбі додали MeOH (106мл) і THF (35мл). Після цього суміш охолодили до -20°C в ацетонівій бані з сухим льодом і до неї додали борогідрид натрію (1,54г, 40,8ммоль). Через 50 хвилин додали сольовий розчин (200мл), і цю суміш екстрагували етером (2×200мл). Етер промили сольовим розчином (50мл), просушили над сульфатом натрію і випарили, отримавши водно-масляну суміш. Суміш відібрали в EtOAc (100мл), промили сольовим розчином (50мл), і сольовий розчин знов екстрагували EtOAc-ацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні шари просушили над сульфатом натрію і випарили до безколірного масла. Це масло відібрали в гексан. При цьому швидко утворився білий осад. Осад розчинили в гарячому гексані і залишили відстоятися при кімнатній температурі. При цьому спостерігалось повільне утворення голок, і колбу із сумішшю охолодили і витримували при -20°C протягом 16год. Тверду фазу видобули шляхом фільтрації через скляну лійку з фільтром середньої зернистості. Фільтрат випарили і видобули 1,4г безколірного масла. Масло розчинили в 6мл гексану та охолодили до -20°C. За 6 годин гексан декантували, а білу тверду речовину помістили під високий вакуум. Ці дві партії продукту об'єднали, отримавши

(2S,3S)-3-(добензиламіно)-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ол (7,30г, 90,8% вихід) у формі твердих кристалів білого кольору. LCMS (ES+) $m/z=414,3$; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 0,97 (d, J=6,06Гц, 3H) 2,67-2,75 (m, 1H) 2,76-2,88 (m, 1H) 3,5 (dd, J=14,28, 5,67Гц, 1H) 3,38 (d, J=13,30Гц, 2H) 3,70-3,81 (m, 1H) 3,94 (d, J=13,30Гц, 2H) 4,13 (s, 1H) 7,16-7,35 (m, 12H) 7,57 (d, J=7,83Гц, 2H).

трет-Бутіл (2S,3S)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат

До 1л колби, в котрій містився (2S,3S)-3-(добензиламіно)-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ол (7,30г, 18ммоль), додали гідроксид паладію, 20%(мас.) (від сухої маси) на вуглецю, мокрого, фірми Degussa, тип e101 pe/w (1,2г, 1,8ммоль), і MeOH (200мл). Колбу продули балонним воднем, а потім суміш перемішували в атмосфері балонного водню. За 3 години водень видалили потоком азоту і до суміші додали ди-трет-бутилдикарбонат (7,7г, 35ммоль) і DMAP (0,22г, 1,8ммоль). За 4 години суміш профільтрували через целіт і скляну лійку з фільтром середньої зернистості, отримавши безколірний світлий фільтрат. Фільтрат випарили, залишилася тверда речовина блідо-жовтого кольору. Цю тверду речовину розтерли в порошок з киплячим гексаном, дали їй охолонути до кімнатної температури і помістили у морозильну камеру при температурі -20°C. Через 22 години цю тверду речовину видобули шляхом фільтрації через скляну лійку з фільтром середньої зернистості, отримавши в результаті трет-бутил (2S,3S)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат (5,23г, 89% вихід), який являв собою аморфну тверду речовину білого кольору. LCMS (ES+) $m/z=234,2$ (N-Boc); ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн. ч. 1,02 (d, J=6,26Гц, 3H) 1,26 (s, 9H) 2,61-2,71 (m, 1H) 3,55-3,68 (m, 2H) 4,64 (d, J=5,28Гц, 1H) 6,45

(d, J=9,9Гц, 1H) 7,43 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,61 (d, J=8,02Гц, 2H).

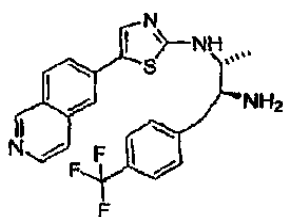
трет-Бутіл (2S,3S)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат

Розчин трет-бутил (2S,3S)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамату (2,00г, 6,0ммоль) у 25мл DCM і 25мл ACN по краплях, за допомогою додавальної лійки, протягом 30 хвилин додали до розчину тіонілхлориду (1,1мл, 15ммоль) у 25мл DCM при температурі -60°C. Ще через 30 хвилин до суміші додали піридин (2,4мл, 30ммоль), і суміш залишили відігріватися до кімнатної температури впродовж 15 годин. Після цього летку фракцію суміші випарили, а залишок промили водою (100мл) та EtOAc-ацетатом (200мл) у ділільній лійці. Органічні шари промили сумішшю сольового розчину з бікарбонатом (1:1, 100мл), просушили над сульфатом натрію, адсорбували на силікагельну вставку та очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом від 0% до 60% EtOAc у гексані. У результаті одержали діастереомерну суміш трет-бутил (2S,3S)-3-гідрокси-1-(4-

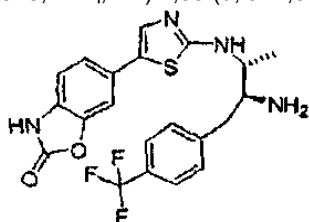
(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічного сульфамідиту (1,53г, 67% вихід) у вигляді безколірного масла, яке використовували в подальшому процесі без додаткової очистки. LCMS (ES+) $m/z=324$, (M-tBu). До 1л колби, в котрій містилася діастереомерна суміш трет-бутил (2S,3S)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічного сульфамідиту (1,53г, 4,03ммоль) у 22мл ACN і 3мл EtOAc додали періодат натрію (0,949г, 4,44ммоль) в 11мл води і трихлоридгідрату рутенію (9,09мг, 0,0403ммоль). За 1 годину суміш випарили, а залишок відібрали в 1:1 EtOAc:сольовий розчин (200мл). Водний шар знов екстрагували етилацетатом (100мл), а органічні шари просушили над сульфатом натрію і випарили, отримавши в результаті трет-бутил (2S,3S)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат (1,51г, 94,7% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ES+) $m/z=340,1$ (M-tBu); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 1,45 (d, J=6,65Гц, 3H) 1,53 (s, 9H) 3,05 (d, J=9,00Гц, 1H) 3,36-3,43 (m, 1H) 4,21-4,27 (m, 1H) 4,61 (dd, J=6,46, 2,93Гц, 1H) 7,36 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,61 (d, J=8,22Гц, 2H).

Приклади 230-232. Сполуки Прикладів 230-232 були синтезовані відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 229.

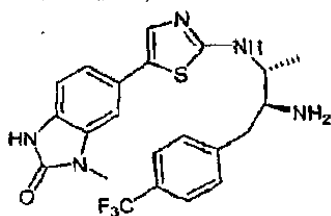
Сполука Прикладу 230, N-((2R,3S)-3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-іл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін. HRMS 443,5099 (M+H) розрахунок для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ 443,5118. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 1,33 (d, J=6,46Гц, 3H) 2,63 (dd, J=13,40, 9,68Гц, 1H) 2,97 (dd, J=13,60, 4,40Гц, 1H) 3,27 (ddd, J=9,19, 4,50, 4,30Гц, 1H) 3,81 (dt, J=10,37, 6,55Гц, 1H) 7,35 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,54-7,73 (m, 6H) 7,90 (d, J=8,61Гц, 1H) 8,49 (d, J=5,67Гц, 1H) 9,16 (s, 1H).



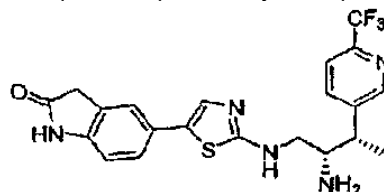
Сполука Прикладу 231, 6-(2-((2R,3S)-3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-іламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он. HRMS 449,2536 (M+H) розрахунок для $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2S$ 449,2536. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ млн. ч. 1,30 (d, J=6,65Гц, 3H) 2,57-2,63 (m, 1H) 2,94-3,00 (m, 1H) 3,22-3,26 (m, 1H) 3,82-3,90 (m, 1H) 6,98 (d, 1H) 7,7 (dd, J=8,22, 1,57Гц, 1H) 7,24 (d, 3=1,37Гц, 2H) 7,34 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,59 (d, J=7,83Гц, 2H).



Сполука Прикладу 232, 6-(2-((2R,3S)-3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-іламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он. MS m/z: 462 (M+1). 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 1,38 (d, J=7,03Гц, 3H), 2,97 (dd, J=14,31, 8,78Гц, 1H), 3,24 (dd, J=14,56, 6,02Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,84-3,88 (m, 1H), 4,4-4,20 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,03Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,53Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,03Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,03Гц, 2H).



Приклад 233, 5-(2-((2S,3S)-2-аміно-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)бутиламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 109. При цьому як вихідний матеріал використовувалася (E)-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)акрилова кислота замість (E)-3-(4-(трифторметил)феніл)акрилової кислоти, як показано на Схемі 27. LCMS (M+H) 448, розрахунок для $C_{21}H_{21}F_3N_5OS$ 448,4. 1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 8,65 (d, J=1,61Гц, 1H) 7,99 (dd, J=8,04, 1,61Гц, 1H) 7,78 (d, J=8,18Гц, 1H) 7,35 (d, J=1,61Гц, 1H) 7,26 (dd, J=8,11, 1,83Гц, 1H) 7,21 (s, 1H) 6,86 (d, J=8,04Гц, 1H) 3,48-3,58 (m, 1H) 3,35 (s, 2H, частково прихований) 3,20-3,26 (m, 1H) 3,00-3,11 (m, 1H) 1,93 (s, 1H) 1,43 (d, J=7,6Гц, 3H) NH протони приховані у піках розчинника.



Приклад 234, 5-(2-((2S,3S)-3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-іламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначена в заголовку сполука була приготована при використанні трет-бутил (2S,3R)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічного сульфамідату відповідно до процесу, описаного у Прикладі 36. трет-Бутил (2S,3R)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат синтезували так, як показано на Схемі 45. HRMS 447,4636 (M+H) розрахунок для $C_{22}H_{21}F_3N_4OS$ 447,4609. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ млн. ч. 1,29-1,35 (m, 3H) 2,71 (dd, J=13,60, 8,90Гц, 1H) 2,98 (dd, J=13,50, 5,28Гц, 1H) 3,22 (ddd, J=8,75, 5,33, 3,13Гц, 1H) 3,54 (s, 3H) 3,66-3,72 (m, J=6,50, 6,50, 6,36, 2,93Гц, 1H) 6,83 (d, J=8,02Гц, 1H) 7,21-7,26 (m, 2H) 7,28 (s, 1H) 7,32 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,57 (d, J=8,02Гц, 2H) 8,42 (s, 1H).

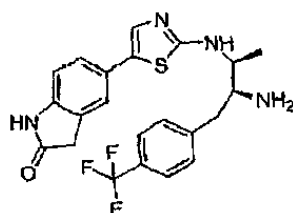
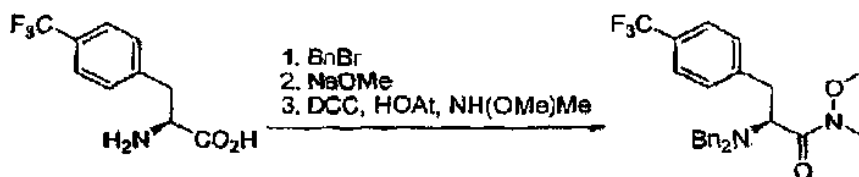
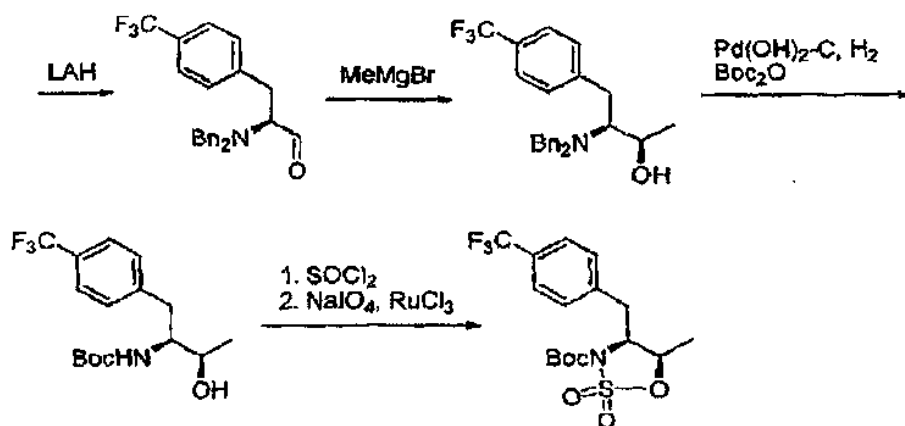


Схема 45





(S)-2-(Дибензиламіно)-N-метокси-N-метил-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанамід:

До 1л круглодонної колби додали (S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанову кислоту (20,2г, 86,28ммоль), 1-(бромметил)бензол (35,84мл, 302,0ммоль), K_2CO_3 (53,66г, 388,3ммоль) та EtOH (500мл). Суміш гріли при температурі 80°C зі зворотним холодильником упродовж 5год. Після цього суміш профільтрували через скляну лійку з фільтром грубої зернистості, промили EtOAc-ацетатом, а із фільтрату випарили летку фракцію. Залишок відібрали в DCM (500мл) і промили сольовим розчином (100мл), просушили над сульфатом натрію та випарили леткі речовини до маслянистого залишку жовтого кольору. Сирий продукт перемішували в суміші діоксану 360мл, MeOH 60мл і 2н. розчину NaOH 120мл, 600мл у співвідношенні 6:1:3 протягом 5 годин. До суміші додали 200мл етеру, але фази суміші не розділилися. Суміш випарили до водного розчину, і додали до неї етер (300мл). Водний шар знов екстрагували етером (100мл), етер промили сольовим розчином (100мл), просушили над сульфатом натрію і випарили до маслянистого залишку жовтого кольору, який використовували в подальшому процесі без очистки. LCMS m/z 414,2 (M+H).

До 250мл круглодонної колби при 0°C додали сировинну (S)-2-(дибензиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанову кислоту, DMF (700мл), N,O-диметилгідроксиламінгідрохлорид (25,3г, 259ммоль), TEA (36,0мл, 259ммоль), 3H-[1,2,3]триазол[4,5-b]піридин-3-ол (17,6г, 130ммоль) і 1,3-дициклогексилкарбодіімід (26,7г, 130ммоль). Суміш залишили відігріватися до кімнатної температури. Через 18 годин суміш розбавили 1л етеру, і осад відфільтрували через скляну лійку з фільтром грубої зернистості та промили етером. Фільтрат промили сольовим розчином (4×200мл), а органічний шар знову перепустили через скляну лійку з фільтром грубої зернистості. Водний шар екстрагували етером (200мл) і об'єднані етерні шари промили сольовим розчином (100мл) та перепустили через скляну лійку з фільтром грубої зернистості. Органічні шари просушили над сульфатом натрію і піддали випарюванню летких фракцій, отримавши замутнене жовте масло. Це масло перепустили через скляну лійку з фільтром середньої зернистості, промили етером, а із фільтрату випарили леткі речовини, отримавши світле

жовте масло. Цей сирий продукт помістили на колонку з 1,5кг силікагелю в гексані та елюювали з витратою 400мл/хвилину від 0% до 70% EtOAc у гексані, отримавши в результаті (S)-2-(дибензиламіно)-N-метокси-N-метил-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанамід (26,52г, 67,3% вихід) у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (ES+) m/z =457,3 (M+H). 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ млн. ч. 2,50 (dt, J=3,67, 1,79Гц, 3H) 3,09-3,9 (m, 3H) 3,31 (s, 3H) 3,68-3,76 (m, 2H) 3,77-3,85 (m, 2H) 7,16-7,34 (m, 12H) 7,63(d, J=8,22Гц, 2H).

(S)-2-(Дибензиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанол

До 500мл круглодонної колби помістили (S)-2-(дибензиламіно)-N-метокси-N-метил-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанамід (6,22г, 13,6ммоль), THF (100мл) і LAH у формі 1,0М розчину у THF (27,3мл, 27,3ммоль) по краплях при 0°C. Через 30 хвилин TLC-аналіз (гексани:EtOAc, 2:1) показав, що вихідного матеріалу в суміші не залишилося. Суміш погасили додаванням до неї по краплях води (6,82мл), 2н. розчину NaOH (6,82мл) і знову води (9,83мл). Тверді речовини видалили шляхом фільтрації через скляну лійку з фільтром середньої зернистості. Фільтрат просушили над сульфатом натрію і випарили. Залишок відібрали в EtOAc (200мл) і промили сольовим розчином (50мл). Органічний шар просушили над сульфатом натрію і піддали випарюванню, отримавши (S)-2-(дибензиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанол (4,51г, 83,3% вихід) у формі світло-жовтого масла. LCMS (ES+) m/z =398,2. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ млн. ч. 2,96 (dd, J=13,89, 5,67Гц, 1H) 3,18 (dd, J=13,89, 7,43Гц, 1H) 3,52-3,55 (m, 1H) 3,66-3,72 (m, 2H) 3,82-3,88 (m, 2H) 7,21-7,33 (m, 12H) 7,50 (d, J=8,02Гц, 2H) 9,74 (s, 1H).

(2R,3S)-3-(Дибензиламіно)-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ол

До 500мл круглодонної колби, в котрій містився (S)-2-(дибензиламіно)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанол (4,51г, 11,3ммоль), додали етер (100мл). Після цього суміш охолодили до -78°C і до неї по краплях протягом 15 хвилин додали метилмагнійбромід (3,6М етер, 35,9мл, 113ммоль). За 5 годин по краплях додали хлорид амонію (50мл), і цю суміш відігріли до кімнатної температури. Суміш екстрагували EtOAc-ацетатом (2×500мл), промили сольовим

розчином (250мл), просушили над сульфатом натрію й очистили шляхом хроматографії через 300г колонку, здійснюючи елювання з градієнтом від 0% до 70% EtOAc у гексані. У результаті одержали цільовий (2R,3S)-3-(добензиламіно)-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ол (3,09г, 65,9% вихід) у вигляді жовтого масла. LCMS (ES+) $m/z=414,3$ (M+H). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 1,23-1,28 (m, 3H) 2,84-2,94 (m, 2H) 3,08 (dd, $J=12,81$, 6,36Гц, 1H) 3,66-3,76 (m, 4H) 4,03 (dt, $J=10,66$, 6,41Гц, 1H) 7,15-7,28 (m, 12H) 7,51 (d, $J=8,02$ Гц, 2H).

трет-Бутил (2S,3R)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат

До 1л колби, в котрій містився (2R,3S)-3-(добензиламіно)-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ол (3,09г, 7,5ммоль), додали гідроксид паладію, 20% (мас.) Pd (від сухої маси) на вуглецю, мокро-го, фірми Degussa, типу e101 ne/w (0,52г, 0,75ммоль), і MeOH (70мл). Колбу продули балонним воднем, після чого її вміст перемішували в атмосфері балонного водню. За 3 години водень видалили потоком азоту, і до колби додали дитрет-бутидикарбонат (3,3г, 15ммоль) і DMAP (0,091г, 0,75ммоль). За 1 годину суміш профільтрували через целіт і промили EtOAc-ацетатом, отримавши безколірний світлий фільтрат, який піддали випарюванню летких фракцій до одержання в залишку біло-жовтої твердої речовини. Цю речовину розтерли в порошок з киплячим гексаном, залишили її охолотитися до кімнатної температури і потім помістили у морозильну камеру при температурі -20°C . За 16 годин тверду речовину видобули із рідини шляхом фільтрації через скляну лійку з фільтром середньої зернистості. У результаті отримали цільовий трет-бутил (2S,3R)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат (1,922г, 77% вихід) у формі твердих кристалів білого кольору. LCMS (ES+) $m/z=234,2$ (N-Boc). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн. ч. 1,08 (d, $J=6,06$ Гц, 3H) 1,22 (s, 9H) 2,56 (dd, $J=13,50$, 10,56Гц, 1H) 3,09 (dd, $J=13,40$, 2,64Гц, 1H) 3,40-3,54 (m, 2H) 4,72 (d, $J=5,48$ Гц, 1H) 6,59 (d, $J=9,9$ Гц, 1H) 7,39 (d, $J=8,02$ Гц, 2H) 7,59 (d, $J=8,02$ Гц, 2H).

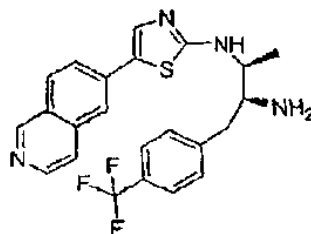
трет-Бутил (2S,3R)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат

До 250мл круглодонної колби додали тіонілхлорид (1,05мл, 14,4ммоль) і DCM (33мл). Після цього суміш охолодили до -60°C і по краплях протягом 25 хвилин додали до неї трет-бутил (2S,3R)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат (1,922г, 5,77ммоль) у DCM-ACN (1:1 40мл). За 30 хвилин додали піридин (2,33мл, 28,8ммоль), а за 16 годин після цього рідку фракцію суміші випарили, а залишок відібрали в суміш сольового розчину з EtOAc (1:1, 100мл). Органічний шар промили сольовим розчином (50мл), хлоридом амонію (50мл), та сольовим розчином (50мл), а потім просушили над сульфатом натрію, адсорбували на силікагельну вставку й очистили шляхом хроматографії через попередньо упаковану силікагелем колонку Redi-Sep® (120г) з градієнтним елюентом від 0% до 100% EtOAc у гексані, отримавши проміжний сульфамідит у формі суміші

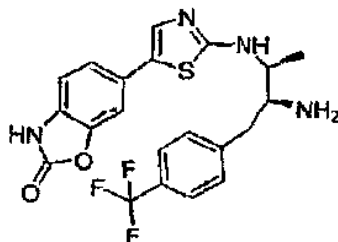
діастереомерів, який використовували у подальшому процесі без додаткової очистки (1,31г, 59,9% вихід). До розчину сульфамідитів (1,31г, 3,45ммоль) у 40мл ACN і 8мл EtOAc при 0°C додали періодат натрію (0,812г, 3,80ммоль) у 20мл води, а потім трихлористий гідроксид рутенію (7,8мг, 0,0345ммоль). За 2 години суміш піддали випарюванню, а залишок відібрали в суміш сольового розчину з EtOAc (1:1, 200мл) і промили сольовим розчином (100мл). Органічний шар просушили над сульфатом натрію і випарили, отримавши трет-бутил (2S,3R)-3-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат циклічний сульфамідат (1,36г, 99,6% вихід) у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору. LCMS (ES+) $m/z=340,1$ (M-tBu). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 1,32 (s, 9H) 1,53 (d, $J=6,46$ Гц, 3H) 3,02-3,16 (m, 2H) 4,53 (ddd, $J=9,49$, 5,18, 4,89Гц, 1H) 5,12 (dd, $J=6,46$, 4,50Гц, 1H) 7,40 (d, $J=8,22$ Гц, 2H) 7,57 (d, $J=8,02$ Гц, 2H).

Приклади 235-237. Сполуки Прикладів 235-237 були синтезовані за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 234.

Сполука Прикладу 235, N-((2S,3S)-3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-іл)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін. HRMS 443,5267 (H+H) розрахунок для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ 443,5118. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 1,34 (t, $J=6,06$ Гц, 3H) 2,72 (dd, $J=13,50$, 8,80Гц, 1H) 2,98 (dd, $J=13,50$, 5,28Гц, 1H) 3,25 (ddd, $J=8,66$, 5,62, 2,74Гц, 1H) 3,74 (qd, $J=6,62$, 2,64Гц, 1H) 7,32 (d, $J=8,02$ Гц, 2H) 7,56 (s, 1H) 7,58 (d, $J=7,43$ Гц, 3H) 7,67 (s, 1H) 7,73 (dd, $J=8,61$, 1,76Гц, 1H) 7,91 (d, $J=8,61$ Гц, 1H) 8,49 (d, $J=5,87$ Гц, 1H) 9,16 (s, 1H).

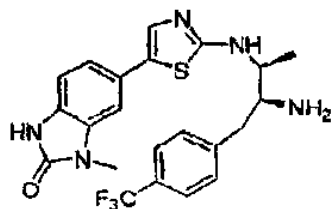


Приклад 236, 6-(2-((2S,3S)-3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-іламіно)тіазол-5-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он. HRMS 449,2438 (M+H) розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 449,2536. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 1,33 (d, $J=6,65$ Гц, 3H) 2,70 (dd, $J=13,50$, 9,00Гц, 1H) 2,97 (dd, $J=13,69$, 5,28Гц, 1H) 3,21 (ddd, $J=8,75$, 5,33, 2,93Гц, 1H) 3,65-3,70 (m, 1H) 6,98-7,02 (d, 1H) 7,9 (dd, $J=8,12$, 1,66Гц, 1H) 7,27 (s, 1H) 7,32 (d, $J=7,82$ Гц, 2H) 7,57 (d, $J=8,02$ Гц, 2H).

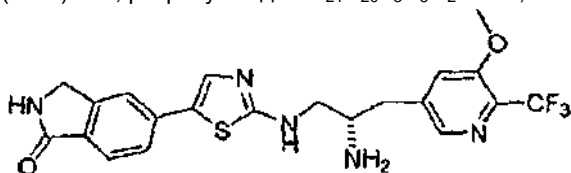


Приклад 237, 6-(2-((2S,3S)-3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-іламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он. MS m/z : 462

(M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 1,44 (d, $J=6,85\text{Гц}$, 3H), 2,99 (dd, $J=14,38$, $8,51\text{Гц}$, 1H), 3,26 (d, $J=5,48\text{Гц}$, 1H), 3,40-3,45 (m, 3H), 3,83 (dt, $J=8,41$, $5,87\text{Гц}$, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 7,08 (d, $J=8,02\text{Гц}$, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,25 (d, $J=1,37\text{Гц}$, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,02\text{Гц}$, 2H), 7,70 (d, $J=8,22\text{Гц}$, 2H).

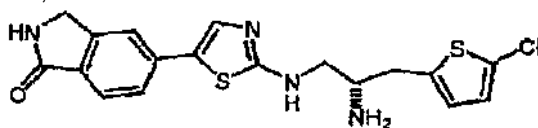


Приклад 238, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(5-метокси-6-(трифторметил)піридин-3-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)ізоіндолін-1-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 173. При цьому замість ізохінолін-6-ілборонової кислоти використовувався 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-он. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-он був приготований за допомогою процесу, аналогічного показаному на Схемі 1, тобто за допомогою реакції 5-бромізоіндолін-1-ону з біс-(пінаколат)дибором. 5-Бромізоіндолін-1-он був приготований відповідно до процесу виготовлення аналогів ізоіндолін-1-ону, описаних у заявці WO 2006/012374A1. LCMS (M+H) 464, розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 463,5.



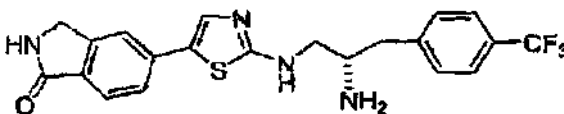
Приклад 239, 3,5-(2-((S)-2-аміно-3-(5-хлортіофен-2-іл)пропіламіно)тіазол-5-іл)ізоіндолін-

1-он. Цю сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 238. LCMS (M+H) 405, розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}_2$ 404,1.



Приклад 240, 5-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)ізоіндолін-1-он.

Зазначену в заголовку сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 238. LCMS (M+H) 433, розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ 432,5.



Приклад 241, 5-(2-((2S,3S)-2-аміно-4-метокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 158. При цьому використувався Трет-бутил (2S,3S)-1-гідрокси-4-метокси-3-(4-(трифторметил)феніл)-бутан-2-ілкарбамат замість (2S,3S)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалату, як показано на Схемі 36. Трет-бутил (2S,3S)-1-гідрокси-4-метокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат синтезували так, як показано на Схемі 46. MS m/z: 477 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,66 (d, $J=8,03\text{Гц}$, 2H) 7,51-7,59 (m, 2H) 7,38 (s, 1H) 7,23-7,34 (m, 2H) 6,88 (d, $J=8,03\text{Гц}$, 1H) 3,67-3,87 (m, 2H) 3,43-3,52 (m, 2H) 3,36 (s, 3H) 3,18-3,29 (m, 1H) 3,16 (q, $J=6,02\text{Гц}$, 1H).

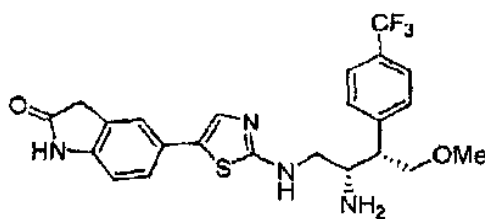
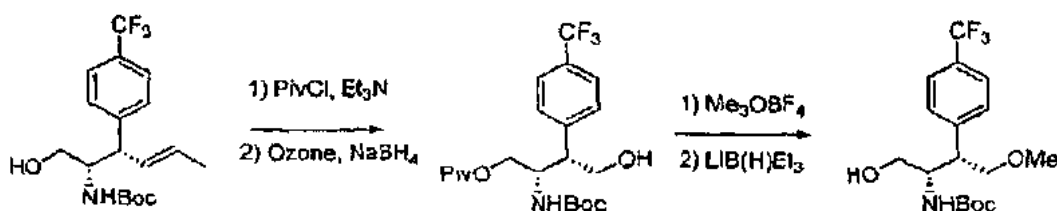


Схема 46



трет-Бутил (2S,3S)-1-гідрокси-4-метокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат
трет-Бутил (2S,3S,E)-1-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-ен-2-ілкарбамат
(2,35г, 6,5ммоль) відібрали в 60мл CH_2Cl_2 та охо-

лодили до 0°C . До охолодженої суміші додали TEA (2,7мл, 20ммоль), півалоїлхлорид (0,97мл, 7,8ммоль) і N,N-1-диметилпіридин-4-амін (0,040г, 0,33ммоль). Суміш перемішували впродовж 12год. Реакцію погасили добавкою 50мл водного розчину

NaHCO_3 і суміш перемішували впродовж 10 хвилин. Після цього суміш розділили, і водну частину екстрагували 50мл CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали тверду речовину жовтого кольору, яку відібрали в суміш 10% EtOAc /гексани і профільтрували через шар силікагелю. Розчинник видалили під зниженим тиском, отримавши (2S,3S,E)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(трифторметил)-феніл)гекс-4-еніпівалат (1,8г, 62% вихід) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору, яку використовували в подальшому процесі без додаткової очистки.

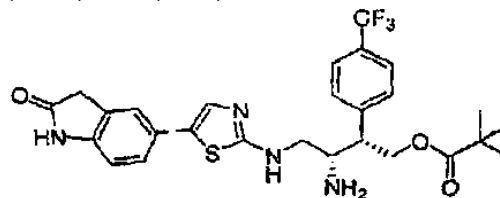
(2S,3S,E)-2-(трет-Бутоксикарбоніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)гекс-4-еніпівалат (1,8г, 4, ммоль) відібрали у 40мл суміші $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) та охолодили до -78°C . Через 30 хвилин продували озон доти, поки зберігався її блакитний колір. Після зміни кольору через суміш упродовж 15 хвилин продували азот. Після цього додали борогідрид натрію (0,77г, 20ммоль), і суміш відігріли до кімнатної температури. Далі суміш перемішували впродовж 2 годин, погасили добавкою 40мл водного розчину NH_4Cl . Через 30 хвилин суміш розбавили 20мл води та тричі екстрагували 40мл CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском отримали (2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат (1,8г, 100% вихід) у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору.

Триметилоксонітетрафторборат (2,3г, 16ммоль) відібрали в 10мл CH_2Cl_2 . До цієї суміші додали протонну губку (3,3г, 16ммоль) і (2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат (2,25г, 5,2ммоль) у 15мл CH_2Cl_2 . Суміш екранували від світла і перемішували протягом 3год. Суміш ретельно погасили добавкою 70мл 10% водного розчину HCl та тричі екстрагували у 100мл CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском та наступної флеш-хроматографії на силікагелі (5% до 25% EtOAc /гексани) отримали (2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат (1,4г, 60% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 7,58 (d, J=8,02Гц, 2H) 7,34 (d, J=8,02Гц, 2H) 4,42-4,32 (m, 2H) 4,5-4,00 (m, 2H) 3,73-3,63 (m, 2H) 3,34 (s, 3H) 1,35 (s, 9H) 1,19 (s, 9H).

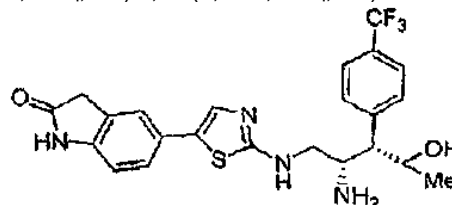
(2S,3S)-2-(Трет-бутоксикарбоніл)-4-метокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат (1,5г, 3,4ммоль) відібрали у 30мл THF та охолодили до -78°C . До цієї суміші повільно додали надгідрид, 1,0М у THF (8,4мл, 8,4ммоль). За 5 хвилин суміш відігріли до 0°C . За 30 хвилин суміш погасили добавкою 20мл водного розчину NH_4Cl . Суміш двічі екстрагували у 30мл EtOAc -ацетату і об'єднані органічні екстракти промили 20мл сольового розчину і просушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрування під зниженим тиском та наступної

флеш-хроматографії на силікагелі (від 20% до 50% EtOAc /гексани) отримали трет-бутил(2S,3S)-1-гідрокси-4-метокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат (0,85г, 70% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400МГц, COCl_3) δ млн. ч. 7,57 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,39 (d, J=8,02Гц, 2H) 4,84 (s, 1H) 4,02-3,91 (m, 1H) 3,78-3,59 (m, 4H) 3,39 (s, 3H) 3,30-3,22 (m, 1H) 2,83-2,76 (m, 1H) 1,33 (s, 9H).

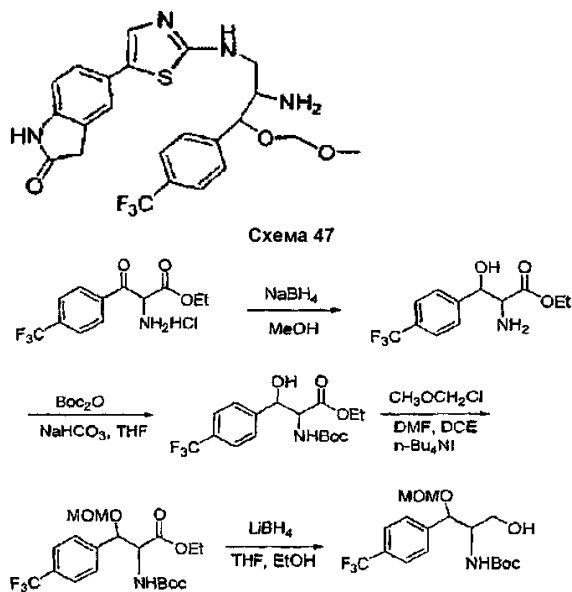
Приклад 242, (2S,3S)-3-аміно-4-(5-(2-оксоіндолін-5-іл)тіазол-2-іламіно)-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилпівалат. Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 158. MS m/z: 554 (M+1); ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн. ч. 7,72-2,67 (m, 3H), 7,54 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,29 (d, J=10,9Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, J=9,7Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,0Гц, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 3,53-2,95 (m, 6H), 0,96 (s, 9H).



Приклад 243, 5-(2-((2S,3S)-2-аміно-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)пентиламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували таким же шляхом, як і сполуку Прикладу 158, використовуючи як вихідний матеріал трет-бутил (2S,3S)-1-(5-бромтіазол-2-іл-(Вос)-аміно)-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат, як показано на Схемі 36. Після окислювання періодинамом Десса-Мартена (Dess-Martin) трет-бутил (2S,3S)-1-(5-бромтіазол-2-іл-(Вос)-аміно)-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат перетворився на трет-бутил(2S,3S)-1-(5-бромтіазол-2-іл-(Вос)-аміно)-4-оксо-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамат. Була проведена реакція альдегід-трет-бутил(2S,3S)-1-(5-бромтіазол-2-іл-(Вос)-аміно)-4-оксо-3-(4-(трифторметил)феніл)бутан-2-ілкарбамату з метилмагнійбромідом, у результаті якої був створений трет-бутил (2S,3S,4S)-1-(5-бромтіазол-2-іл-(Вос)-аміно)-4-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)пентан-2-ілкарбамат-проміжний продукт для реакції Судзукі (Suzuki) з 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-оном та одержання кінцевого продукту MS m/z 477 (M+1) ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,68 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,54 (d, J=8,22Гц, 2H) 7,34 (d, J=1,56Гц, 1H) 7,26 (dd, J=8,12, 1,86Гц, 1H) 6,87 (d, J=8,22Гц, 1H) 4,39 (dd, J=9,00, 6,06Гц, 1H) 3,77-3,82 (m, 1H) 3,41 (dd, J=13,69, 5,28Гц, 1H) 3,37 (s, 3H) 3,20 (dd, J=13,50, 8,02Гц, 1H) 2,92 (dd, J=9,00, 3,52Гц, 1H) 1,08 (d, J=6,26Гц, 3H).



Приклад 244, 5-(2-(2-аміно-3-(метоксиметокси)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)індолін-2-он. Цю сполуку синтезували відповідно до процесу, аналогічного описаному у Прикладі 241. При цьому використовувався Вос-захисений аміноспиртовий проміжний продукт, трет-бутил 3-гідрокси-1-(метоксиметокси)-і-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат, який синтезували так, як показано на Схемі 47 LCMS (API-ES) m/z 493 ($M^+ + H$).



Етил 2-аміно-3-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)пропаноат
Етил 2-аміно-3-оксо-3-(4-(трифторметил)феніл)пропаноатгідрохлорид (20,00г, 64,17ммоль), приготований так, як описано в роботі (Singh, J., Tetrahedron Letters 34 (2), 211-214 (1993)), помістили у 500мл круглодонну колбу і змішали з MeOH (160мл). До цієї суміші при 0°C повільно додали борогідрид натрію (3,641г, 96,25ммоль). Після цього додавання охолоджувальну баню усунули. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім профільтрували через силікагельний патрон у лійці. Силікагель промили сумішшю 10% MeOH (2,0M NH_3)- CH_2Cl_2 . Фільтрат концентрували у вакуумі, а сирий продукт розтерли в порошок із сумішшю 25% EtOAc-гексан, отримавши в результаті чистий цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 278 ($M^+ + H$).

Етил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)пропаноат

До розчину етил 2-аміно-3-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)пропаноату (7,27г, 26,2ммоль) у THF (50мл) додали ди-трет-бутилдикарбонат (6,87г, 31,5ммоль) і бікарбонат натрію (4,35г, 52,4ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і профільтрували через лійку. Твердий фільтрат концентрували у вакуумі, отримавши цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 278 ($M^+ + H$ -100).

Етил-2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(метоксиметокси)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропаноат

До розчину етил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-гідрокси-3-(4-(трифторметил)феніл)пропаноату (9,25г, 24,5ммоль) у DMF (3,78мл, 49,0ммоль) і 1,2-дихлоретані (20мл) додали йодид тетра-*n*-бутиламонію (9,51г, 25,7ммоль), хлорметилметиловий етер (5,59мл, 73,5ммоль) і *N,N*-діізопропілетиламін (12,8мл, 73,5ммоль). Суміш поступово нагріли до 45°C і перемішували при цій температурі протягом ночі. Сирий продукт концентрували у вакуумі, розбавили CH_3Cl_2 і тричі промили водою. Органічну фазу просушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою силікагель-хроматографії сумішшю 16%-20%-25% EtOAc-гексан і в результаті отримали цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 322 ($M^+ + 100$).

трет-Бутил 3-гідроксил(метоксиметокси)-1-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-ілкарбамат

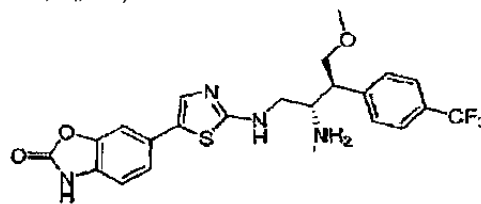
До розчину етил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(метоксиметокси)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропаноату (8,30г, 20ммоль) у THF (100мл) та EtOH (35мл, 591ммоль) при температурі 0°C додали борогідрид літію, 2,0M розчин у THF (20мл, 39ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 0°C протягом 1 години. Охолоджувальну баню усунули і створену суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години.

Реакцію погасили добавкою 5% розчину лимонної кислоти у воді. Прореаговану суміш концентрували у вакуумі, а залишок екстрагували двічі EtOAc-ацетатом. Органічну фазу промили насиченим розчином $NaHCO_3$ і водою та сольовим розчином, просушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. У результаті був отриманий цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 280 ($M^+ + 100$).

Приклади 245-247. Сполуки Прикладів 245-247 були синтезовані за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 241.

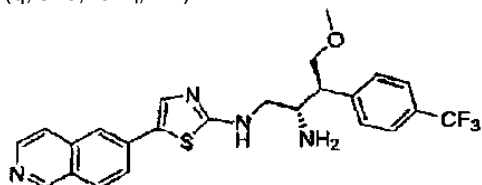
Сполука Прикладу 245, 6-(2-((2*S*,3*S*)-2-аміно-4-метокси-3-(4-

(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)бензо[а]оксазол-2(3*H*)-он. HRMS: ($M^+ + 1$) розрахунок 479,3592, вимірювання 479,4337. 1H ЯМР(400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,65 (d, $J=8,2$ Гц, 2H) 7,53 (d, $J=8,2$ Гц, 2H) 7,34 (d, $J=1,6$ Гц, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,23 (dd, $J=8,7$ Гц, 1,6Гц, 1H) 7,05 (d, $J=8,2$ Гц, 1H) 3,86-3,81 (m, 1H) 3,78-3,73 (m, 1H) 3,53-3,44 (m, 2H) 3,35 (s, 3H) 3,23 (d, $J=5,9$ Гц, 1H) 3,5 (d, $J=6,7$ Гц, 1H).

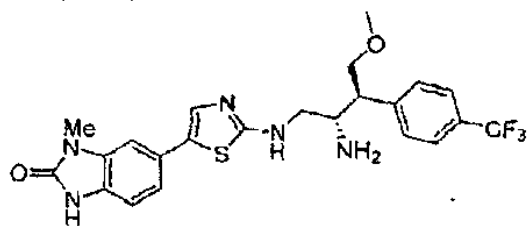


Сполука Прикладу 246, N-((2*S*,3*S*)-2-аміно-4-метокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутил)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-2-амін. HRMS ($M^+ + 1$): розра-

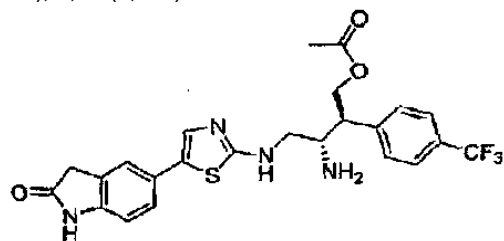
хунок 473,6174, вимірювання 473,7425; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. ч. 9,17 (s, 1H) 8,49 (d, $J=5,87\text{Гц}$, 1H) 7,90 (d, $J=8,61\text{Гц}$, 1H) 7,55-7,74 (m, 6H) 7,42 (d, $J=8,02\text{Гц}$, 2H) 3,66-3,77 (m, 2H) 3,62 (dd, $J=12,72$, 3,91Гц, 1H) 3,49 (td, $J=7,34$, 4,1Гц, 1H) 3,34-3,39 (m, 3H) 3,26 (dd, $J=12,81$, 7,73Гц, 1H) 3,01 (q, $J=6,26\text{Гц}$, 1H).



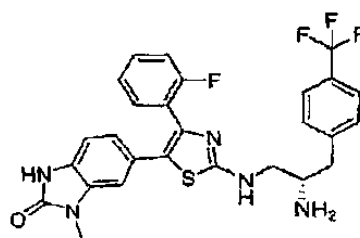
Сполука Прикладу 247, 6-(2-((2S,3S)-2-аміно-4-метокси-3-(4-(трифторметил)феніл)бутиламіно)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он. HRMS ($M+1$): розрахунок 492,6756, вимірювання 492,8182; ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн. ч. 10,90 (broad s, 1H), 7,68 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 7,54 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, $J=7,2\text{Гц}$, 1H), 6,96 (1H, $J=8,2\text{Гц}$), 3,78-3,43 (т, 2H), 3,37-3,25 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H).



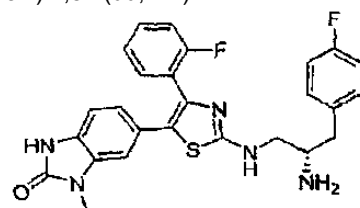
Приклад 248, (2S,3S)-3-аміно-4-(5-(2-оксоіндолін-5-іл)тіазол-2-іламіно)-2-(4-(трифторметил)феніл)бутилацетат. Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 243. MS m/z : 506 ($M+1$); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,67 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,53 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (dd, $J=1,8\text{Гц}$, 8,0Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,87 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 5,54-5,44 (m, 2H), 3,57-3,13 (m, 6H), 1,95 (s, 3H).



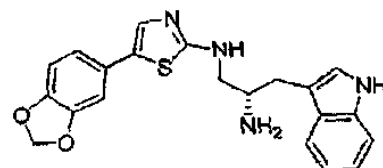
Приклад 249, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-4-(2-фторфеніл)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он. LCMS ($M+H$) 542 розрахунок для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_5\text{OS}$ 542,16. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,64 (d, $J=8,22\text{Гц}$, 2H) 7,51 (d, $J=8,02\text{Гц}$, 2H) 7,33-7,42 (m, 2H) 7,16 (t, $J=7,53\text{Гц}$, 1H) 7,10 (t, $J=9,10\text{Гц}$, 1H) 6,85-6,95 (m, 2H) 6,81 (s, 1H) 3,60 (dd, $J=6,85$, 4,30Гц, 1H) 3,50-3,57 (m, 1H) 3,35-3,45 (m, 1H) 3,21 (s, 3H) 3,05 (dd, $J=13,69$, 6,85Гц, 1H) 2,90 (dd, $J=13,79$, 7,14Гц, 1H).



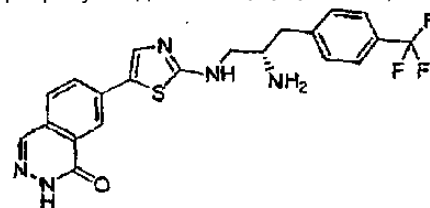
Приклад 250, 6-(2-((S)-2-аміно-3-(4-фторфеніл)пропіламіно)-4-(2-фторфеніл)тіазол-5-іл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он. LCMS ($M+H$) 492 розрахунок для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}$ 492,17. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ млн. ч. 7,35-7,41 (m, 2H) 7,28-7,34 (m, 2H) 7,16 (t, $J=7,53\text{Гц}$, 1H) 7,02-7,13 (m, 3H) 6,85-6,94 (m, 2H) 6,82 (s, 1H) 3,50-3,58 (m, 2H) 3,38-3,44 (m, 1H) 3,35-3,37 (m, 1H) 2,96 (dd, 3H) 2,82 (dd, 1H).



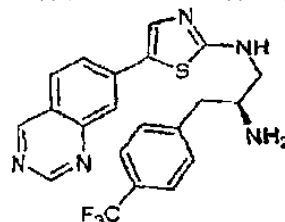
Приклад 251, N-((S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)пропіл)-5-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)тіазол-2-амін. Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 35. LCMS ($M+1$) 393 розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 393,5.



Приклад 252, 7-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)тіазол-5-іл)фталазин-1(2H)-он. Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 82. LCMS ($M+1$) 446 розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ 446,5.



Приклад 253, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(хіназолін-7-іл)тіазол-2-амін. LCMS (API-ES) m/z (%): 429,5 (100%, $M+H$). Цю сполуку синтезували в чотири стадії, починаючи від 7-бромхіназолін-2-аміну.



7-Бром-2-йодхіназолін

До перемішуваної суспензії 7-бромхіназолін-2-аміну (1,30г, 5802мкмоль) у THF (475мкл, 5802мкмоль) додали CuI (1105мг, 5802мкмоль) і нітрит ізоамілу (3897мкл, 29010мкмоль) і утворену таким чином суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 2год. Після охолодження суміш розбавили EtOAc-ацетатом та 1н. водним розчином HCl . Відокремлений водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом (10мл \times 2), Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, просушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримавши сирий залишок, який очистили за допомогою флеш-колонкової хроматографії (установка Combiflash ISCO, чисті гексани \rightarrow 20% етилацетати в гексанах). У результаті був одержаний цільовий продукт 7-бром-2-йодхіназолін (0,50г, 26%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 335,9 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

7-Бромхіназолін

До суміші 7-бром-2-йодхіназоліну (69мг, 206мкмоль), трифенілфосфіну (5,4мг, 21мкмоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,2мг, 14мкмоль) у DMF (4,0мл) додали TEA (72мкл, 515мкмоль) і мурашину кислоту (9,5мкл, 247мкмоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 70°C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш концентрували, і сирий залишок розчинили в DCM та змішали із SiO_2 . Розчинник випарили, а залишок очистили шляхом флеш-колонкової хроматографії (чистий DCM \rightarrow 3% MeOH у DCM), отримавши в результаті цільовий продукт, 7-бромхіназолін (22мг, 51%) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 210,0 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

трет-Бутил 5-(хіназолін-7-іл)тіазол-2-ілкарбамат

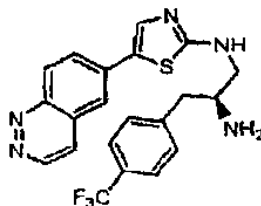
До перемішуваної суміші висушеного на полум'ї LiCl (45мг, 1052мкмоль), 7-бромхіназоліну (22мг, 105мкмоль) і $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (6,1мг, 5,3мкмоль) додали розчин трет-бутил 5-(трибутилстаніл)тіазол-2-ілкарбамату (77мг, 158мкмоль) у DMF (1,50мл, 19372мкмоль). Утворену таким чином суміш перемішували при температурі 80°C протягом ночі. Суміш концентрували, і сирий залишок розчинили в DCM та змішали з SiO_2 . Розчинник випарили, а залишок очистили шляхом флеш-колонкової хроматографії (чистий DCM \rightarrow 5% MeOH у DCM) з наступним промиванням етером. У результаті одержали цільовий продукт трет-бутил 5-(хіназолін-7-іл)тіазол-2-ілкарбамат (16мг, 46%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 329,4 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

N-((S)-2-Аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(хіназолін-7-іл)тіазол-2-амін

До перемішуваної жовтогогарячої суміші трет-бутил 5-(хіназолін-7-іл)тіазол-2-ілкарбамату (22мг, 67мкмоль) і Cs_2CO_3 (44мг, 134мкмоль) у DMF (1,0мл) при температурі 50°C повільно додали розчин циклічного сульфамідату (38мг, 100мкмоль) у DMF (0,5мл). Утворену таким чином світло-жовту суміш перемішували при температурі 50°C протягом 30 хвилин. Після цього суміш охолодили до 0°C і розбавили EtOAc-ацетатом та 1н.

водним розчином HCl і все це перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Шари суміші розділили, водний шар екстрагували EtOAc-ацетатом (5мл \times 3), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, просушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримавши сирий залишок, який відібрали в розчин DCM (1,5мл), і до розчину повільно додали TFA (1,5мл). Цей розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і концентрували. Сирий залишок розчинили в DCM і змішали з двоокисом кремнію. Розчинник випарили, а залишок очистили шляхом флеш-колонкової хроматографії (чистий DCM \rightarrow 10% MeOH у DCM), одержавши в результаті цільовий N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(хіназолін-7-іл)тіазол-2-амін (12мг, 42%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Приклад 254, N-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-5-(цінолін-6-іл)тіазол-2-амін. LCMS (API-ES) m/z (%): 430,5 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$). Зазначену в заголовку сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 253. Проміжним продуктом при цьому замість трет-бутил 5-(хіназолін-7-іл)тіазол-2-ілкарбамату служив трет-бутил 5-(цінолін-6-іл)тіазол-2-іл карбамат. трет-Бутил 5-(цінолін-6-іл)тіазол-2-іл карбамат синтезували у дві стадії, починаючи від 6-бром-4-хлорціноліну.



6-Бромцінолін:

До перемішуваної суміші біс-(пінаколат)дибору (6,4г, 25ммоль), ацетату калію (6,8г, 69ммоль), дихлор[1,1'-біс-(дифенілфос-фін)фероцен]паладій(II)дихлорметанового продукту приєднання (0,50г, 0,69ммоль) і 6-бром-4-хлорціноліну (5,60г, 23ммоль) додали DMF (50,00мл, 646ммоль) і утворену таким чином суміш гріли при температурі 80°C протягом ночі. Після охолодження LC-MS-аналізу суміш концентрували двоокисом кремнію й очистили за допомогою ISCO-хроматографії (40г, гексани/етилацетат від 1:0 до 1:1) отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку, 6-бромцінолін, (1,48, 31%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 210,0 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

трет-Бутил 5-(цінолін-6-іл)тіазол-2-ілкарбамат
Зазначену в заголовку сполуку (0,24г, 60%) синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у Прикладі 253, із 6-бромціноліну (0,25г, 1,0ммоль) і трет-бутил 5-(трибутилстаніл)тіазол-2-ілкарбамату (0,90г, 1,5екв.). LCMS (API-ES) m/z (%): 329,4 (100%, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Приклад 255, 2-(2-((S)-2-аміно-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіламіно)-5-(ізохінолін-6-іл)тіазол-4-іл)етанол. Цю сполуку синтезували за допомогою процесу, аналогічного описаному у

бутоксикарбоніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетамід)тіазол-4-іл)етилацетат синтезували так, як показано на Схемі 46. LCMS (API-ES) m/z (%): 473,5 (100%, M⁺+H).

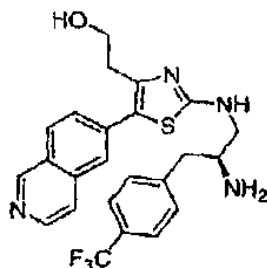
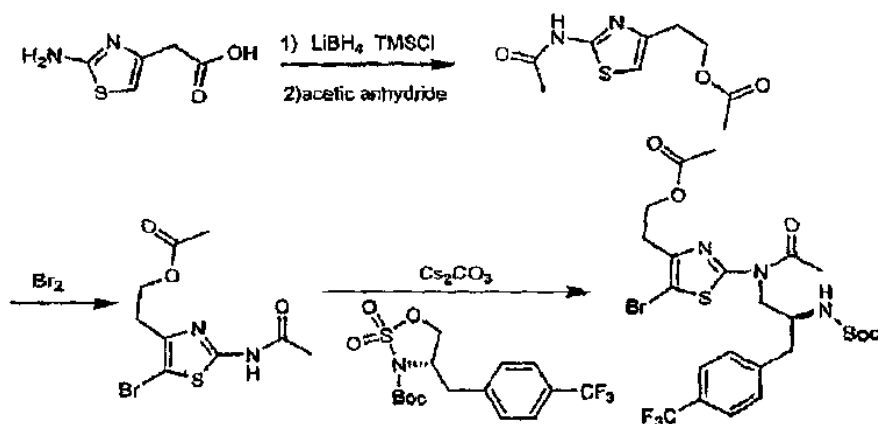


Схема 46



2-(2-Ацетамідотіазол-4-іл)етилацетат:

випарили і до залишку повільно додали насичений розчин бікарбонату натрію. Утворену таким чином суміш екстрагували двічі EtOAc-ацетатом. Органічний шар промили сольовим розчином і просушили над сульфатом натрію. У результаті був отриманий 2-(2-ацетамід-5-бромтіазол-4-іл)етилацетат (0,6г, вихід 74,3%) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 309,0 (100%, $M^+ + H$).

(S)-2-(5-Бром-2-(N-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)ацетамід)тіазол-4-іл)етилацетат

До розчину 2-(2-ацетамід-5-бромтіазол-4-іл)етилацетату (180мг, 586мкмоль) у 3,0мл DMF додали Cs_2CO_3 (382мг, 1172ммоль). Суміш нагріли до 55°C і до неї по частинах додали циклічний сульфамідат (268мг, 703мкмоль). Реакція тривала приблизно 90 хвилин при температурі 55°C. По її завершенні розчинник випарили, залишок відібрали в 50мл EtOAc, і колбу занурили в суміш води з льодом на час приблизно 5 хвилин. Після цього додали 50мл 10% водного розчину хлоргідрату і суміш перемішували упродовж 1 години при кімнатній температурі. Потім до суміші додали 100мл насиченого розчину бікарбонату натрію разом з 30мл 10% водного розчину карбонату натрію. Водну фазу двічі екстрагували у 100мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промили один раз сольовим розчином, просушили над сульфатом натрію і випарили до сухого стану. Зібрану тверду фазу очи-

2-(2-Ацетамід-5-бромтіазол-4-іл)етилацетат

До 2-(2-ацетамідіазол-4-іл)етилацетату (0,60г, 2,6ммоль) у 20мл АсОН по краплях додали Br_2 (0,46г, 2,9ммоль). Одразу після цього відбулася реакція. Оцтову кислоту із реакційного розчину

стили шляхом силікагель-хроматографії з елюентом із суміші 30% EtOAc у гексані, отримавши в результаті цільовий (S)-2-(5-бром-2-(N-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл) ацетамід)тіазол-4-іл)етилацетат (0,25г, вихід 70%), який мав вигляд твердої речовини білого кольору. LCMS (API-ES) m/z (%): 610,1 (100%, M⁺+H).

2.1. Випробування РКВ

Для проведення кіназних випробувань з метою оцінки РКВ-активності потребуються активні РКВ-ферменти, РКВ-специфічний субстрат і P³³-мічений АТФ (аденозинтрифосфат). Використовувалися дві форми РКВ α -ферментів-РКВ α повної довжини і кіназний домен РКВ α -кінази з делетованою плекстриновою ділянкою (аміно кислоти 1-117). Обидва РКВ-ферменти отримувалися із клітинних розчинів передачі сигналів (Upstate, каталоговий №14-276 і 14-341). У ролі РКВ-субстрату використовували штучний пептид (ARKRERTYSFGHNA (SEQ ID NO 1)), описаний в роботі (Obata et al, J Biol. Chem, 275 (46), 36108-36115 (2000)). Фосфорильований субстрат захоплювали пластиною фосфоцелюлозного мембранного фільтра (MILLIPORE) і виміряли за допомогою лічильника сцинтиляції рідин Wallac Microbeta (Perkin Elmer) У Табл. 1 подані величини IC₅₀, отримані від кожної зі сполук Прикладів стосовно РКВ α .

Випробування на РКВ-активність у клітинах проводили у PTEN нульовій клітинній Лінії MDA-

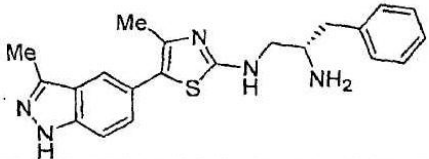
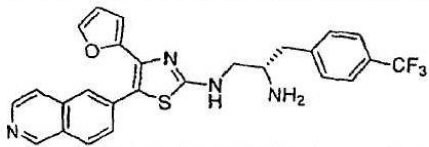
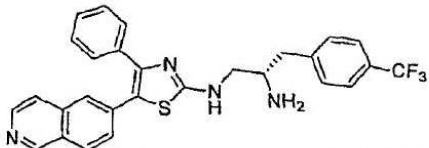
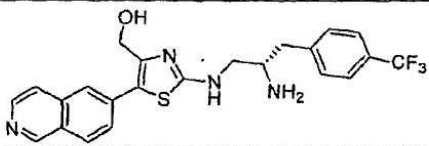
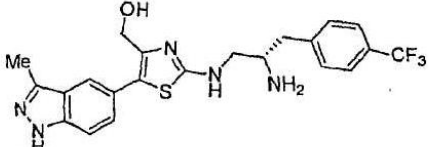
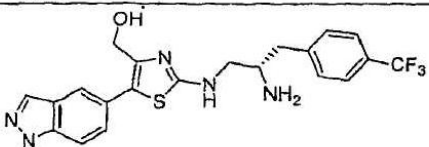
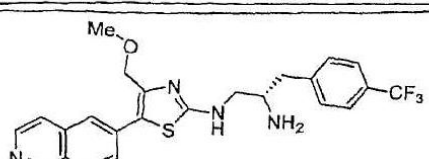
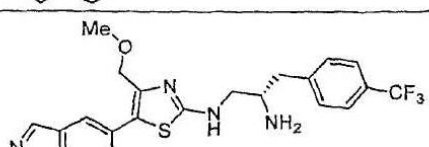
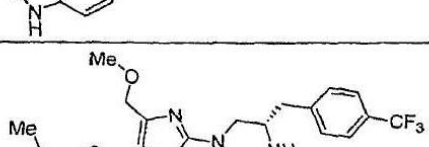
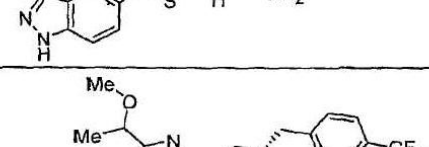
MB-468 і U87-MG пухлини молочної залози людини. Фосфорильційні статуси РКВ-субстрату PRAS40, FKHRL1, GSK3 α /b і туберину виміряли шляхом імуноного аналізу на фосфо-специфічних антитілах (Invitrogen, Cell signaling technology).

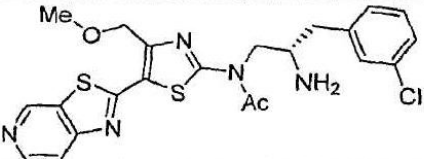
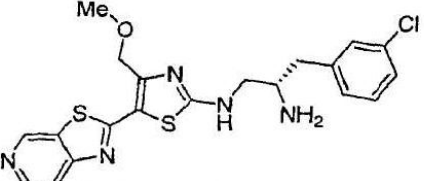
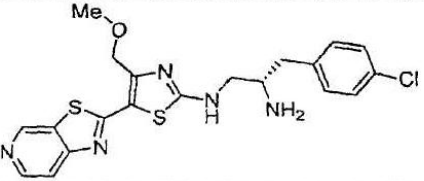
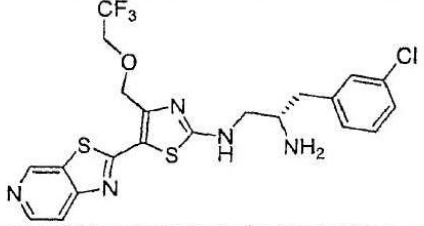
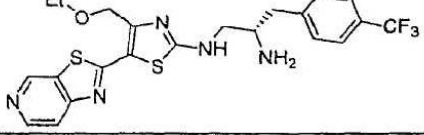
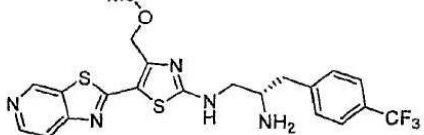
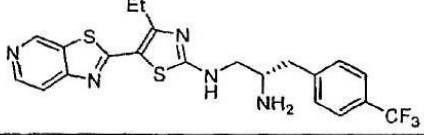
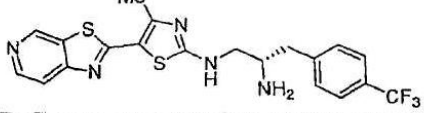
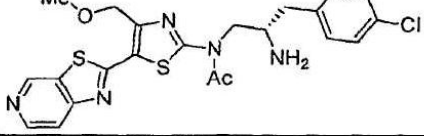
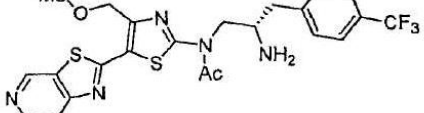
Ефект інгібування РКВ-кіназ на життєздатність клітин виміряли на низці людських клітинних ліній пухлин, включаючи MDA-MB-468, MDA-MB-231, U87-MG, LN-229, PC3, DU145 тощо. Ці клітини піддавали обробці на звичайних живильних середовищах упродовж 72 годин, а життєздатність клітин виміряли блакитним Аламаром (Alamar) (Invitrogen).

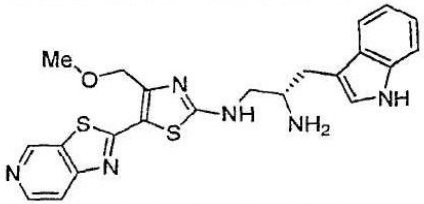
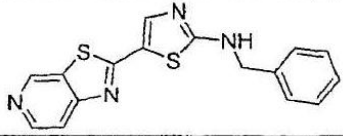
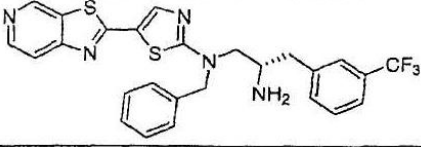

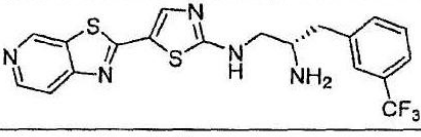
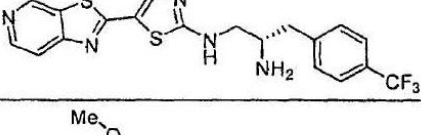
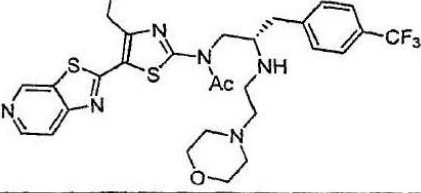
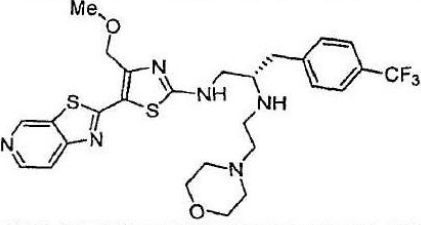
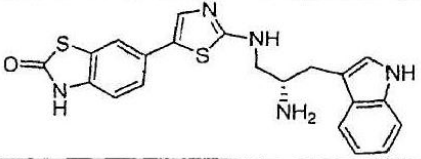
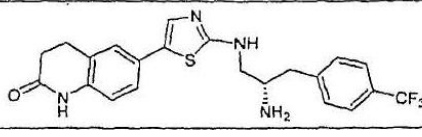
Ефект інгібування РКВ-кіназ на ріст пухлин in vivo оцінювали на добре відпрацьованій моделі U87MG ксенотрансплантата. Безтимусним мишам з мутацією "nude", які мали U87MG пухлини (приблизно 200мм) у правому боці сполука перорально вводили випробувані сполуки з дозами 15, 30 і 60мг/кг/день (n=10) протягом 17 днів. Двічі на тиждень виміряли об'єм пухлини і масу тіла тварини. Отримувані дані виражали середньою величиною плюс/мінус стандартна похибка і по них будували графіки змін у часі. Статистичну значущість отриманого ефекту оцінювали методом аналізу дисперсності багатократних вимірювань (RMANOVA Repeated Measures Analysis of Variance) з наступним пост-хок тестуванням методом Шеффе (Scheffe) для багатократних порівнянь. Спостерігалися стаз і регресія пухлин.

Таблиця 1

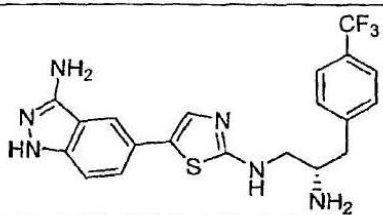
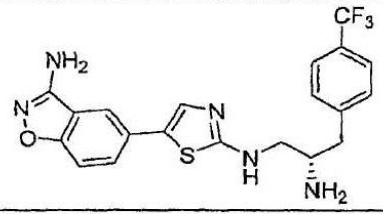
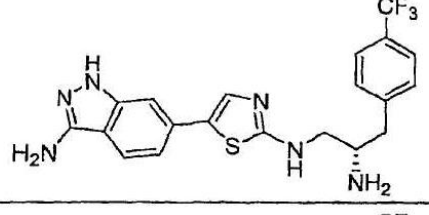
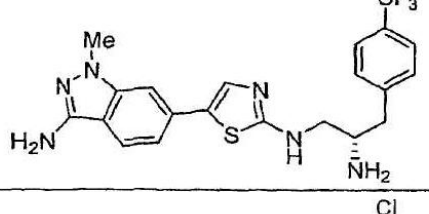
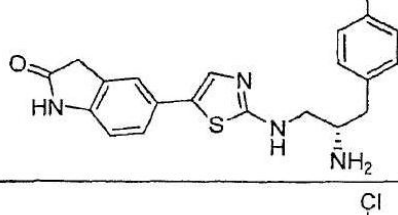
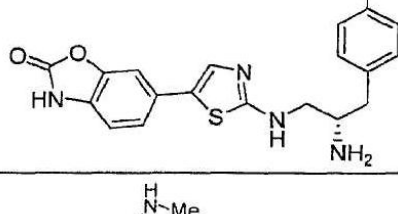
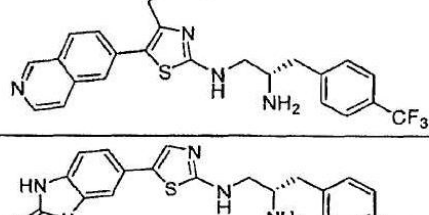
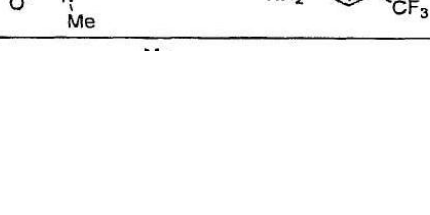
Приклад	Структура ^a	IC ₅₀ ^b
1		+++
2		+++
5		+++
6		++++

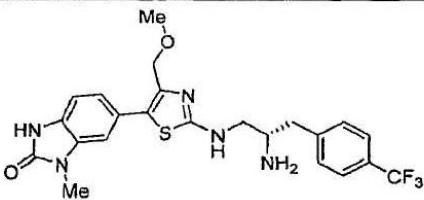
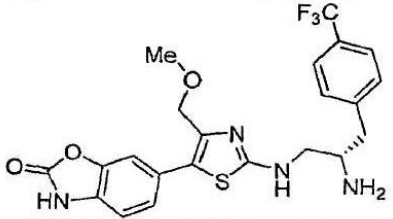
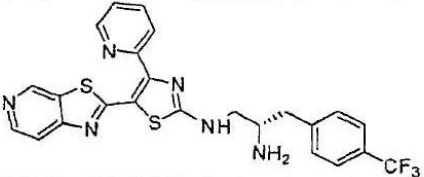
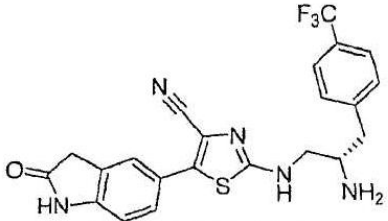
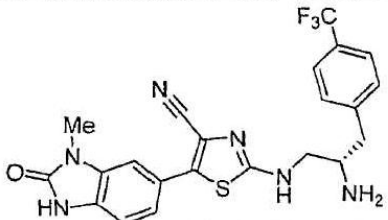
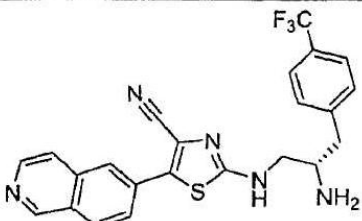
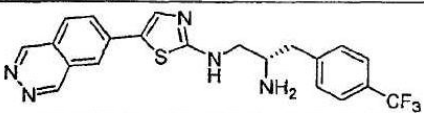
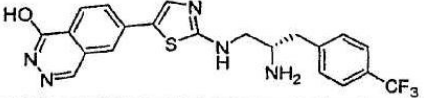
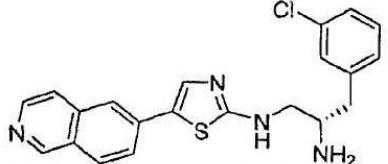
7		++
8		+++
9		+++
10		++++
11		++++
12		++++
13		++++
14		++++
15		+++
16		+++

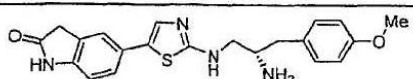
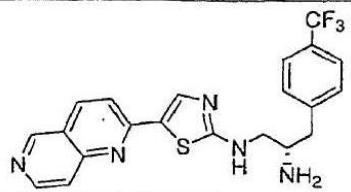
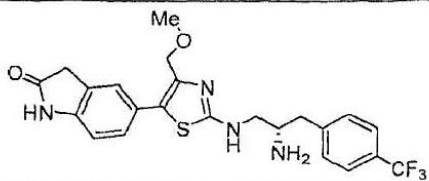
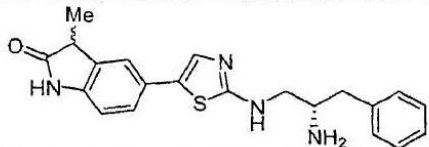
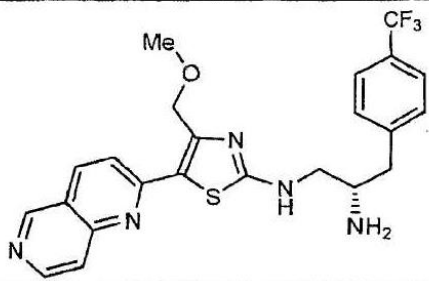
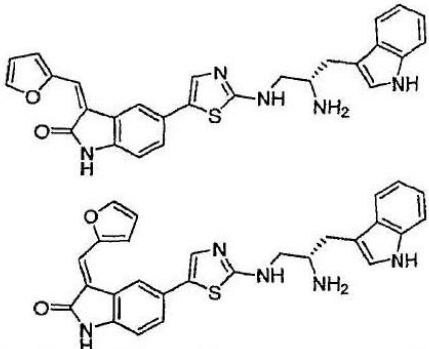
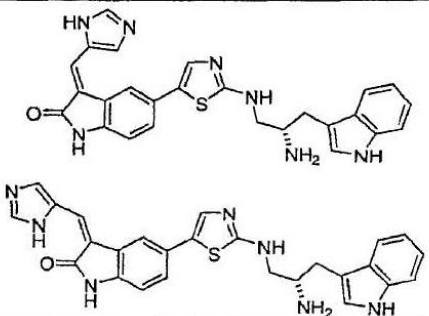
17		++
18		++
19		++++
20		++
21		+++
22		++++
23		+++
24		+++
25		+++
26		++

27		+++
28		++
29		++
30		+++
31		++
32		++++
33		+
34		+++
35		+++
36		++

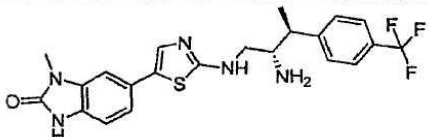
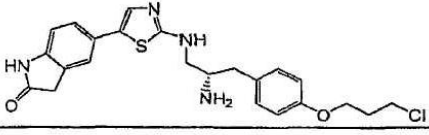
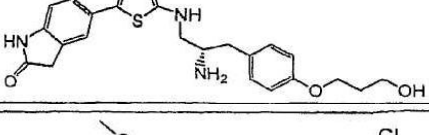
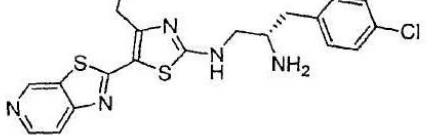
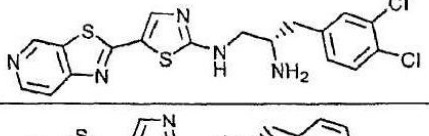
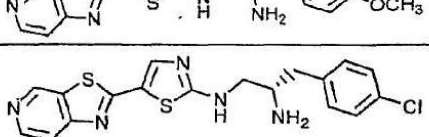
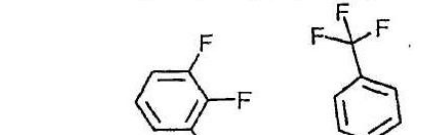
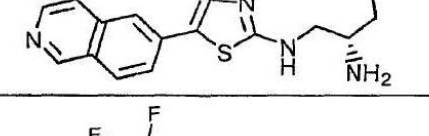
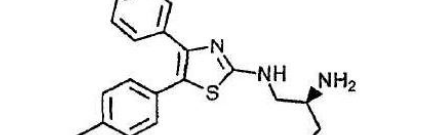
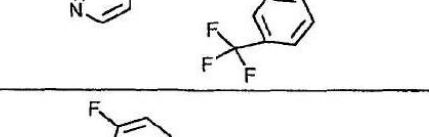
37		++
38		+++
39		+++
40		++++
41		+++
42		++++
43		++++
44		+++
45		++
46		+++
47		+++
48		+++
49		++

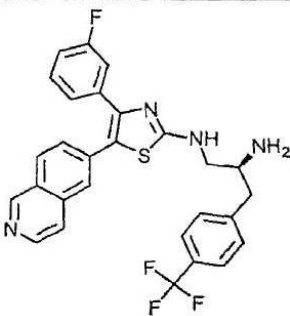
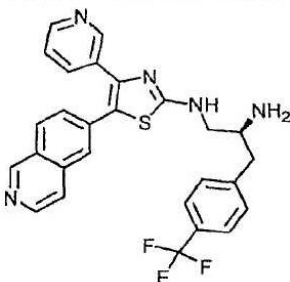
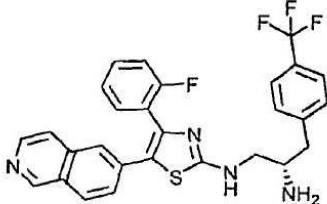
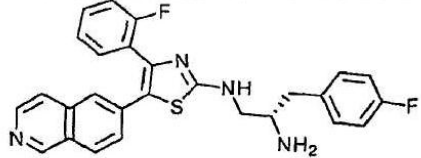
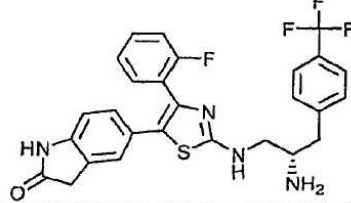
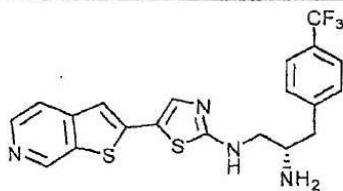
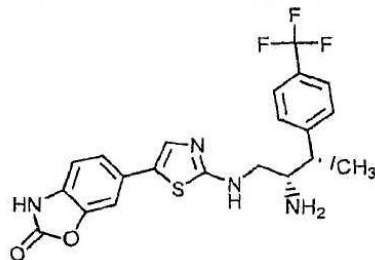
50		+++
51		+++
52		++
53		++
54		++++
55		++++
56		+++
57		++++

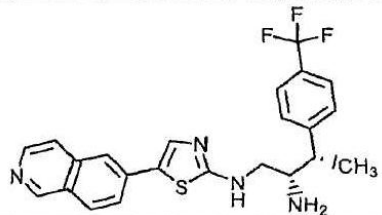
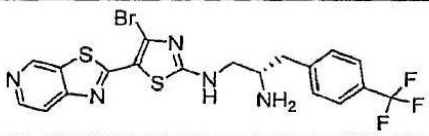
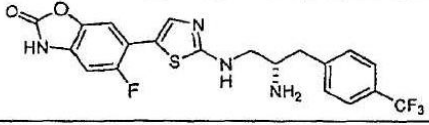
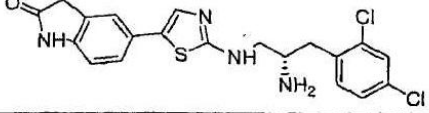
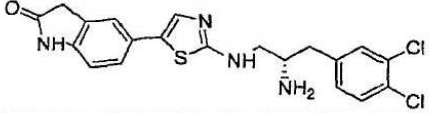
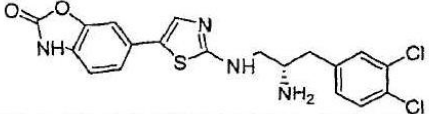
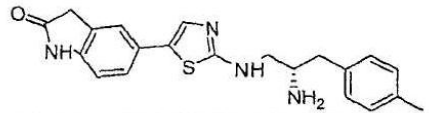
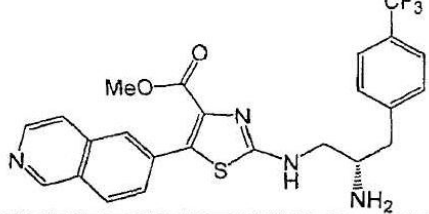
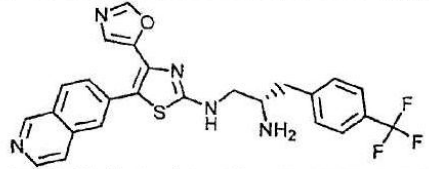
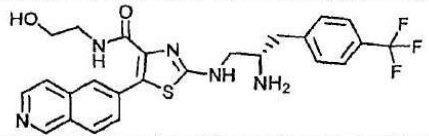
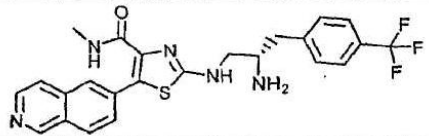
58		+++
59		++++
60		++
61		++
62		++
63		++
64		+++
65		+++
66		++++

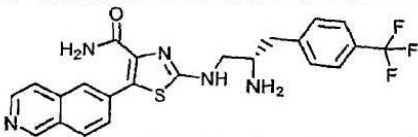
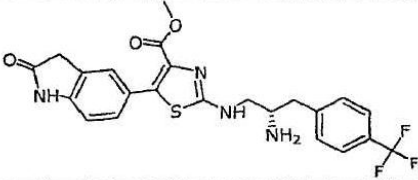
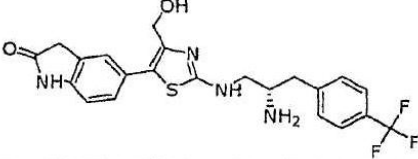
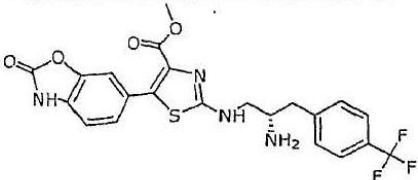
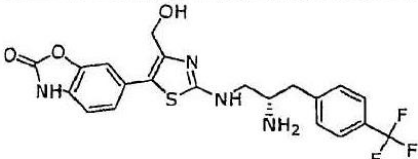
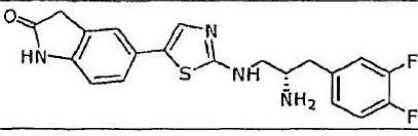
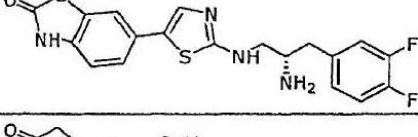
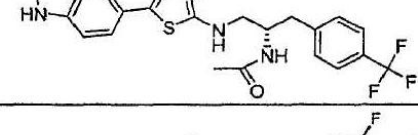
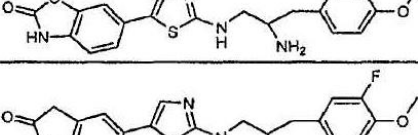
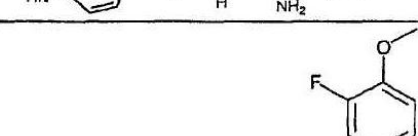
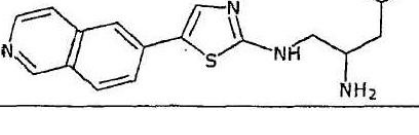
67		+++
68		++++
69		++++
70		++
71		++++
72		+++
73		+++

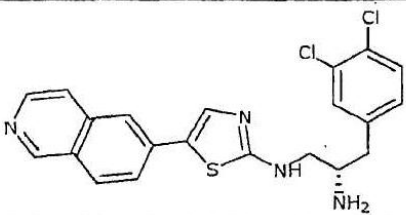
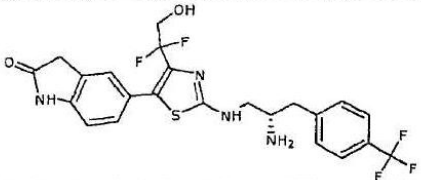
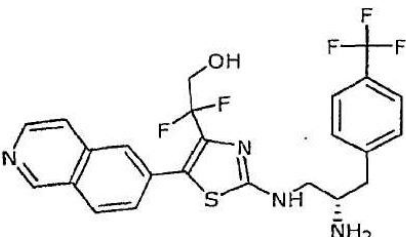
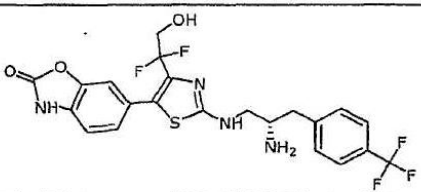
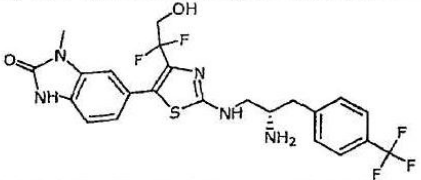
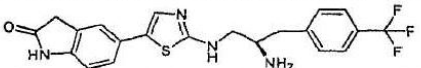
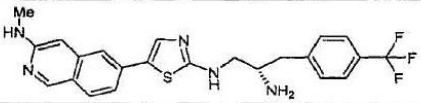
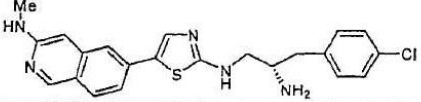
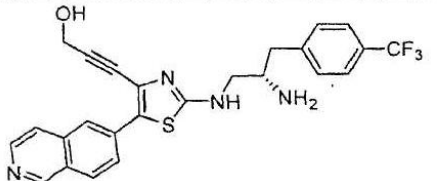
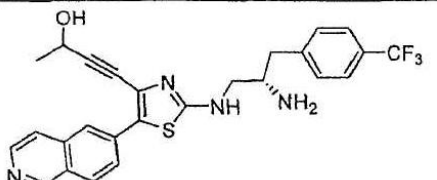
82		+++
83		++++
84		++++
85		++++
86		++++
87		++++
88		++
89		++
90		++
91		+++
92		++++

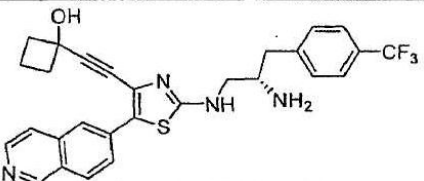
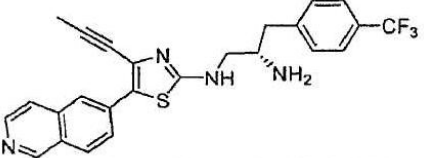
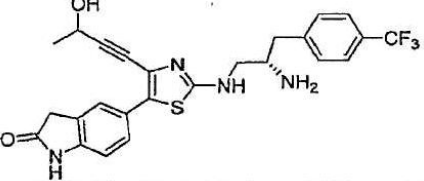
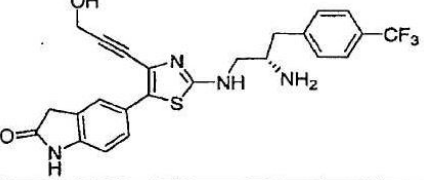
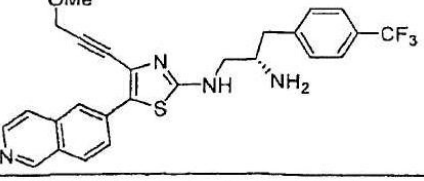
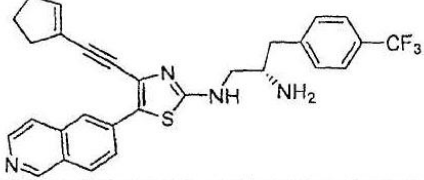
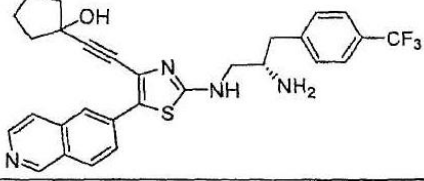
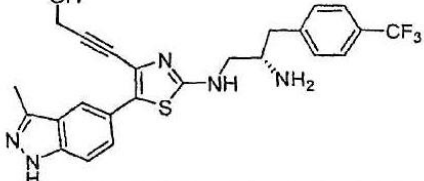
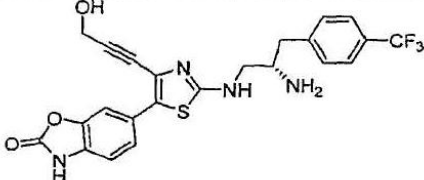
93		+++
94		++
95		++
96		++++
97		+++
98		+++
99		++++
100		+++
101		+++
102		+++

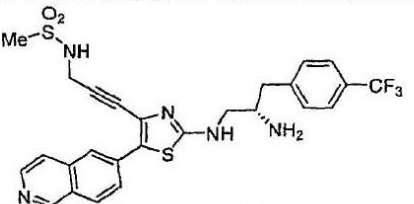
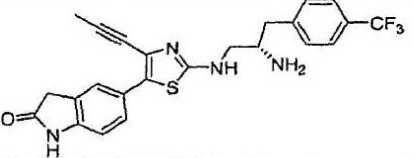
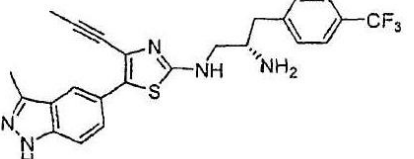
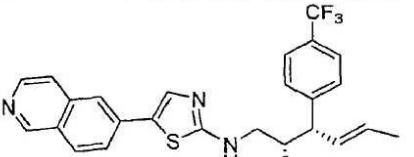
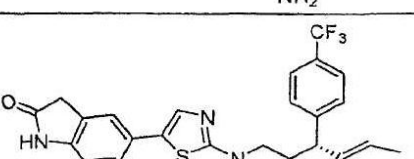
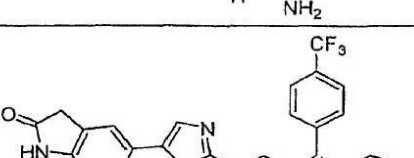
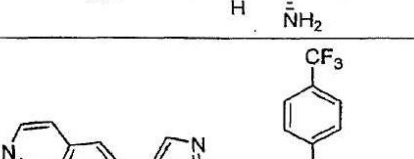
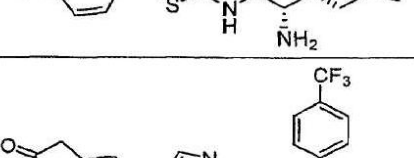
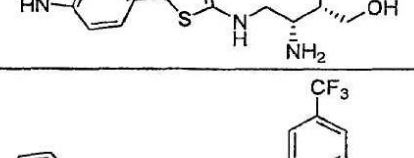
103		+++
104		+++
105		++++
106		+++
107		++
108		++++
109		++++

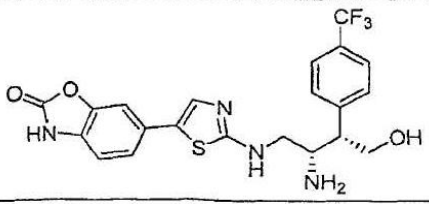
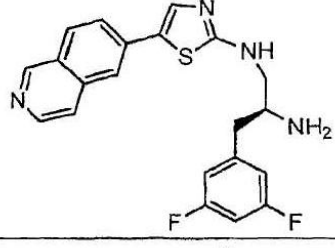

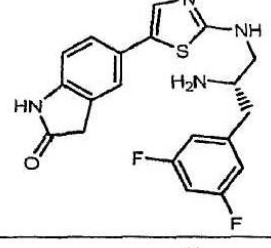
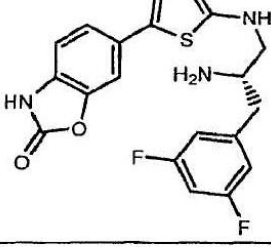
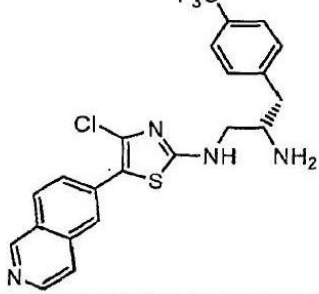
110		++++
111		+++
112		++++
113		+++
114		++++
115		++++
116		+++
117		++++
118		+++
119		++
120		++++

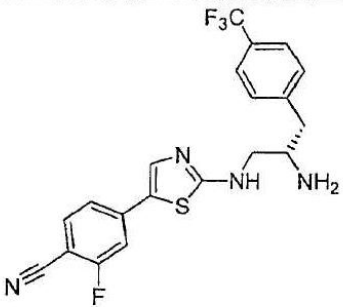
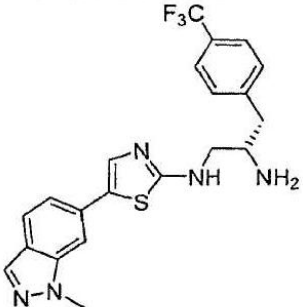

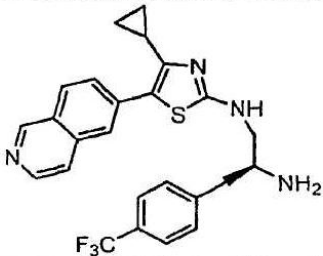

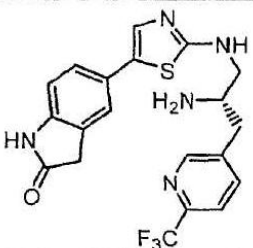
121		++
122		+++
123		++++
124		++++
125		++++
126		+++
127		+++
128		++
129		+++
130		+++
131		+++

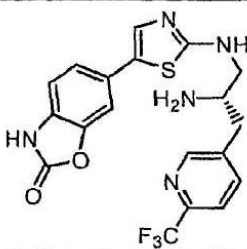
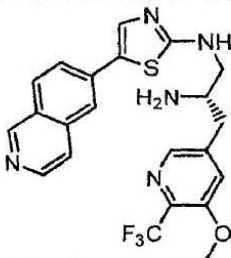


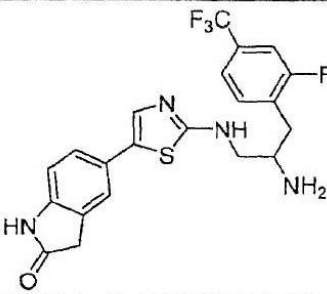
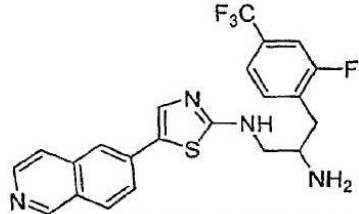
132		++++
133		++
134		+++
135		++
136		++
137		+++
138		++++
139		++++
140		++++
141		++++

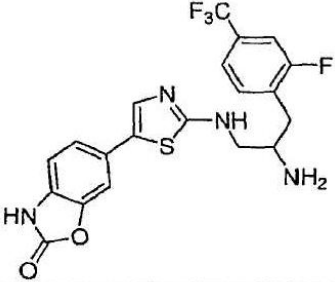
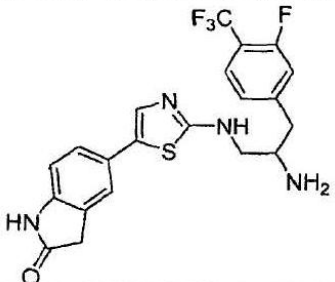
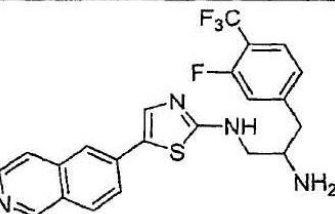
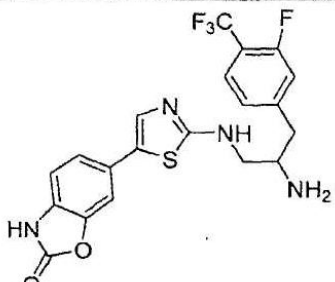
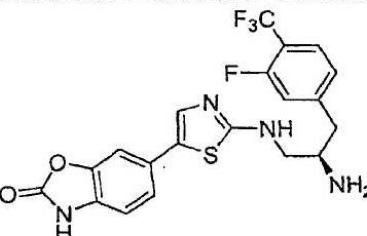
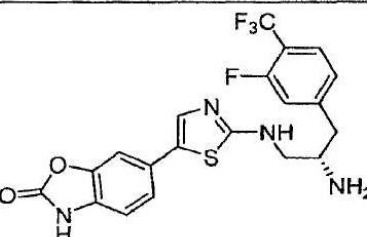
142		+++
143		++++
144		++++
145		++++
146		+++
147		++
148		+++
149		++++
150		++++

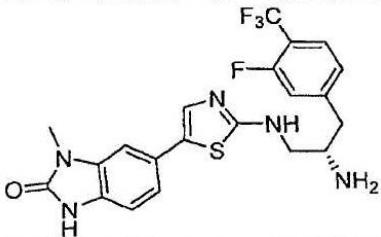
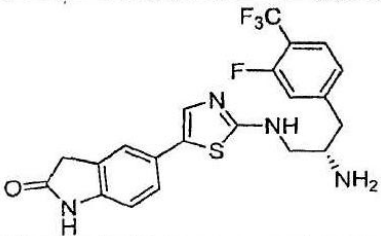
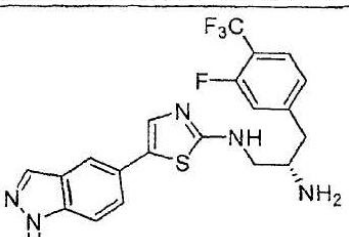
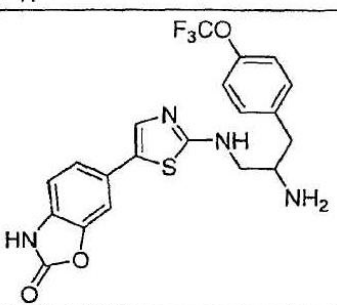
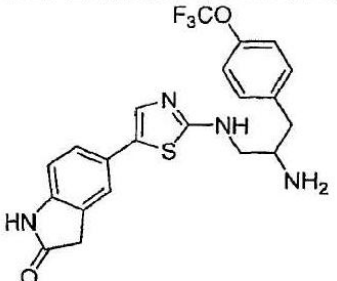
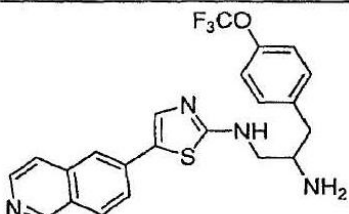
151		++
152		++++
153		++++
154		++++
155		++++
156		+++
157		++++
158		++++
159		++++

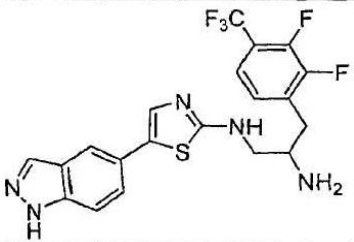
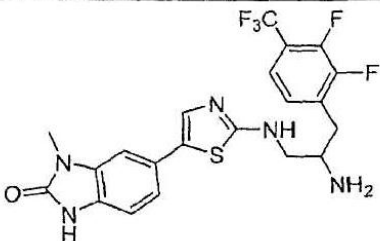
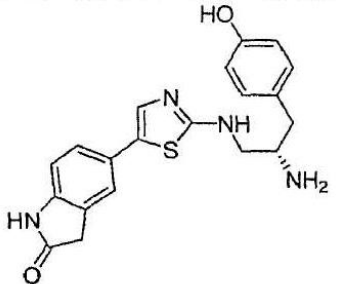
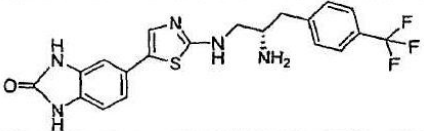
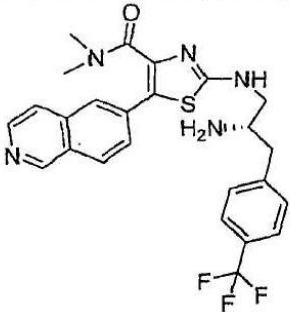
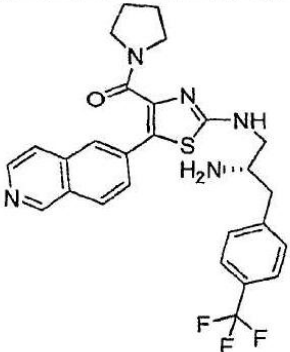
160		++++
161		+++
162		++
163		++
164		+++
165		+++

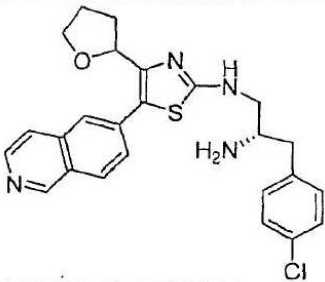
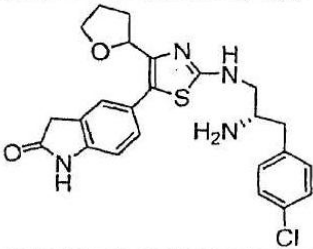
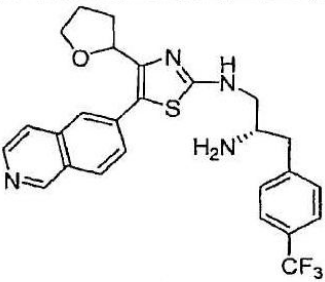
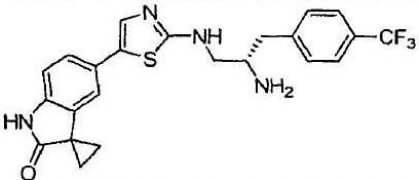
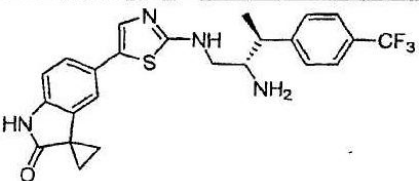
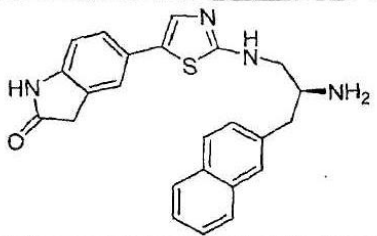
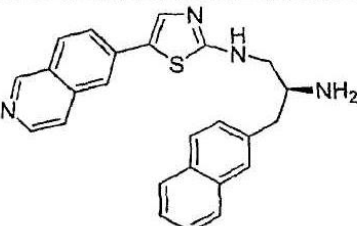
166		+++
167		++
168		+++
169		+++
170		++++
171		++++

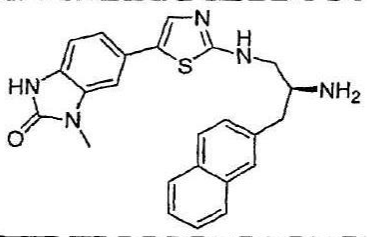
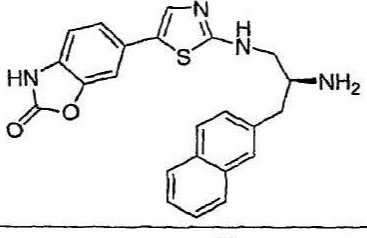
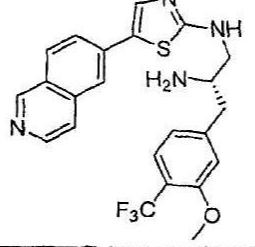
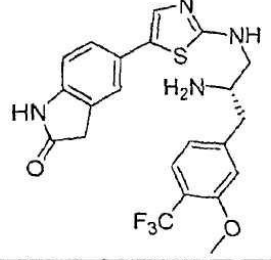
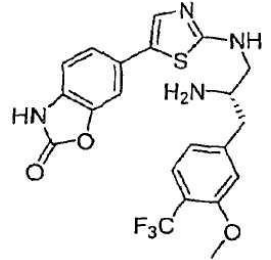
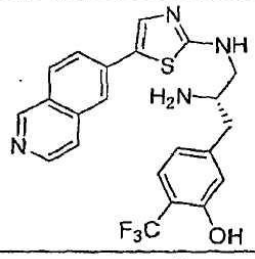
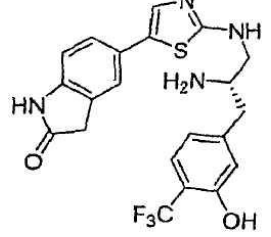
172		++++
173		++++
174		+++
175		++++
176		+++
177		++++

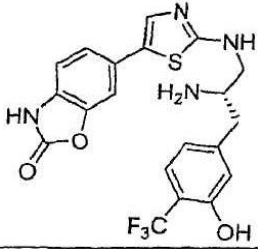
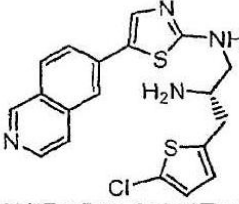
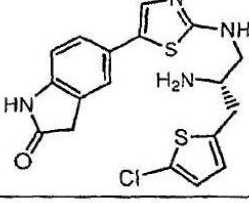
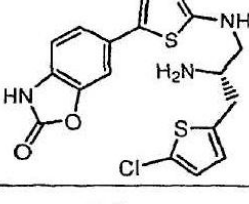
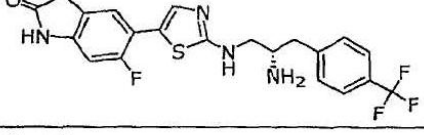
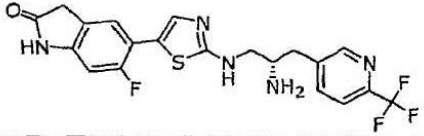
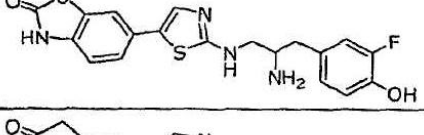
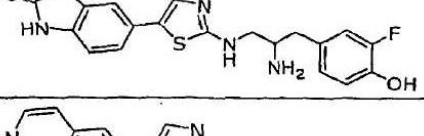
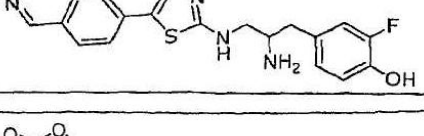
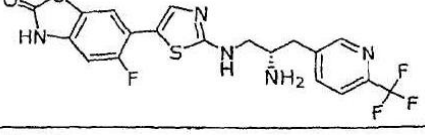
178		++++
179		++++
180		++++
181		++++
182		+++
183		++++

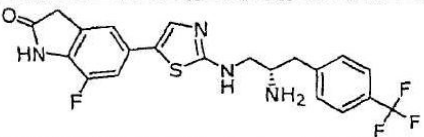
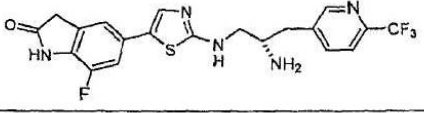
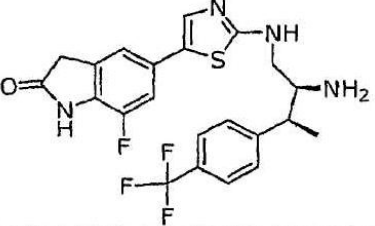
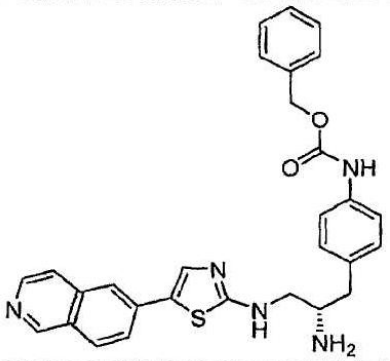
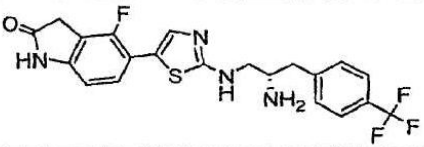
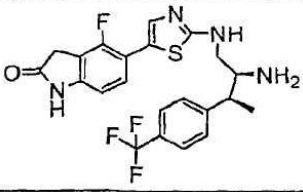
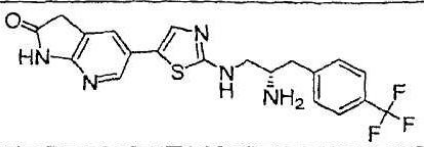
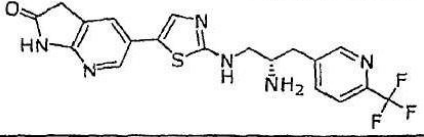
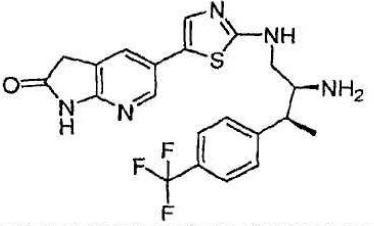
184		++++
185		++++
186		++++
187		+++
188		++++
189		++++

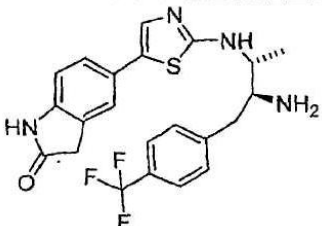
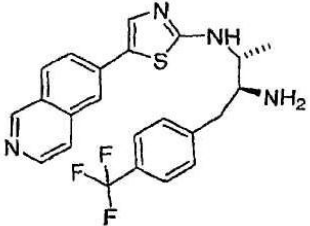
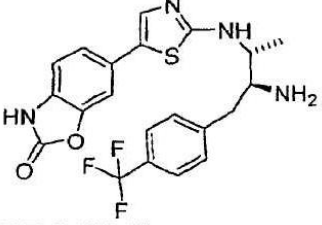
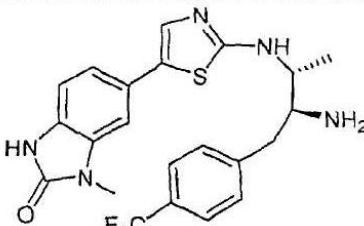
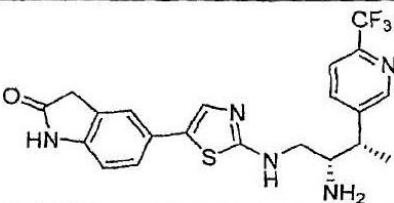
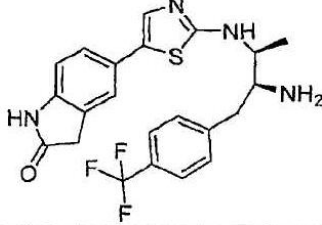
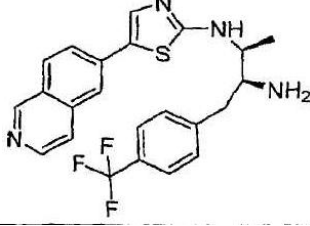
190		++++
191		+++
192		++
193		+++
194		+++
195		++

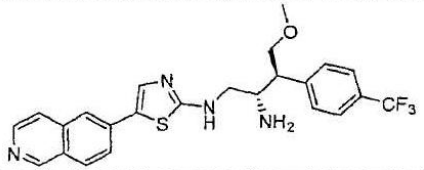
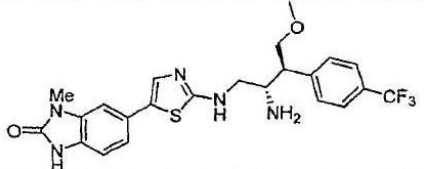
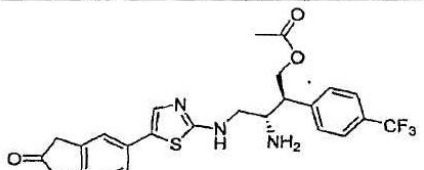
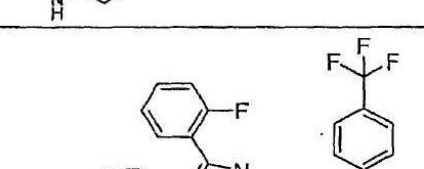
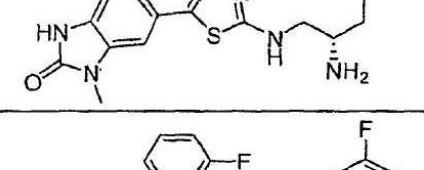
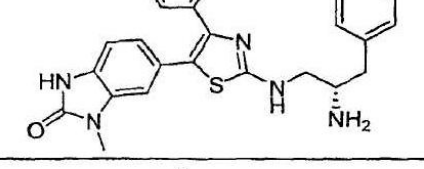
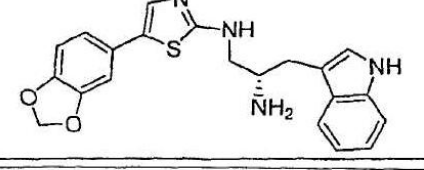
196		+++
197		++
198		++++
199		+++
200		+++
201		+++
202		++++

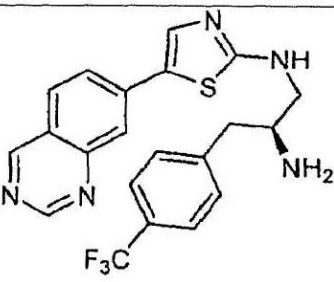
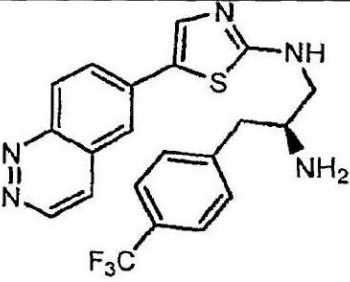
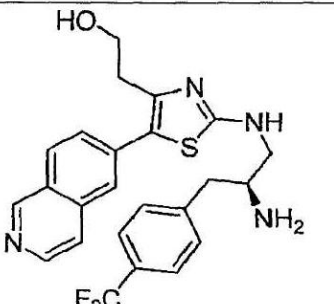
203		+++
204		++++
205		++++
206		++++
207		++++
208		++++
209		+++

210		++++
211		++++
212		+++
213		+++
214		++++
215		+++
216		+++
217		+++
218		++++
219		+++

220		++++
221		++++
222		+++
223		++
224		++++
225		++++
226		++++
227		+++
228		+++

229		++++
230		++++
231		+++
232		+++
233		++++
234		++
235		+++

246		ND
247		ND
248		+++
249		++
250		++
251		++
252		++

253		++++
254		+++
255		+++
<p>^a Якщо стереохімічна властивість не зазначена на атомі вуглецю, зв'язаному з чотирма різними групами, це означає наявність суміші стереоізомерів.</p> <p>^b Діапазони значень величини IC₅₀:</p> <p>+ IC₅₀ > 10 мкМ</p> <p>++ 1 мкМ < IC₅₀ < 10 мкМ</p> <p>+++ 0,05 мкМ < IC₅₀ < 1 мкМ</p> <p>++++ IC₅₀ < 0,05 мкМ</p> <p>^c Величина IC₅₀ для даної сполуки ще не визначена.</p>		

Усі сполуки, представлені в наведеній вище таблиці, а також їхні таутомери, солі, нейтральні форми, сольвати, включаючи гідрати, і стереоізомери є кращими як в індивідуальному порівнянні, так і в порівнянні сукупностей сполук. Кожна із груп у цих сполуках, яка відповідає будь-якій зі змінних у сполуках згідно з формулою I і формулою II, також є кращою.

У поданому вище описі продемонстровані належні і важливі особливості даного винаходу. Цілком зрозуміло, що цей опис не виключає різноманітних модифікацій і варіантів даного винаходу, які можуть бути знайдені фахівцями в даній галузі в рамках його ідеї та об'єму. Розглянуті тут конкретні

варіанти здійснення винаходу, подані лише як приклади і не несуть з собою жодних обмежень для даного винаходу, границі якого визначаються виключно доданою тут Формулою винаходу разом з усіма еквівалентами, на які відповідні пункти Формули винаходу дають право.

Усі цитовані в даному описі публікації включені цим тут в усій їхній повноті і для всіх цілей шляхом посилання так, як би кожна з цих публікацій, і в тому числі патенти і патентні заявки, була визначена окремо та індивідуально як така, що є включеною тут в усій її повноті і для всіх цілей шляхом посилання.