



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103319** (13) **C2**
(51) МПК
A01N 43/42 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

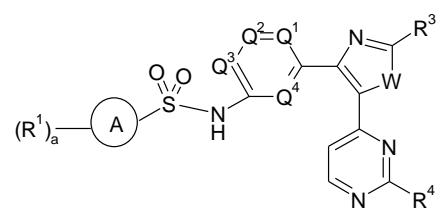
<p>(21) Номер заявки: а 2010 13069</p> <p>(22) Дата подання заявки: 04.05.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/050,744</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.05.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 27.12.2010, Бюл.№ 24</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2013, Бюл.№ 19</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2009/042682, 04.05.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Адамс Джеррі Лерой (US), Дікерсон Скотт Говард (US), Джонсон Неіл В. (US), Кунтц Кевін (US), Петров Кімберлі (US), Ралф Джеффри М. (US), Реаульт Тара Рене (US), Шааф Грегорі (US), Стеллваген Джон (US), Тіан Кінрон (US), Юлін Девід Едвард (US), Вотерсон Алекс Грегорі (US), Вілсон Браян (US), Горнбергер Кейт (US), Ад'ябенг Джордж (US)</p> <p>(73) Власник(и): ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛК, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/084391 A2 (ZENG et al), 26.07.2007 US 6750217 B2 (BARRETT et al), 15.06.2004 TSAI et al., Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity , PNAS, Vol 105, No 8, pp. 3041-3046, 26.02.2008 WO 2008/022286 A2 (DAVID GLADSTONE INST J [US]; UNIV MARYLAND [US]; MUCHOWSKI PAUL J [US]), 21.02.2008</p>
--	--

(54) СПОЛУКИ БЕНЗЕНСУЛЬФОНАМІДТІАЗОЛУ ТА -ОКСАЗОЛУ

(57) Реферат:

Заявлений винахід стосується сполук тіазолсульфонамідів та оксазолсульфонамідів, композицій, що їх містять, а також способів їх отримання та застосування як фармацевтичних агентів.

UA 103319 C2



I

Заявлений винахід стосується сполук бензен-сульфонамід-тіазолу та оксазолу, композицій, що їх містять, а також способів отримання та застосування таких сполук та композицій.

Рецепторні тирозин-кінази те серин/треонін-кінази приймають участь у клітинних шляхах передачі сигналів, що контролюють функцію, поділ, зростання, диференціювання, та загибель (апоптоз) клітин оборотним фосфорилуванням гідроксигруп залишків тирозину або серину та треоніну, відповідно, у білках. У трансдукції сигналу, наприклад, позаклітинні сигнали є трансдукованими активуванням мембранного рецептору, з ампліфікацією та репродукцією, застосовуючи складну хореографію каскадів фосфорилування білку та дефосфорилування білку для запобігання неконтрольованій передачі сигналів. Ці шляхи передачі сигналів є високо регульованими, часто складними та зчепленими шляхами метаболізму кіназ, де кожна кіназа може сама бути регульованою одною або більше іншими кіназами та білковими фосфатазами. Біологічна вагомість цих тонко настроєних систем є такою, що численність проліферативних розладів клітин пов'язані із дефектами в одному або більше різноманітних клітинних шляхів передачі сигналів, опосередкованих тирозин- або серин/треонін-кіназами.

Рецепторні тирозин-кінази (RTK) каталізують фосфорилування певних тирозил-залишків амінокислот у різноманітних білках, у тому числі самих, що керують зростанням, проліферацією та диференціюванням клітин.

Нижче кількох RTK розташовані кілька шляхів передачі сигналів, серед яких є шлях метаболізму Ras-Raf-MEK-ERK-кінази. Зараз зрозуміло, що активування білків Ras GTPаз у відповідь на фактори росту, гормони, цитокіни, тощо стимулює фосфорилування та активування Raf-кіназ. Ці кінази тоді фосфорилують та активують внутрішньоклітинні білкові кінази MEK1 та MEK2, що у свою чергу фосфорилують та активують інші білкові кінази, ERK1 та 2. Цей шлях передачі сигналів, також відомий як шлях метаболізму мітоген-активованої білкової кінази (MAPK) або цитоплазматичний каскад, опосередковує клітинні реакції на сигнали зростання. Завершальною функцією цього є активність зв'язування рецептору на клітинній мембрані з модифікуванням цитоплазматичних або ядерних цілей, що керують проліферацією, диференціюванням та виживанням клітин. Мутації у різноманітних Ras GTPазах та B-Raf-кіназах ідентифіковані і можуть призводити до тривалого та конститутивного активування шляху метаболізму MAPK, і зрештою призводити до посиленого поділу та виживання клітин. Як наслідок цього, ці мутації міцно пов'язані зі створенням, розвитком, та прогресуванням багатьох типів раку людини. Біологічна роль Raf-кінази та особливо роль B-Raf у трансдукції сигналу описано Davies, H., et al., *Nature* (2002) 9:1-6; Garnett, M.J. & Marais, R., *Cancer Cell* (2004) 6:313-319; Zebisch, A. & Troppmair, J., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63:1314-1330; Midgley, R.S. & Kerr, D.J., *Crit. Rev. Onc/Hematol.* (2002) 44:109-120; Smith, R.A., et al., *Curr. Top. Med. Chem.* (2006) 6:1071-1089; та Downward, J., *Nat. Rev. Cancer* (2003) 3:11-22.

Природні мутації B-Raf-кінази, що активують шлях передачі сигналів MAPK, виявлені у великому проценті меланом людини (Davies (2002) вище) та типів раку щитовидної залози (Cohen et al. *J. Nat. Cancer Inst.* (2003) 95(8) 625-627 та Kimura et al. *Cancer Res.* (2003) 63(7) 1454-1457), а також при нижчих, але ще значних частотах у нижченаведеному:

Аденокарцинома Бартта (Garnett et al., *Cancer Cell* (2004) 6 313-319 та Sommerer et al. *Oncogene* 2004) 23(2) 554-558),

карциноми жовчних проток (Zebisch et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63 1314-1330),

рак грудної залози (Davies (2002) вище),

цервікальний рак (Moreno-Bueno et al. *Clin. Cancer Res.* (2006) 12(12) 3865-3866),

холангіокарцинома (Tannapfel et al. *Gut* (2003) 52(5) 706-712),

пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцитоми та епендіноми (Knobbe et al. *Acta Neuropathol. (Berl.)* (2004) 108(6) 467-470, Davies (2002) вище, та Garnett et al., *Cancer Cell* (2004) вище) та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему пухлин походженням не від центральної нервової системи),

рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки (Yuen et al. *Cancer Res.* (2002) 62(22) 6451-6455, Davies (2002) вище та Zebisch et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006),

рак шлунка (Lee et al. *Oncogene* (2003) 22(44) 6942-6945),

карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї (Cohen et al. *J. Nat. Cancer Inst.* (2003) 95(8) 625-627 та Weber et al. *Oncogene* (2003) 22(30) 4757-4759),

гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії (Garnett et al., *Cancer Cell* (2004) вище, особливо гостра лімфобластна лейкемія (Garnett et al., *Cancer Cell* (2004) вище та Gustafsson et al. *Leukemia* (2005) 19(2) 310-312), гостра мієлогенна лейкемія (AML) (Lee et al. *Leukemia* (2004) 18(1) 170-172, та Christiansen et al. *Leukemia* (2005) 19(12) 2232-2240), мієлодиспластичні синдроми (Christiansen et al. *Leukemia* (2005) вище) та chronic мієлогенна лейкемія (Mizuchi et al

Biochem. Biophys. Res. Commun. (2005) 326(3) 645-651); лімфома Ходжкіна (Figl et al. Arch. Dermatol. (2007) 143(4) 495-499), лімфома неХоджкіна (Lee et al. Br. J. Cancer (2003) 89(10) 1958-1960), мегакаріобластна лейкемія (Eychene et al. Oncogene (1995) 10(6) 1159-1165) та полімієлома (Ng et al. Br. J. Haematol. (2003) 123(4) 637-645),

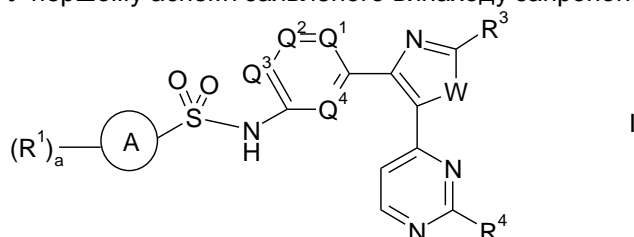
- 5 гепатоклітинна карцинома (Garnett et al., Cancer Cell (2004),
рак легень (Brose et al. Cancer Res. (2002) 62(23) 6997-7000, Cohen et al. J. Nat. Cancer Inst. (2003) вище та Davies (2002) вище), у тому числі дрібноклітинний рак легень (Pardo et al. EMBO J. (2006) 25(13) 3078-3088) та недрібноклітинний рак легень (Davies (2002) вище),
рак яєчника (Russell & McCluggage J. Pathol. (2004) 203(2) 617-619 та Davies (2002) supr), рак
10 ендометрію (Garnett et al., Cancer Cell (2004) вище, та Moreno-Bueno et al. Clin. Cancer Res. (2006) вище),
рак підшлункової залози (Ishimura et al. Cancer Lett. (2003) 199(2) 169-173),
аденома слизової (De Martino et al. J. Endocrinol. Invest. (2007) 30(1) RC1-3),
рак простати (Cho et al. Int. J. Cancer (2006) 119(8) 1858-1862),
15 рак нирок (Nagy et al. Int. J. Cancer (2003) 106(6) 980-981),
саркома (Davies (2002) вище), та
типи раку шкіри (Rodriguez-Viciano et al. Science (2006) 311(5765) 1287-1290 та Davies (2002) вище).

- Надекспресія c-Raf пов'язана із AML (Zebisch et al., Cancer Res. (2006) 66(7) 3401-3408, та
20 Zebisch (Cell. Mol. Life Sci. (2006)) та еритролейкемією (Zebisch et al., Cell. Mol. Life Sci. (2006)).

- На основі ролі, що грає родина кіназ Raf у цих типах раку, та досліджень з рядом
преклінічних та терапевтичних агентів, у тому числі селективно націлюваного на інгібування
активності B-Raf-кінази (King A.J., et al., (2006) Cancer Res. 66:11100-11105), загалом визнано,
що інгібітори одної або більше родин кінази Raf будуть корисними для лікування таких типів
25 раку або іншого стану, асоційованого із Raf-кіназою.

Мутація B-Raf приймає також участь в інших станах, у тому числі кардіо-фацію шкірному
синдромі (Rodriguez-Viciano et al. Science (2006) 311(5765) 1287-1290) та хворобі полікістоз
нирок (Nagao et al. Kidney Int. (2003) 63(2) 427-437).

У першому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I):



30

де:

a = 0, 1, 2 або 3;

кожний R¹ є однаковим або відмінним та є незалежно вибраним з групи: галоген, алкіл,
галогеналкіл, -OR⁶, -CO₂R⁶, -NR⁶R⁷, та -CN;

- 35 Кільце A вибрано з групи: C₃₋₆циклоалкіл, фенол, 5-6-членний гетероцикл та 5-6-членний
гетероарил, вказаний гетероцикл та вказаний гетероарил, кожний, має 1 або 2 гетероатоми,
вибрані з групи: N, O та S;

кожний з Q¹, Q², Q³ та Q⁴ - CH, C-R² або N, де не більше, ніж один з Q¹, Q², Q³ та Q⁴ -N;

- 40 кожний R² є однаковим або відмінним та є незалежно вибраним з групи: галоген, алкіл,
галогеналкіл та -OR⁶;

W вибрано з групи: -O- та -S-;

R³ вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл-, -алкілен-OH, -NR⁶R⁷, -C₃₋₆циклоалкіл,
-алкілен-C(O)-OH, -алкілен-NH₂ та Het;

- 45 де вказаний R³ C₃₋₆циклоалкіл є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що є
однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C₁₋₃алкіл, галогенC₁₋₃
алкіл, OH, O-C₁₋₃алкіл, оксо, S(C₁₋₃алкіл), SO₂, NH₂, N(H)C₁₋₃алкіл та N(C₁₋₃алкіл)₂;

- 50 Het-5-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S та
необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно
вибраними з групи: галоген, C₁₋₃алкіл, галогенC₁₋₃алкіл, O-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілен-O-C₁₋₃алкіл, OH,
C₁₋₃алкілен-OH, оксо, SO₂(C₁₋₃алкіл), C₁₋₃алкілен-SO₂(C₁₋₃алкіл), NH₂, N(H)C₁₋₃алкіл,
N(C₁₋₃алкіл)₂, CN, та -CH₂CN;

R^4 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, алкеніл, $-OR^6$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-R^5-Het$, $-R^5-C(O)-Het$, $-N(H)R^8$, $-N(CH_3)R^8$, та $-R^5-NR^6R^7$; кожний R^5 є однаковим або відмінним та представляє незалежно C_{1-4} алкілен;

кожний R^6 та кожний R^7 є однаковим або відмінним та є незалежно вибраним з групи: H, алкіл, галогеналкіл, $-C(O)$ -алкіл, та $-C(O)$ -циклоалкіл;

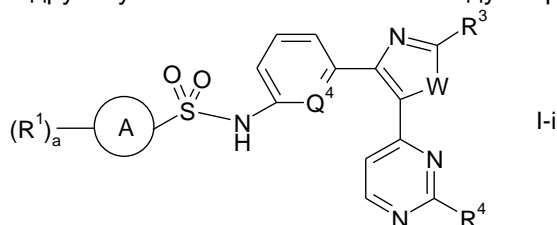
R^8 вибрано з групи: H, алкіл (необов'язково заміщений $-OH$), галогеналкіл, C_{3-6} циклоалкіл, $-R^5-C_{3-6}$ циклоалкіл, Het^2 , $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-O-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$, $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, $-R^5-CN$, та $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$;

де вказаний R^8 C_{3-6} циклоалкіл є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, OH , $O-C_{1-3}$ алкіл, оксо, $S(C_{1-3}$ алкіл), $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл та $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, та $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкіл; та

Het^2 -4-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S та необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 C_{1-3} алкілами або 1 або 2 замісниками, котрі є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, $O-C_{1-3}$ алкіл, C_{1-3} алкілен- $O-C_{1-3}$ алкіл, OH , C_{1-3} алкілен- OH , оксо, $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), C_{1-3} алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл, $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкіл, $C(O)(C_{1-3}$ алкіл), $CO_2(C_{1-4}$ алкіл), CN , та $-CH_2CN$;

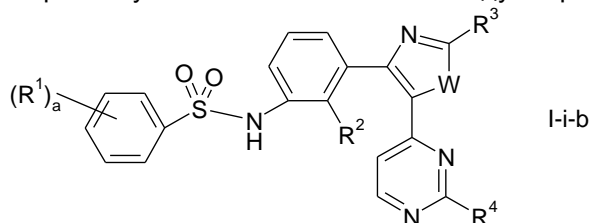
та R^9 та R^{10} є незалежно вибраними з групи: H та алкіл, та їх фармацевтично прийнятні солі.

У другому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I-i)



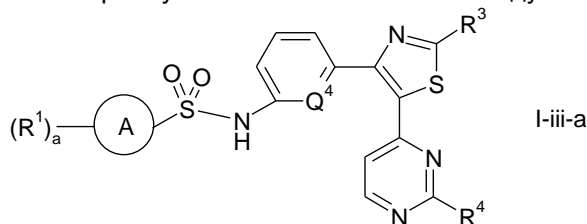
де Q^4 - CH або $C-R^2$ та усі інші змінні визначені вище, та їх фармацевтично прийнятні солі.

У третьому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I-i-b)



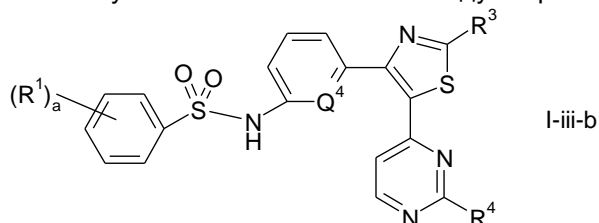
де усі змінні визначені вище, та їх фармацевтично прийнятні солі.

У четвертому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I-iii-a)



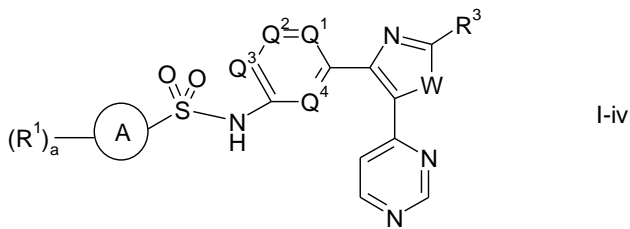
де Q^4 - CH або $C-R^2$ та усі інші змінні визначені вище, та їх фармацевтично прийнятні солі.

У п'ятому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I-iii-b)

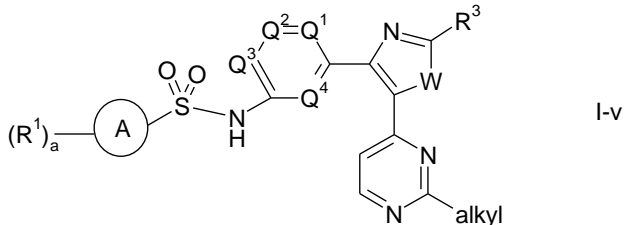


де Q^4 - CH або $C-R^2$ та усі інші змінні визначені вище, та їх фармацевтично прийнятні солі.

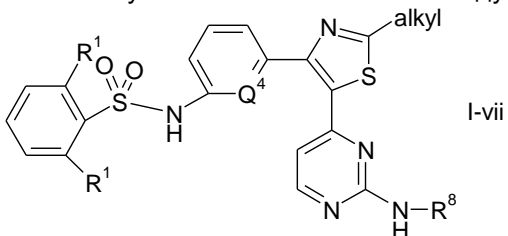
У шостому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I-iv):



де Q^4 – CH або $C-R^2$ та усі інші змінні визначені вище, та їх фармацевтично прийнятні солі. У цьому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I-v):

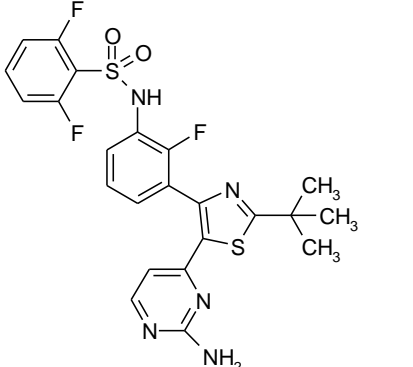
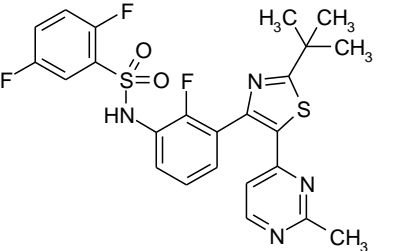
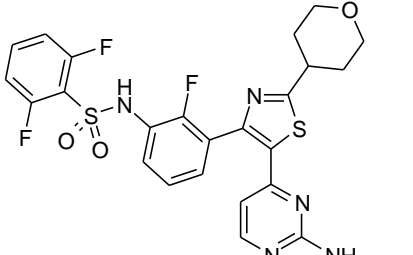


5 де Q^4 – CH або C-R² та усі інші змінні визначені вище, та їх фармацевтично прийнятні солі. У восьмому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I-vii):



де Q^4 – CH або $C-R^2$, та усі змінні визначені вище, та їх фармацевтично прийнятні солі. У дев'ятому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуку, вибрану з групи:

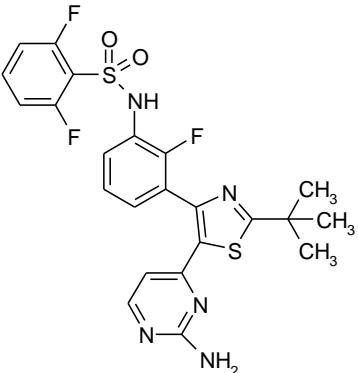
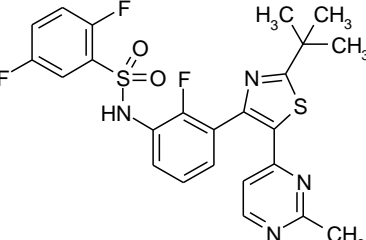
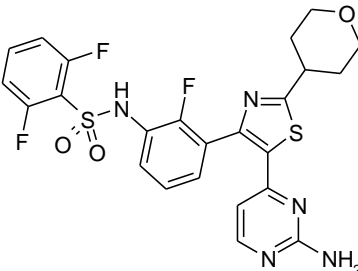
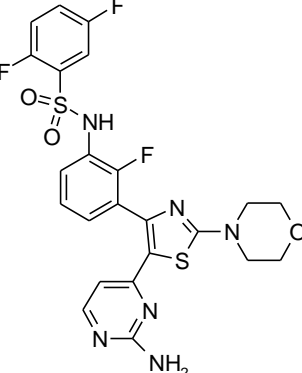
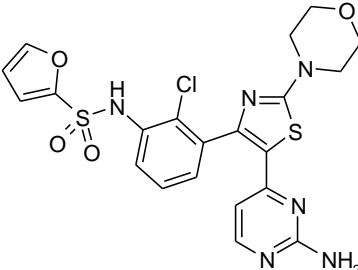
10

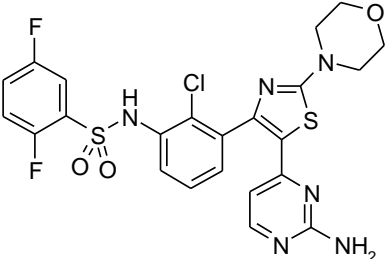
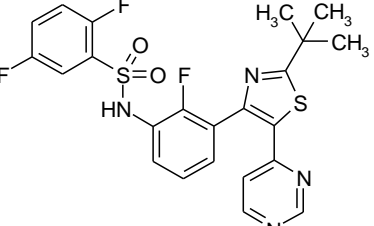
<p>N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід,</p>	
<p>N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід,</p>	
<p>N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід,</p>	

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід,	
N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід,	
N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід, та	
N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід	
N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід	
N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід	

та її фармацевтично прийнятні солі.

А більш конкретно, запропоновано сполуку, вибрану з групи:

<p>N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід,</p>	
<p>N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід,</p>	
<p>N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід,</p>	
<p>N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід,</p>	
<p>N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід,</p>	

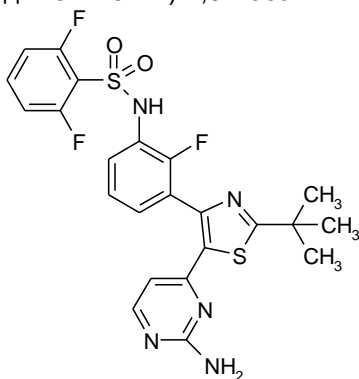
N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід, та	
N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід	

та її фармацевтично прийнятні солі.

У десятому аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуку, вибрану з групи:

- 5 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;
 N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;
 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;
 10 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;
 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;
 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та
 15 N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід.

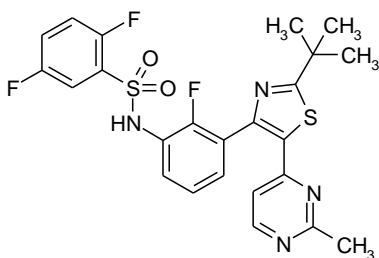
У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



20

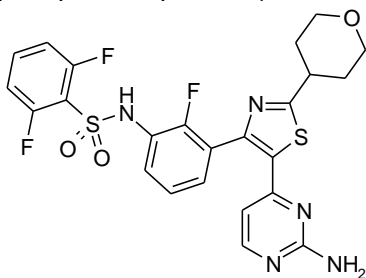
та його фармацевтично прийнятні солі. Особливо вільну основу сполуки.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



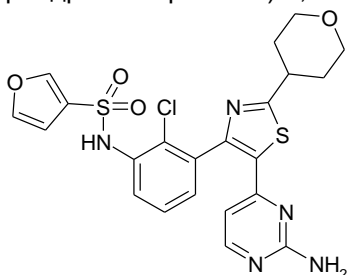
та його фармацевтично прийнятні солі. Особливо вільну основу сполуки.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



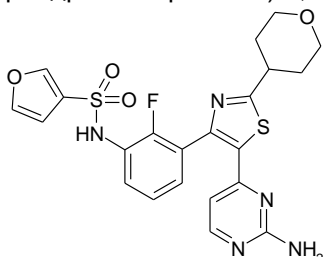
5 та його фармацевтично прийнятні солі. Особливо вільну основу сполуки.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід



10 та його фармацевтично прийнятні солі. Особливо вільну основу сполуки.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



та його фармацевтично прийнятні солі. Особливо вільну основу сполуки.

15 У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль цього. В одному втіленні, фармацевтична композиція крім того містить одне або більше з фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачі або наповнювачі. В одному аспекті, заявлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить будь-що з групи:

20 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; або

25 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

або фармацевтично прийнятну сіль цього. Особливо вільну основу будь-чого з вищезгаданих сполук.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування чутливої неоплазми у ссавця при потребі цього, що полягає у застосуванні до ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) (охоплюючи будь-яку окрему підродову формулу, описану тут), або фармацевтично прийнятну сіль цього. Чутливі неоплазми охоплюють, наприклад, вибране з групи: аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендіноми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкої та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкої, гостра мієлогенна лейкої (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкої, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкої, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування, вибраного з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, або рак щитовидної залози, у ссавця, особливо людини, при потребі цього, що полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування чутливої неоплазми у ссавця, особливо людини, при потребі цього, що полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості сполуки, вибраної з групи:

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід, та її фармацевтично прийнятні солі,

та особливо вибрані з групи: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

його фармацевтично прийнятні солі. Особливо вільну основу будь-якої сполуки.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування, вибраного з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, або рак щитовидної залози, у ссавця, особливо людини, при потребі цього, що полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості вибраного з групи:

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; або

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

або фармацевтично прийнятної солі цього. Особливо вільну основу будь-якої сполуки.

У ще одному аспекті запропоновано спосіб лікування вибраного з групи: холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома або рак щитовидної залози у людини, при потребі цього, що полягає у застосуванні до людини, терапевтично ефективної кількості вибраного з групи:

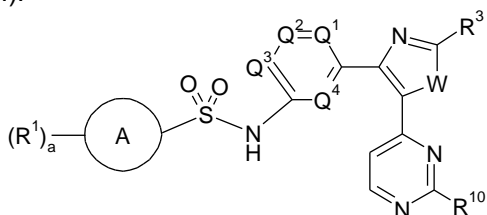
N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; або

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

або фармацевтично прийнятної солі цього. Особливо вільну основу будь-якої сполуки.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Спосіб полягає у реакції сполуки формули (VIII):



VIII

де R^{10} - галоген або тіометил;

з вибраним з групи:

i) молекулярний гідроген, або

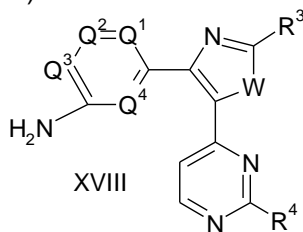
ii) алкіл-метал-реагент або алкеніл-метал-реагент, або

iii) спирт, або

iv) сполука формули (IX): $N(R^a)-R^8$, де R^a - H або CH_3 та R^8 визначено вище;

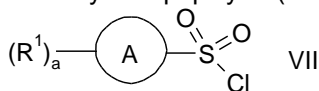
для отримання сполуки формули (I).

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Спосіб полягає у реакції сполуки формули (XVIII):



XVIII

зі сполукою формули (VII):



VII

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I), (охоплюючи будь-яку окрему підродову формулу, описану тут), або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування у терапії.

У ще одному аспекті запропоновано сполуку формули (I) (охоплюючи будь-яку окрему підродову формулу, описану тут), або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування у лікуванні вибраного з групи: чутлива неоплазма (наприклад, аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендіноми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкомії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкомія, гостра мієлогенна лейкомія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкомія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкомія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози) у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті запропоновано сполуку формули (I) (охоплюючи будь-яку окрему підродову формулу, описану тут), або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування у лікуванні вибраного з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, або рак щитовидної залози, у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті запропоновано сполуку, вибрану з групи:

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід; та

її фармацевтично прийнятні солі (особливо вільну основу)

для застосування у лікуванні вибраного з групи: чутлива неоплазма (наприклад, аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендіноми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкомії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкомія, гостра мієлогенна лейкомія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкомія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкомія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози) у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті запропоновано

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

5 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

10 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; або

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід;

15 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід;

або фармацевтично прийнятну сіль цього (особливо вільну основу будь-якої сполуки) для застосування у лікуванні вибраного з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, або рак щитовидної залози, у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) (охоплюючи будь-яку окрему підродову формулу, описану тут), або її фармацевтично прийнятної солі, для отримання медикаменту для застосування у лікуванні вибраного з групи: чутлива неоплазма (наприклад, аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендіноми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози) у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) (охоплюючи будь-яку окрему підродову формулу, описану тут), або її фармацевтично прийнятної солі, для отримання медикаменту для застосування у лікуванні вибраного з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, або рак щитовидної залози, у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки, вибраної з групи:

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

50 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

55 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід; та

5 її фармацевтично прийнятної солі (особливо вільної основи)

для отримання медикаменту для лікування вибраного з групи: чутлива неоплазма (наприклад, аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатобластна гліобластома) та епендімоми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та

20 типи раку щитовидної залози) у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки, вибраної з групи:

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

25 N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

35 N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід; та

40 її фармацевтично прийнятної солі (особливо вільної основи)

для отримання медикаменту для лікування вибраного з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, або рак щитовидної залози, у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

45 У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) (охоплюючи будь-яку окрему підродову формулу, описану тут), або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування у лікуванні вибраного з групи: чутлива неоплазма (наприклад, аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатобластна гліобластома) та епендімоми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози;

аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози) у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) (охоплюючи будь-яку окрему підродову формулу, описану тут), або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування у лікуванні вибраного з групи: рак грудної залози, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, або рак щитовидної залози, у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку, вибрану з групи:

10 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

15 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

20 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

25 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід; та

її фармацевтично прийнятні солі (особливо вільну основу)

для застосування у лікуванні вибраного з групи: чутлива неоплазма (наприклад, аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендіноми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози) у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку, вибрану з групи:

45 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

50 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

55 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід; та

її фармацевтично прийнятні солі (особливо вільну основу)

для застосування у лікуванні вибраного з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, або рак щитовидної залози, у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього.

Ці та інші аспекти винаходу описані крім того у детальному описі та нижченаведених прикладах.

Фіг. 1 є рентгенодифрактограмою порошку індивідуальної твердої форми N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід. Картина рентгенодифракції є у термінах кутів 2 тета та є отриманою на дифрактометрі PANalytical з нікелевим фільтром променів дифракції, застосовуючи для випромінювання міді K α X γ , способами, описаними тут.

Фіг. 2 є термограмою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК) індивідуальної твердої форми N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід. ДСК проводили на приладі TA Q100 при швидкості нагрівання 10°C за хвилину, застосовуючи розмір зразків приблизно 0,4-1,5 мг, способами, описаними тут.

Фіг. 3 є рентгенодифрактограмою порошку індивідуальної твердої форми N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід. Картина рентгенодифракції є у термінах кутів 2 тета та є отриманою на дифрактометрі PANalytical з нікелевим фільтром променів дифракції, застосовуючи для випромінювання міді K α X γ , способами, описаними тут.

Фіг. 4 є термограмою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК) індивідуальної твердої форми N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід. ДСК проводили на приладі TA Q100 при швидкості нагрівання 10°C за хвилину, застосовуючи розмір зразків приблизно 0,4-1,5 мг, способами, описаними тут.

Фіг. 5 є рентгенодифрактограмою порошку індивідуальної твердої форми N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід. Картина рентгенодифракції є у термінах кутів 2 тета і є отриманою на дифрактометрі PANalytical з нікелевим фільтром променів дифракції, застосовуючи для випромінювання міді K α X γ , способами, описаними тут.

Фіг. 6 є термограмою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК) індивідуальної твердої форми N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід. ДСК проводили на приладі TA Q100 при швидкості нагрівання 10°C за хвилину, застосовуючи розмір зразків приблизно 0,4-1,5 мг, способами, описаними тут.

Як застосовувано тут, термін "родина кіназ Raf" стосується Raf-кіназ, у тому числі A-Raf, B-Raf та c-Raf (також відомої як Raf-1). Якщо не визначене інше, термін стосується їх природних варіацій та мутантів.

Як застосовувано тут, "сполука формули (I)" означає будь-яку сполуку, що має структурну формулу (I), що визначено змінними, можливі сольвати, у тому числі гідрати, та аморфні та кристалічні форми, у тому числі одну або більше поліморфних форм та їх суміші. У випадку сполук формули (I), що мають один або більше хіральних центрів, сполуки можуть бути у формі рацемічної суміші, або одного або більше ізомерно збагачених або чистих стереоізомерів, у тому числі їх енантіомерів та діастереомерів. У таких втіленнях, "сполука формули (I)" охоплює рацемічну форму, а також збагачені або чисті енантіомери та діастереомери. Енантіомерно збагачені або чисті сполуки позначені, застосовуючи звичайну номенклатуру, у тому числі позначення +, -, R, S, d, l, D та L, згідно з домінуючим ізомером. Коли сполука винаходу містить алкеніл або алкенілен, цис (E) та транс (Z) ізомери також можливі. У таких втіленнях, "сполука формули (I)" охоплює стереоізомери сполуки винаходу, що визначають, застосовуючи звичайну цис/транс номенклатуру. Також зрозуміло, що сполуки формули (I) можуть існувати у таутомерних формах.

Як застосовувано тут, "сполука винаходу" означає сполуку формули (I) (яку визначено вище) як вільну основу або як фармацевтично прийнятну сіль. Сполука може бути у будь-якій формі, у тому числі аморфній або кристалічній формі, особливий поліморфній формі, як сольвати, у тому числі гідрати (наприклад, моно-, ді- та гемі- гідрати), та суміші різноманітних форм.

Інтермедіати можуть також бути солями. Таким чином, стосовно інтермедіатів "сполука формули" означає сполуку, що має таку структурну формулу, або її фармацевтично прийнятну сіль.

Термін "алкіл", як застосовувано тут, стосується нерозгалужених або розгалужених вуглеводневих ланцюгів, що мають від 1 до 8 атоми карбону, якщо не визначене інше. Приклади "алкілу" як застосовувано тут, охоплюють, але без обмеження, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, н-пентил, вторбутил, ізобутил, та трет-бутил. Термін "алкіл" та його варіації (тобто, "C₁₋₄алкіл") призначено для незалежного описання кожного члену класу. Подібним чином, термін "алкілен" стосується нерозгалужених або розгалужених двовалентних вуглеводневих ланцюгів, що містять від 1 до 8 атоми карбону, якщо не визначене інше. Приклади "алкілену" як застосовувано тут, охоплюють, але без обмеження, метилен, етилен, пропілен, бутилен, та ізобутилен. Термін "алкілен" та його варіації (тобто, "C₁₋₃алкілен") призначено для незалежного описання кожного члену класу.

Як застосовувано тут, термін "алкеніл" стосується нерозгалужених або розгалужених вуглеводневих ланцюгів, що мають від 2 до 8 атоми карбону, якщо не визначене інше, та принаймні 1-3 подвійних зв'язків карбон-карбон. Приклади "алкенілу" як застосовувано тут, охоплюють, але без обмеження етеніл та пропеніл. Термін "алкеніл" та його варіації (тобто, "C₂₋₄алкеніл") призначено для незалежного описання кожного члену класу.

Як застосовувано тут, термін "циклоалкіл" стосується насиченого моноциклічного карбоциклічного кільця, що має від 3 до 8 атоми карбону, якщо не визначене інше. "Циклоалкіл" охоплює, як приклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил. Кращі циклоалкіли охоплюють заміщений та незаміщений C₃₋₆циклоалкіл. Термін "циклоалкіл" та його варіації (тобто, "C₃₋₆циклоалкіл") призначено для незалежного описання кожного члену класу.

Терміни "галоген" стосуються флуор, хлор, бром та йод. В окремих втіленнях, "галоген" стосується флуору та хлору.

Як застосовувано тут, "галогеналкіл" стосується алкілу, як визначено вище, заміщеного одним або більше атоми галогену, як-то флуор, хлор, бром або йод. Де галогеналкіл має менше, ніж 8 атоми карбону, число атомів карбону у груп визначають як, наприклад,

"галогенC₁₋₃алкіл", що свідчить, що галогеналкіл має 1, 2 або 3 атоми карбону. Приклади галогеналкілу, як застосовувано тут, охоплюють, але без обмеження флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, флуоретил, трифлуоретил, тощо. Термін "галогеналкіл" та його варіації (тобто, "галогенC₁₋₃алкіл") призначено для незалежного описання кожного члену класу.

Термін "оксо", як застосовувано тут, стосується групи =O, приєднаної безпосередньо до атому карбону вуглеводневого кільця (як-то циклоалкіл або циклоалкеніл) або C, N або S-гетероциклічного або гетероарилового кільця з утворенням оксидів, N-оксидів, сульфонів та сульфоксидів.

Як застосовувано тут, терміни "гетероцикл" та "гетероциклічний" стосуються моноциклічних насичених або ненасичених неароматичних груп, що мають від 4 до 6 членів (якщо не визначене інше), а у тому числі 1, 2, або 3 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, якщо не визначене інше. В усіх втіленнях, де гетероцикл містить 2 або більше гетероатомів, гетероатоми можуть бути однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: N, O та S. В усіх втіленнях, де сполука формули (I) містить дві або більше гетероциклічні групи, гетероциклічні групи можуть бути однаковими або відмінними та є незалежно вибраними. Приклади окремих гетероциклічних груп охоплюють, але без обмеження тетрагідрофуран, дигідропіран, тетрагідропіран, піран, тіетан, 1,4-діоксан, 1,3-діоксан, 1,3-діоксалан, піперидин, піперазин, піролідин, морфолін, тіоморфолін, тіазолідин, оксазолідин, тетрагідротіопіран, тетрагідротіофен тощо. Термін "гетероцикл" та його варіації (тобто, "N-гетероцикл") призначено для незалежного описання кожного члену класу.

Як застосовувано тут, термін "N-гетероцикл" стосується моноциклічних насичених або ненасичених неароматичних груп, що мають від 4 до 6 членів, у тому числі принаймні один N та необов'язково 1 або 2 додаткові гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, якщо не визначене інше. "Додатковий гетероатом" означає 1 або 2 гетероатоми на додаток до N у N-гетероциклічному кільці. В усіх втіленнях, де гетероцикл містить 1 або більше додаткових гетероатомів, гетероатоми можуть бути однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: N, O та S. N-гетероцикли охоплюють групи, зв'язані через N N-гетероцикла та групи, зв'язані через C або S N-гетероцикла. В усіх втіленнях, де сполука формули (I) містить дві або більше N-гетероциклічні групи, N-гетероциклічні групи можуть бути однаковими або відмінними

та є незалежно вибраними. Приклади N-гетероциклів охоплюють піперидин, піперазин, піролідин, морфолін, тіоморфолін тощо.

Як застосовувано тут, термін "гетероарил" стосується ароматичних, моноциклічних груп, що мають 5 або 6 членів (якщо не визначене інше), у тому числі 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, якщо не визначене інше. В усіх втіленнях, де гетероарил охоплює 2 або більше гетероатомів, гетероатоми можуть бути однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: N, O та S. В усіх втіленнях, де сполука формули (I) містить дві або більше гетероарили, гетероарили можуть бути однаковими або відмінними та є незалежно вибраними. Приклади гетероарилів охоплюють, але без обмеження фуран, тіофен, пірол, імідазол, піразол, триазол, тетразол, тіазол, оксазол, ізоксазол, оксадіазол, тіадіазол, ізотіазол, піридин, піридазин, піразин, піримідин, та триазин. Термін "гетероарил" та його варіації (тобто, "N-гетероарил") призначено для незалежного описання кожного члену класу.

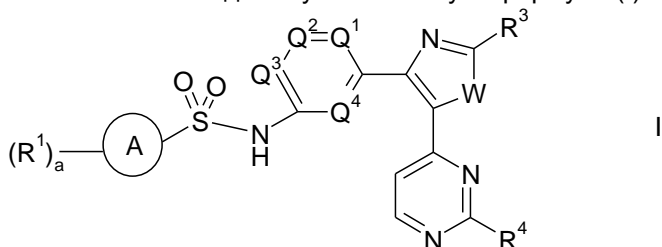
Як застосовувано тут, термін "N-гетероарил" стосується ароматичних, моноциклічних груп, що мають 5 або 6 членів (якщо не визначене інше), у тому числі принаймні один N та необов'язково 1 або 2 додатков гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, якщо не визначене інше. "Додаткові гетероатоми" означають 1 або 2 гетероатоми на додаток до N у N-гетероарилі. В усіх втіленнях, де гетероарил охоплює 1 або більше додаткових гетероатомів, гетероатоми можуть бути однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: N, O та S. N-гетероарили охоплюють групи, зв'язані через N N-гетероарилу та групи, зв'язані через C або S N-гетероарилу. В усіх втіленнях, де сполука формули (I) містить два або більше N-гетероарили, N-гетероарили можуть бути однаковими або відмінними та є незалежно вибраними. Приклади N-гетероарилів охоплюють пірол, імідазол, піразол, тіазол, ізоксазол, піридин, піридазин, піразин, піримідин та триазин.

Як застосовувано тут, термін "члени" (та його варіанти, наприклад, "членний") у контексті гетероциклів та гетероарилів стосується загального числа кільцевих атомів, у тому числі карбону та гетероатомів N, O та/або S. Таким чином, прикладом 6-членного гетероциклічного кільця є піперидин та прикладом 6-членного гетероарильного кільця є піридин.

Як застосовувано тут, термін "необов'язково заміщений" означає незаміщені групи або кільця (наприклад, циклоалкіл, гетероцикл, та гетероарил кільця) та кільця, заміщені одним або більше замісниками.

В описі перелік альтернатив, як-то запропонованих вище та нижче, призначено для описання кожного виду індивідуально, а також підгруп одно або більше видів у переліку альтернатив.

Заявлений винахід стосується сполуки формули (I):



де:

a = 0, 1, 2 або 3;

кожний R¹ є однаковим або відмінним та є незалежно вибраним з групи: галоген, алкіл, галогеналкіл, -OR⁶, -CO₂R⁶, -NR⁶R⁷, та -CN;

Кільце A вибрано з групи: C₃₋₆циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероцикл та 5-6-членний гетероарил, вказаний гетероцикл та вказаний гетероарил, кожний, має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S;

кожне з Q¹, Q², Q³ та Q⁴ - CH, C-R² або N, де не більше, ніж одне з Q¹, Q², Q³ та Q⁴-N;

кожний R² є однаковим або відмінним та є незалежно вибраним з групи: галоген, алкіл, галогеналкіл та -OR⁶;

W вибрано з групи: -O- та -S-;

R³ вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл-, -алкілен-OH, -NR⁶R⁷, -C₃₋₆циклоалкіл, -алкілен-C(O)-OH, -алкілен-NH₂, та Het;

де вказаний R³ C₃₋₆циклоалкіл є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C₁₋₃алкіл, галогенC₁₋₃алкіл, OH, O-C₁₋₃алкіл, оксо, S(C₁₋₃алкіл), SO₂, NH₂, N(H)C₁₋₃алкіл та N(C₁₋₃алкіл)₂;

Het-5-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S та необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно

вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, $O-C_{1-3}$ алкіл, C_{1-3} алкілен- $O-C_{1-3}$ алкіл, OH , C_{1-3} алкілен- OH , оксо, $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), C_{1-3} алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл, $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, CN , та $-CH_2CN$;

R^4 вибрано з групи: H , алкіл, галогеналкіл, алкеніл, $-OR^6$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-R^5-Net$, $-R^5-C(O)-Net$, $-N(H)R^8$, $-N(CH_3)R^8$, та $-R^5-NR^6R^7$; кожний R^5 є однаковим або відмінним та представляє незалежно C_{1-4} алкілен;

кожний R^6 та кожний R^7 є однаковим або відмінним та є незалежно вибраним з групи: H , алкіл, галогеналкіл, $-C(O)$ -алкіл, та $-C(O)$ -циклоалкіл;

R^8 вибрано з групи: H , алкіл (необов'язково заміщений $-OH$), галогеналкіл, C_{3-6} циклоалкіл, $-R^5-C_{3-6}$ циклоалкіл, Net^2 , $-R^5-Net^2$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-O-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$, $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, $-R^5-CN$, та $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$;

де вказаний R^8 C_{3-6} циклоалкіл є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл,

галоген C_{1-3} алкіл, OH , $O-C_{1-3}$ алкіл, оксо, $S(C_{1-3}$ алкіл), $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл та $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, та $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкіл; та

Net^2 -4-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N , O та S та необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 C_{1-3} алкілами або 1 або 2 замісниками, котрі є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл,

галоген C_{1-3} алкіл, $O-C_{1-3}$ алкіл, C_{1-3} алкілен- $O-C_{1-3}$ алкіл, OH , C_{1-3} алкілен- OH , оксо, $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), C_{1-3} алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл, $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$,

$N(H)SO_2C_{1-3}$ алкіл, $C(O)(C_{1-3}$ алкіл), $CO_2(C_{1-4}$ алкіл), CN , та $-CH_2CN$;

та R^9 та R^{10} є незалежно вибраними з групи: H та алкіл,

та її фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки винаходу описані звичайними змінними і представляють ряд можливих замісників або груп. Спеціалісту ясно, що групи, як-то $-N(H)CH_2F$, $-N(H)CH_2NH_2$, $-OCH_2NH_2$, тощо, утворюють потенційно нестабільні ацеталі, амінали або іони імінію. Безперечно, що в заявленому винаході, зрозуміло, можливі подібні варіанти втілення, але їх слід уникати.

У конкретному втіленні визначені сполуки винаходу, де $a = 0$, 1 або 2. У ще одному конкретному втіленні $a = 1$ або 2. В одному конкретному втіленні $a = 1$. У ще одному конкретному втіленні $a = 2$. У цих втіленнях, де Кільце A - феніл, визначені окремі втілення, де $a = 1$ або 2, більш особливо 2. У втіленнях, де Кільце A - 5-6-членний гетероцикл або гетероарил, визначені окремі втілення, де $a = 0$ або 1, більш особливо 0. У цих втіленнях, де Кільце A - циклоалкіл, визначені окремі втілення, де $a = 0$.

У цих втіленнях сполук винаходу, де $a = 1$, 2 або 3, кожний R^1 може бути зв'язаним з Кільцем A через будь-який придатний карбон або гетероатом Кільця A (наприклад, N -метил, N -оксиди або сульфоні). У певних втіленнях, де $a = 1$, 2 або 3, кожний R^1 є однаковим або відмінним та є незалежно вибраним з групи: галоген (особливо F або Cl), алкіл, галогеналкіл та $-OR^6$, або будь-яка їх підгрупа. У цих втіленнях, де R^1 - $-OR^6$, де R^6 - H , зрозуміло, що коли Кільце A є гетероцикл або гетероарил, сполуки винаходу охоплюють таутомерну форму, де гетероцикл або гетероарильне Кільце A заміщено оксо. Особливі приклади R^1 охоплюють, але без обмеження F , Cl , Br , CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 , OCF_3 , OCH_2CH_3 , та $OCH_2CH_2CH_3$. В одному конкретному втіленні кожний R^1 є однаковим або відмінним та є незалежно вибраним з групи: F , Cl , C_{1-3} алкіл, CF_3 , та OC_{1-3} алкіл, або будь-яка їх підгрупа. В одному конкретному втіленні кожний R^1 є однаковим або відмінним та представляє незалежно F , Cl , CH_3 , CF_3 , або OCH_3 , або будь-яку їх підгрупу. В одному кращому втіленні кожний R^1 є однаковим або відмінним та представляє незалежно F , Cl , або CH_3 , або будь-яку їх підгрупу. В одному конкретному кращому втіленні кожний R^1 є однаковим або відмінним та представляє незалежно F або Cl . В одному конкретному кращому втіленні кожний R^1 F . В одному кращому втіленні $a = 1$ та R^1F . У ще одному кращому втіленні $a = 2$, а обидва R^1F .

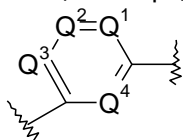
A

у формулі (I) позначено тут як "Кільце A ". Кільце A вибрано з групи: C_{3-6} циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N , O та S , та 5-6-членний гетероарил, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N , O та S , або будь-яка їх підгрупа. Кільце A може бути зв'язаним з сульфонілом через будь-який придатний карбон або гетероатом Кільця A . В одному втіленні Кільце A вибрано з групи: феніл, 5-6-членний гетероцикл та 5-6-членний гетероарил, або будь-яка їх підгрупа. В одному конкретному втіленні Кільце A - феніл або 5-6-членний гетероарил, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N , O та S . В одному втіленні Кільце A - феніл або 5-6-членний N -гетероарил. 5-6-членний N -

гетероарил може не мати або мати 1 додатковий гетероатом, вибраний з групи: N, O та S. В одному кращому втіленні Кільце А - феніл. У ще одному конкретному втіленні Кільце А - 5-6-членний гетероарил, особливо N-гетероарил, що необов'язково має 1 додатковий гетероатом, вибраний з групи: N, O та S. У ще одному кращому втіленні Кільце А - 5-членний гетероарил, особливо 5-членний гетероарил, що має тільки один гетероатом, що вибрано з групи: N, O та S.

Особливі приклади Кільця А охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, феніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піролідиніл, піролініл, піразолідиніл, піразолініл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, фураніл, піраніл, тіофеніл, піроліліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, та піридинизиніл. В одному втіленні Кільце А вибрано з цих особливих груп або будь-якої їх підгрупи. У ще одному конкретному втіленні Кільце А вибрано з групи: циклопропіл, циклогексил, феніл, морфолініл, фураніл, тіофеніл, піроліліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл та піридинизиніл, або будь-якої їх підгрупи.

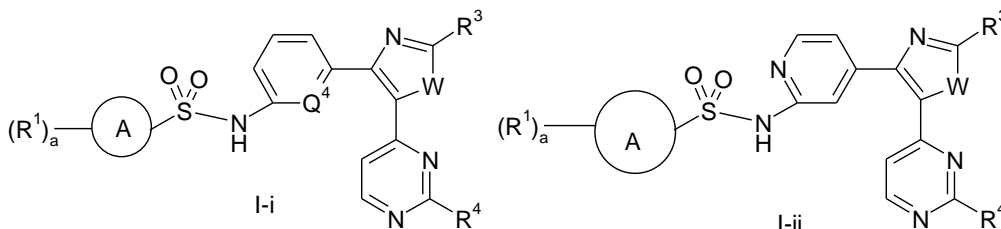
В одному кращому втіленні Кільце А вибрано з групи: феніл, морфолініл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, та піридиніл, або будь-якої їх підгрупи. В одному кращому втіленні Кільце А - феніл, фураніл, тіофеніл, тіазоліл, або піридиніл або будь-яка їх підгрупа. В одному кращому втіленні Кільце А - феніл, фураніл, тіазоліл або піридиніл, або будь-яка їх підгрупа. В одному конкретному кращому втіленні Кільце А - феніл, фураніл або піридиніл. В одному кращому втіленні Кільце А - феніл. У ще одному кращому втіленні Кільце А - фураніл. У ще одному кращому втіленні Кільце А - піридиніл.



Кільцем, визначеним, як є феніл або піридиніл, де коли кільце - піридиніл, N піридинілу може бути у будь-якій позиції, визначеній Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 . В одному втіленні кожний з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - CH, C- R^2 або N, де не більше, ніж один з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 -N та принаймні два з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - CH. В одному втіленні кожний з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - CH, C- R^2 або N, де не більше, ніж один з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 -N та не більше, ніж один з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - C- R^2 . В одному кращому втіленні кожний з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - CH або C- R^2 , та таким чином кільце - фенільне кільце або заміщене фенільне кільце. У певному варіанті у цьому втіленні принаймні два з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - CH, та таким чином кільцем є незаміщений феніл або феніл, заміщений 1 або двома замісниками R^2 . В одному втіленні один з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - C- R^2 та інші три - CH. В одному кращому втіленні кожний з Q^1 , Q^2 , та Q^3 - CH та Q^4 - C- R^2 . У ще одному кращому втіленні кожний з Q^1 , Q^2 , та Q^4 - CH та Q^3 - C- R^2 .

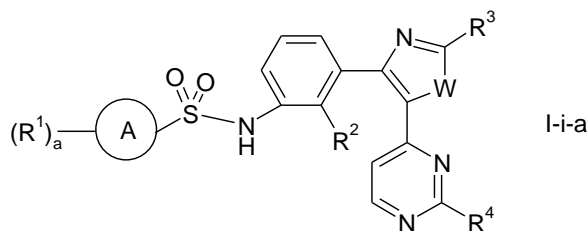
У ще одному втіленні один з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 -N, та таким чином кільце - піридинільне або заміщене піридинільне кільце. В одному варіанті у цьому втіленні принаймні два з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - CH. У конкретному втіленні один з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 -N, та інші Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - CH. В одному конкретному втіленні Q^3 -N, та Q^1 , Q^2 , та Q^4 - CH. У ще одному конкретному втіленні Q^4 -N, та Q^1 , Q^2 , та Q^3 - CH.

Окремі особливі втілення сполук винаходу є ілюстрованими формулами (I-i) та (I-ii):



де Q^4 - CH або C- R^2 та усі інші змінні тут є визначеними. Таким чином, сполуки винаходу охоплюють сполуки формули (I-i) та (I-ii) та їх фармацевтично прийнятні солі. Інші особливі втілення сполук формули (I), де Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 є описаними вище, будуть легко зрозумілі спеціалістам.

В одному кращому втіленні сполуки винаходу є вибраними зі сполук формули (I-i-a) та їх фармацевтично прийнятних солей:

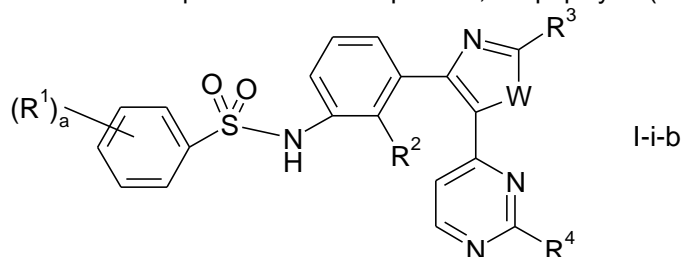


де усі змінні тут є визначеними.

У цих втіленнях, де один або більше з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - $C-R^2$, кожний R^2 є однаковим або відмінним та представляє незалежно галоген, алкіл, галогеналкіл, або $-OR^6$, або будь-якої їх підгрупи. В одному втіленні кожний R^2 є однаковим або відмінним та представляє незалежно галоген або C_{1-3} -алкіл (тобто, будь-що з групи: метил, етил, пропіл, або ізопропіл), або будь-яку їх підгрупу. В одному втіленні "галоген", що визначає R^2 , - F або Cl. В одному втіленні кожний R^2 є однаковим або відмінним та представляє незалежно галоген. В одному конкретному втіленні кожний R^2 є однаковим або відмінним та представляє незалежно F або Cl. В одному кращому втіленні кожний R^2 -F.

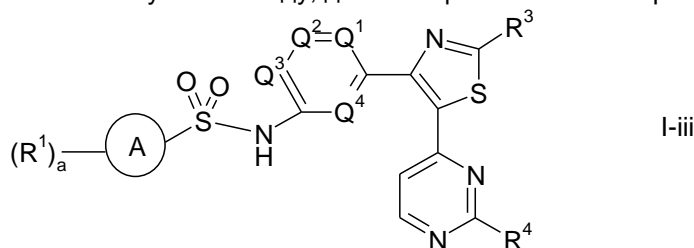
Окремо визначені сполуки винаходу, де кожний з Q^1 , Q^2 , та Q^3 - CH та Q^4 - C-F або C-Cl (ілюстровано загалом, як формул (I-i-a) вище, де R^2 -F або Cl). В одному варіанті у цьому втіленні Q^4 - C-F. У ще одному втіленні визначені сполуки винаходу, де кожний з Q^1 , Q^2 , та Q^4 - CH та Q^3 - C-F або C-Cl. В одному варіанті у цьому втіленні Q^3 - C-F.

У конкретному втіленні визначені сполуки формули (I), де Кільце A - феніл, Q^1 , Q^2 , та Q^3 усі - CH та Q^4 - $C-R^2$. Це втілення ілюстровано, як формула (I-i-b):



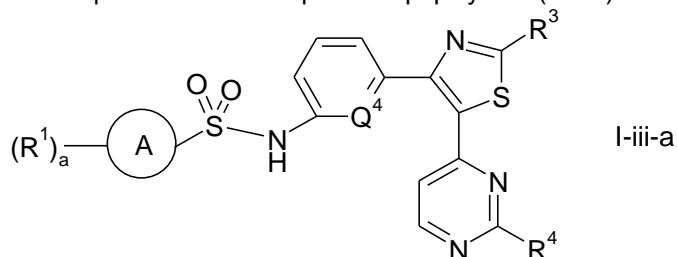
де усі змінні тут є визначеними.

В одному втіленні визначені сполуки винаходу, де W - O. В одному кращому втіленні визначені сполуки винаходу, де W-S. Це втілення ілюстровано формулою (I-iii):



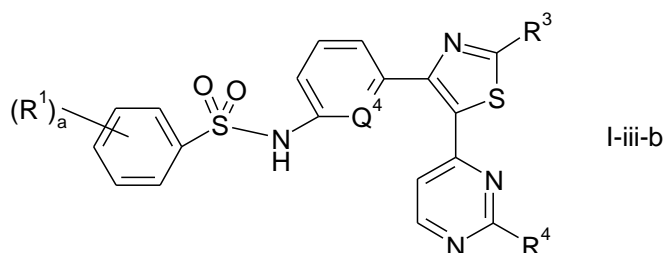
де усі змінні тут є визначеними.

В одному конкретному втіленні W-S, кожний з Q^1 , Q^2 , та Q^3 - CH та Q^4 - CH або $C-R^2$. Це втілення ілюстровано формулою (I-iii-a):



де Q^4 - CH або $C-R^2$ та усі інші змінні тут є визначеними.

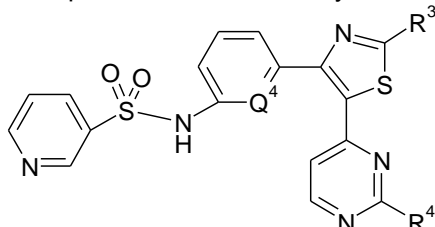
В у одному певному кращому варіанті у цьому втіленні Кільце A - феніл. Це втілення ілюстровано формулою (I-iii-b):



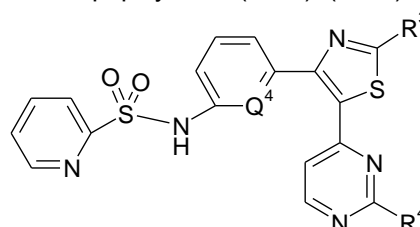
I-iii-b

де Q^4 - CH або $C-R^2$ та усі змінні тут є визначеними.

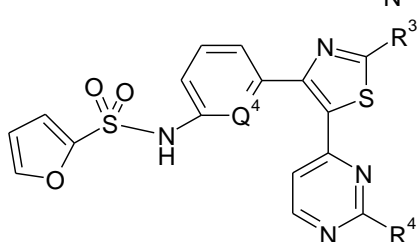
Інші приклади втілень сполук винаходу є ілюстрованими формулами (I-iii-c), (I-iii-d) та (I-iii-e):



I-iii-c



I-iii-d



I-iii-e

5

де Q^4 - CH або $C-R^2$, а усі інші змінні тут є визначеними.

В одному втіленні визначені сполуки винаходу де, R^3 - алкіл, галогеналкіл, незаміщений C_{3-6} циклоалкіл, або Het, або будь-якої їх підгрупи. В одному конкретному втіленні R^3 вибрано з групи: алкіл або Het, або будь-якої їх підгрупи. В одному окремому втіленні R^3 - Het, особливо Het, що зв'язано через N. В одному кращому втіленні R^3 - алкіл. Одне окреме втілення сполук винаходу визначено, де R^3 вибрано з групи: алкіл (особливо C_{1-6} алкіл), тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піролідиніл, піролініл, піразолідиніл, піразолініл, імідазолініл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, або тіоморфолініл, або будь-якої їх підгрупи. У цьому втіленні гетероциклічні групи можуть бути незаміщені або заміщені, як описано у визначенні "Het". В одному конкретному втіленні R^3 вибрано з групи: C_{3-6} алкіл (наприклад, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил, трет-бутил (диметилетил), пентил та гексил), піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, та тіоморфолініл, або будь-якої їх підгрупи. Піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, та тіоморфолініл можуть бути незаміщеними або заміщеними, як описано у визначенні "Het".

10

15

20

25

В одному кращому втіленні R^3 - алкіл, а особливо розгалужений C_{3-6} алкіл (особливо ізопропіл, вторбутил, ізобутил або трет-бутил). В одному особливо кращому втіленні R^3 - ізопропіл або трет-бутил. В одному особливо втіленні R^3 - ізопропіл. В одному особливо втіленні R^3 - трет-бутил. В одному особливо втіленні R^3 заміщений або незаміщений морфолініл, особливо незаміщений морфолініл.

Het (у визначенні R^3) - 5-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, та необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, O- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілен-O- C_{1-3} алкіл, OH, C_{1-3} алкілен-OH, оксо, $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), C_{1-3} алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 ,

30

$N(H)C_{1-3}$ алкіл, $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, CN, та $-CH_2CN$, або будь-якої їх підгрупи. В одному втіленні Het у визначенні R^3 - 5-6-членний N-гетероцикл, що необов'язково має 1 додатковий гетероатом, вибраний з групи: N, O та S та необов'язково заміщений, як описано вище. В одному конкретному втіленні Het-5-6-членний N-гетероцикл, що не має додаткові гетероатоми та необов'язково 1 замісник, як описано вище. В одному конкретному втіленні Het-5-6-членний N-гетероцикл, що зв'язано через N, що необов'язково має 1 додатковий гетероатом, вибраний з групи: N, O та S, та необов'язково заміщений 1 замісник, як описано вище. В одному втіленні Het вибрано з групи: необов'язково заміщений тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піролідиніл, піролініл, піразолідиніл, піразолініл, імідазолініл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, або будь-якої їх підгрупи, де необов'язкові замісники

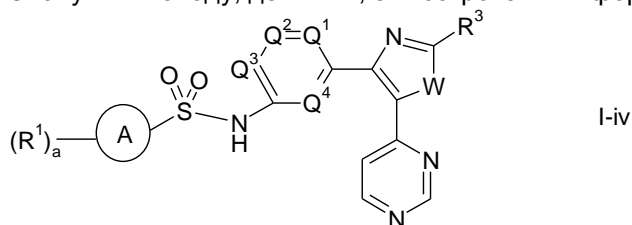
35

описані вище. В одному конкретному втіленні Het у визначенні R^3 - заміщений або незаміщений піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл. В одному особливому втіленні R^3 - тетрагідропіраніл. В одному конкретному втіленні R^3 заміщений або незаміщений морфолініл.

Визначені сполуки винаходу, де R^4 - H, алкіл, галогеналкіл, алкеніл, $-OR^6$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-R^5-Het$, $-N(H)R^8$, $-N(CH_3)R^8$ або $-R^5-NR^6R^7$. В одному втіленні R^4 - H, алкіл, алкеніл, $-OR^6$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-N(H)R^8$, $-N(CH_3)R^8$, або $-R^5-NR^6R^7$. В одному втіленні R^4 - $-R^5-Het$, де R^5 - C_{1-3} алкілен та Het-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, та необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, O- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілен-O- C_{1-3} алкіл, OH, C_{1-3} алкілен-OH, оксо, $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), C_{1-3} алкілен $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл, $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, CN та $-CH_2CN$, або будь-якої їх підгрупи. В одному конкретному втіленні R^4 - $-R^5-Het$, де R^5 - C_{1-3} алкілен та Het-6-членний N-гетероцикл, що необов'язково має 1 додатковий гетероатом, вибраний з групи: N, O та S та необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: C_{1-3} алкіл, OH, та оксо, або будь-якої їх підгрупи. В одному втіленні N-гетероцикл є зв'язаним через N. В одному втіленні R^4 - $-R^5-NR^6R^7$, де R^5 - C_{1-3} алкілен та R^6 та R^7 , кожний незалежно, -H або алкіл, особливо H або C_{1-3} алкіл.

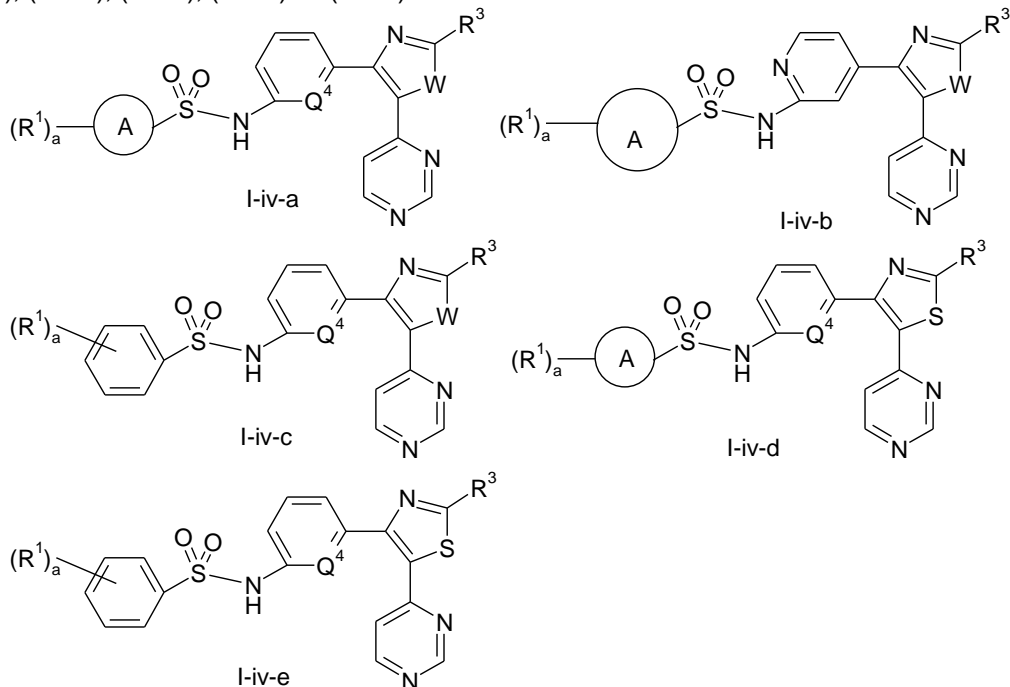
В одному втіленні R^4 - H, алкіл, $N(H)R^8$ або $N(CH_3)R^8$. В одному конкретному втіленні R^4 - H, алкіл, або $N(H)R^8$.

Сполуки винаходу, де R^4 - H, є ілюстрованими формулою (I-iv):



де усі змінні тут є визначеними.

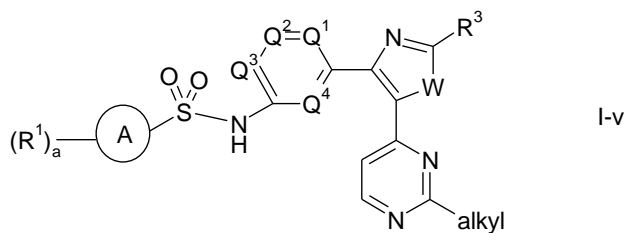
У цьому втіленні окремі втілення сполук винаходу, де R^4 - H, є ілюстрованими формулами (I-iv-a), (I-iv-b), (I-iv-c), (I-iv-d) та (I-iv-e):



де Q^4 - CH або $C-R^2$ та усі інші змінні тут є визначеними.

Спеціалістам легко розуміти структурні формули, що ілюструють сполуки винаходу, де R^4 - H на основі вищезгаданого опису та запропонованих прикладів.

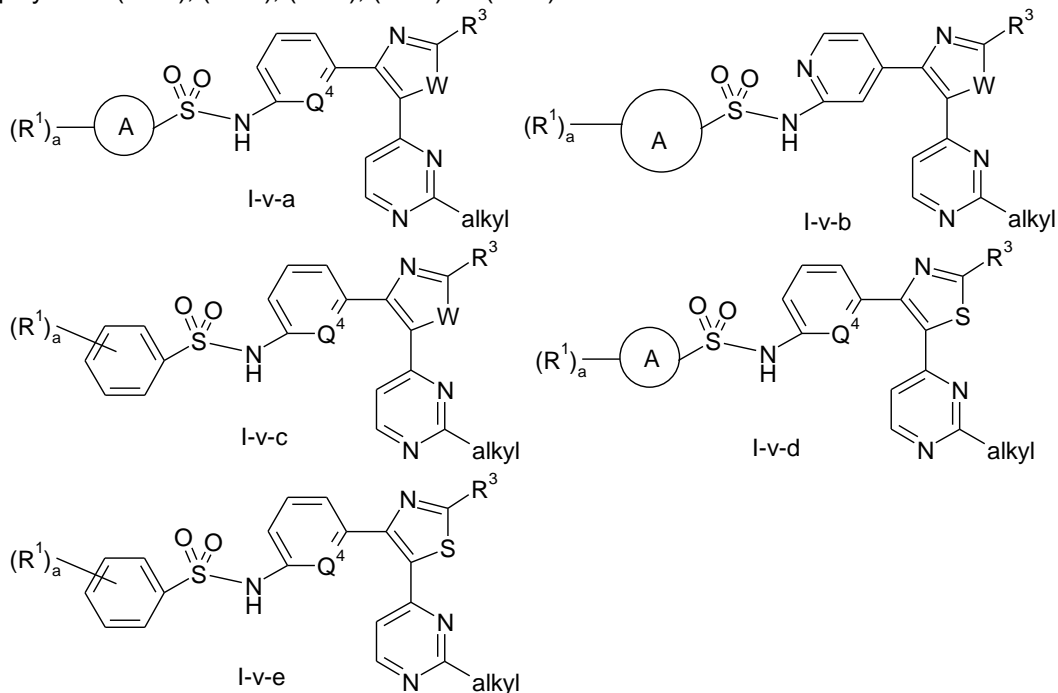
У ще одному конкретному втіленні визначені сполуки винаходу, де R^4 - алкіл. Це втілення ілюстровано формулою (I-v):



де усі змінні тут є визначеними.

У цьому втіленні окремі втілення сполук винаходу, де R^4 - алкіл, є ілюстрованими формулами (I-v-a), (I-v-b), (I-v-c), (I-v-d) та (I-v-e):

5



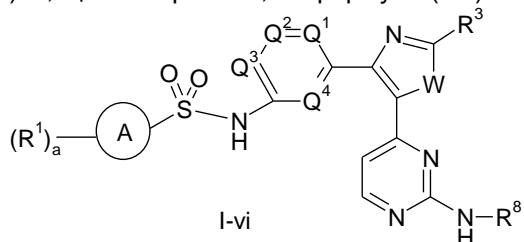
де Q^4 - CH або $C-R^2$ та усі інші змінні тут є визначеними.

10

Спеціалістам легко розуміти структурні формули, що ілюструють сполуки винаходу, де R^4 - алкіл на основі вищезгаданого опису та запропонованих прикладів.

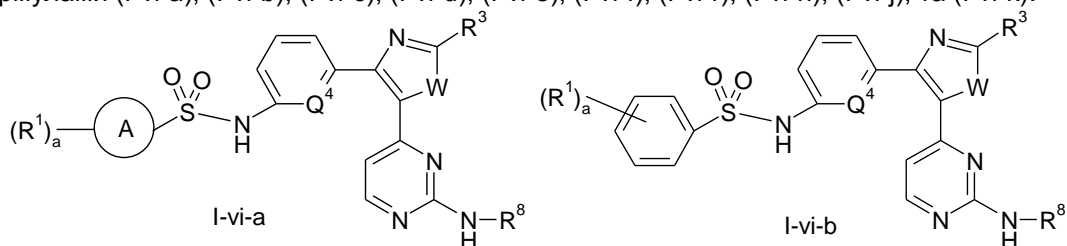
В одному втіленні R^4 - C_{1-4} алкіл (тобто, метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, вторбутил, ізобутил або трет-бутил). В одному кращому втіленні R^4 - метил.

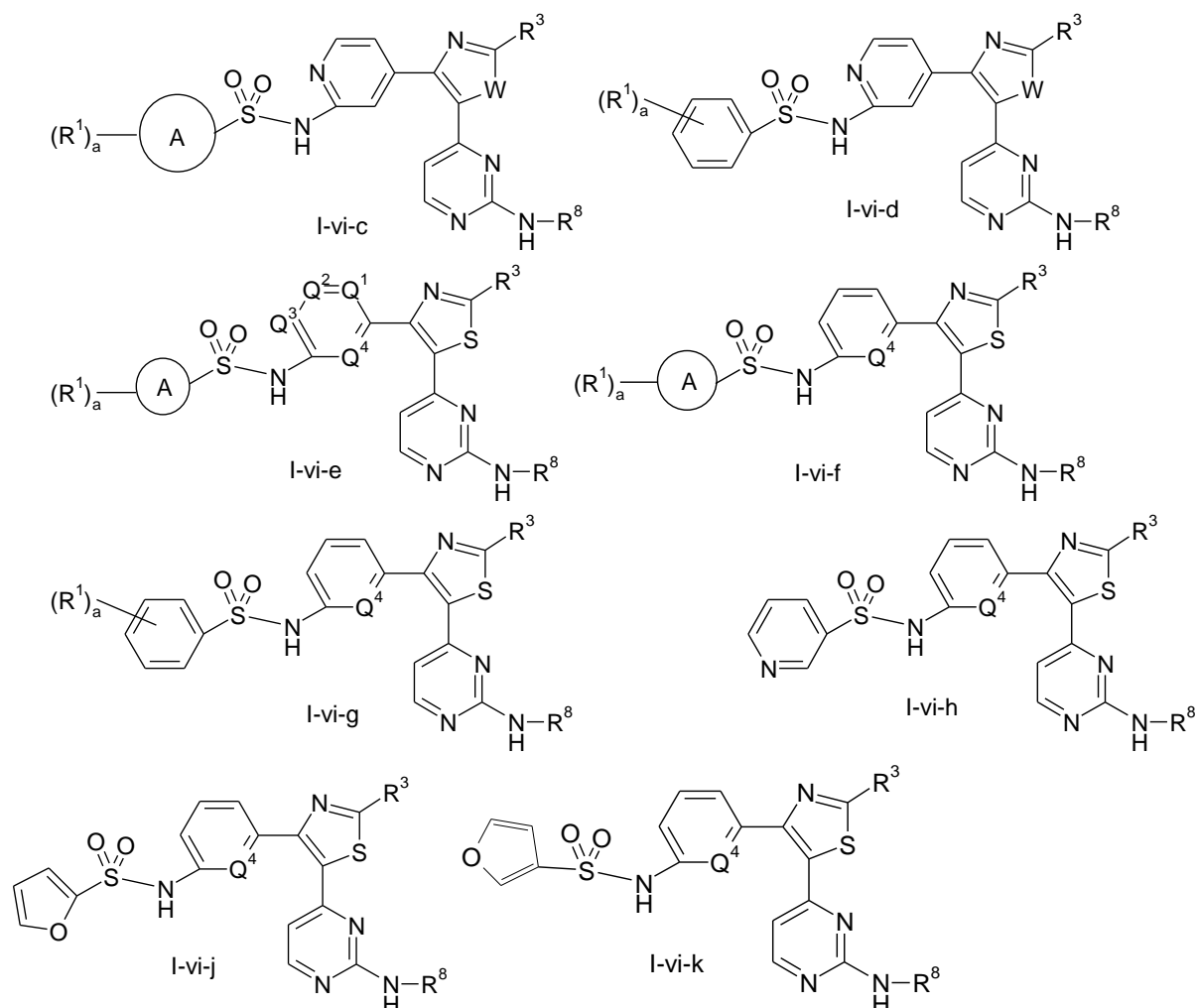
В одному конкретному втіленні $R^4-N(H)R^8$ або $N(CH_3)R^8$. В одному кращому втіленні $R^4-N(H)R^8$, що ілюстровано, як формула (I-vi):



15

У цьому втіленні окремі втілення сполук винаходу, де $R^4-N(H)R^8$, є ілюстрованими формулами (I-vi-a), (I-vi-b), (I-vi-c), (I-vi-d), (I-vi-e), (I-vi-f), (I-vi-r), (I-vi-h), (I-vi-j), та (I-vi-k):





де у формулах (I-vi-a), (I-vi-b), (I-vi-f), (I-vi-r), (I-vi-h), (I-vi-j), та (I-vi-k), Q^4 – CH або $C-R^2$, та усі інші змінні тут є визначеними.

Визначені сполуки винаходу, де R^8 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, C_{3-6} циклоалкіл, $-R^5-C_{3-6}$ циклоалкіл, Het^2 , $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-O-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$, $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, та $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$, або будь-якої їх підгрупи;

де R^8 C_{3-6} циклоалкіл є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, OH, $O-C_{1-3}$ алкіл, оксо, $S(C_{1-3}$ алкіл), $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл та $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, та $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкіл; та

Het^2 - 4-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, та необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 C_{1-3} алкілами або 1 або 2 замісниками, котрі є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, $O-C_{1-3}$ алкіл, C_{1-3} алкілен- $O-C_{1-3}$ алкіл, OH, C_{1-3} алкілен-OH, оксо, $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), C_{1-3} алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл, $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкіл, $C(O)(C_{1-3}$ алкіл), $CO_2(C_{1-4}$ алкіл), CN, та $-CH_2CN$;

В одному втіленні R^8 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, C_{3-6} циклоалкіл, $-R^5-C_{3-6}$ циклоалкіл, Het^2 , $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-O(CH_2)_2OR^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)CH_2OH$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, та $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$, або будь-якої їх підгрупи.

У ще одному конкретному втіленні R^8 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, незаміщений циклопропіл, необов'язково заміщений циклогексил, $-R^5-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, та $-R^5-S(O)_2R^6$, або будь-якої їх підгрупи. В одному конкретному втіленні R^8 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, незаміщений циклопропіл, необов'язково заміщений циклогексил, $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, та $-R^5-S(O)_2R^6$, або будь-якої їх підгрупи.

В одному конкретному втіленні визначені сполуки винаходу, де R^8 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, $-R^5-C_{3-6}$ -циклоалкіл, $-R^5-OR^6$, $-R^5-O-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$, $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, та $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$, або будь-якої їх підгрупи.

5 В одному конкретному втіленні R^8 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, $-R^5-C_{3-6}$ -циклоалкіл, $-R^5-OR^6$, $-R^5-O(CH_2)_2OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)CH_2OH$, $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$, або будь-якої їх підгрупи.

10 У ще одному втіленні R^8 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, незаміщений циклопропіл, неонов'язково заміщений циклогексил, $-R^5-C_{3-6}$ -циклоалкіл, $-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, та $-R^5-S(O)_2R^6$, або будь-якої їх підгрупи.

В одному конкретному втіленні R^8 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, незаміщений циклопропіл, неонов'язково заміщений циклогексил, $-R^5-OR^6$, та $-R^5-S(O)_2R^6$, або будь-якої їх підгрупи.

15 В одному втіленні R^8 C_{3-6} -циклоалкіл – неонов'язково заміщений циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, де неонов'язкові замісники визначені вище. В одному конкретному втіленні R^8 C_{3-6} -циклоалкіл – незаміщений циклопропіл, незаміщений циклобутил або неонов'язково заміщений циклогексил. В одному конкретному втіленні R^8 C_{3-6} -циклоалкіл – незаміщений циклопропіл, незаміщений циклобутил, незаміщений циклогексил або циклогексил заміщений $N(H)S(O)_2CH_3$.

20 У ще одному втіленні R^8 - Het^2 або $-R^5-Het^2$. В одному конкретному втіленні R^8 - $-R^5-Het^2$, як-то CH_2-Het^2 , або $(CH_2)_2-Het^2$.

В одному втіленні визначено R^8 , де Het^2 (охоплюючи R^5-Het^2) – 5-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, та неонов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 C_{1-3} -алкілами (котрі є однаковими або відмінними), або 1 або 2 замісники, котрі є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} -алкіл, галоген C_{1-3} -алкіл, O- C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкілен-O- C_{1-3} -алкіл, OH, C_{1-3} -алкілен-OH, оксо, $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), C_{1-3} -алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ -алкіл, $N(C_{1-3}$ -алкіл) $_2$, $N(H)SO_2C_{1-3}$ -алкіл, $C(O)(C_{1-3}$ -алкіл), $CO_2(C_{1-4}$ -алкіл), CN, та $-CH_2CN$.

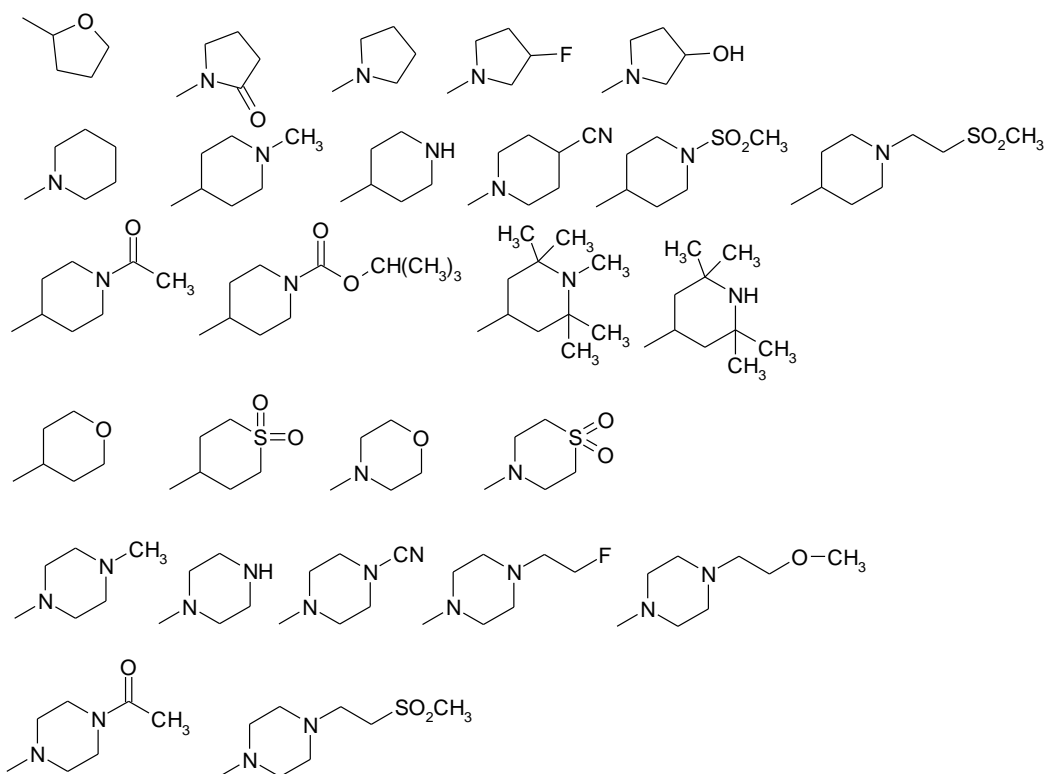
Більш конкретно Het^2 -5-6-членний гетероцикл, неонов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, або 5 метилами або етилами, більш особливо метилами. У ще одному втіленні Het^2 -5-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, та неонов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} -алкіл, галоген C_{1-3} -алкіл, O- C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкілен-O- C_{1-3} -алкіл, OH, C_{1-3} -алкілен-OH, оксо, $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), C_{1-3} -алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ -алкіл, $N(C_{1-3}$ -алкіл) $_2$, $N(H)SO_2C_{1-3}$ -алкіл, $C(O)(C_{1-3}$ -алкіл), $CO_2(C_{1-4}$ -алкіл), CN, та $-CH_2CN$, або будь-якої їх підгрупи.

У певних втіленнях винаходу, Het^2 є незаміщеним. У цих втіленнях, де Het^2 заміщено 1 або 2 замісниками, як описано вище, окрем втілення визначено, де замісники є вибраними з групи: C_{1-3} -алкіл, галоген C_{1-3} -алкіл, O- C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкілен-OH, оксо, $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), C_{1-3} -алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ -алкіл, $N(C_{1-3}$ -алкіл) $_2$, $C(O)(C_{1-3}$ -алкіл), та CH_2CN , або будь-якої їх підгрупи.

40 У більш конкретному втіленні неонов'язкові замісники на Het^2 є вибраними з групи: C_{1-3} -алкіл, галоген C_{1-3} -алкіл, O- C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкілен-OH, оксо, $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), C_{1-3} -алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), $C(O)(C_{1-3}$ -алкіл), та C_{1-3} -алкілен-CN, або будь-якої їх підгрупи. В одному конкретному втіленні неонов'язкові замісники на Het^2 є вибраними з групи: C_{1-3} -алкіл, оксо, $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), C_{1-3} -алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ -алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ -алкіл, $N(C_{1-3}$ -алкіл) $_2$, $C(O)(C_{1-3}$ -алкіл), та $CO_2(C_{1-4}$ -алкіл), або будь-якої їх підгрупи. В одному конкретному втіленні Het^2 - 5-6-членний N-гетероцикл, у тому числі з 1 додатковим гетероатомом, вибраним з групи: N, O та S та неонов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, як визначено вище.

Особлив приклади груп, що визначають Het^2 (охоплюючи R^5-Het^2) у визначенні R^8 охоплюють, але без обмеження:

50



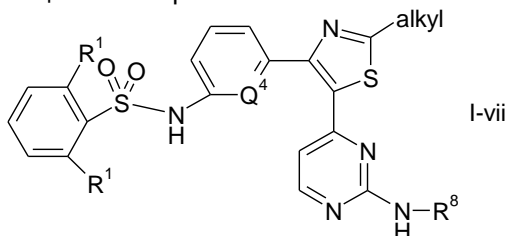
або будь-які їх підгрупи. Точку приєднання до аміну (NH) або C₁₋₄алкілену (R⁵), у випадку R⁵-Het², визначають пустим зв'язком.

- 5 В одному кращому втіленні визначені сполуки винаходу, де R⁸ – H, C₁₋₄алкіл або галогенC₁₋₄алкіл. В одному кращому втіленні R⁸ – H. У ще одному кращому втіленні R⁸ – C₁₋₄алкіл, у тому числі метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил, та т-бутил. В одному конкретному кращому втіленні R⁸ – ізопропіл або ізобутил. У ще одному кращому втіленні R⁸ – галогенC₁₋₄алкіл, особливо флуорC₁₋₄алкіл або хлорC₁₋₄алкіл, більш особливо флуорC₁₋₄алкіл. Окрем приклади флуорC₁₋₄алкілів охоплюють флуоретил, дифлуоретил, трифлуоретил, та етилтрифлуорметил,

Алкілен, представлений R⁵, може бути нерозгалужений або розгалужений. В одному втіленні визначені сполуки винаходу, де R⁵ – метилен або етилен, у тому числі –CH(CH₃)–.

- 15 В одному втіленні визначені сполуки винаходу, де R⁶ та R⁷ є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: H, C₁₋₃алкіл та галогенC₁₋₃алкіл, або будь-якої їх підгрупи. В одному втіленні R⁶ та R⁷ є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: H, C₁₋₃алкіл.

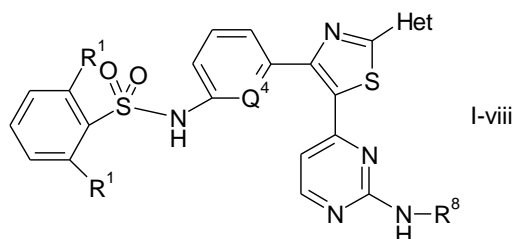
В одному кращому втіленні сполуки винаходу є сполуками формули (I-vii) або їх фармацевтично прийнятними солями:



20

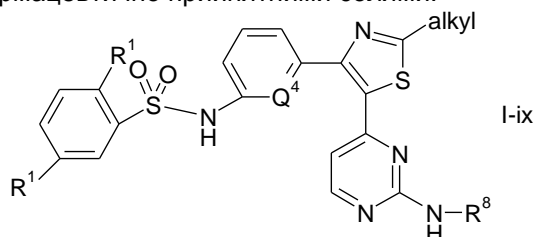
де Q⁴ – CH або C-R² та усі інші змінні тут є визначеними.

В одному кращому втіленні сполуки винаходу є сполуками формули (I-viii) або їх фармацевтично прийнятними солями:



де Q^4 – CH або C- R^2 та усі інші змінні тут є визначеними.

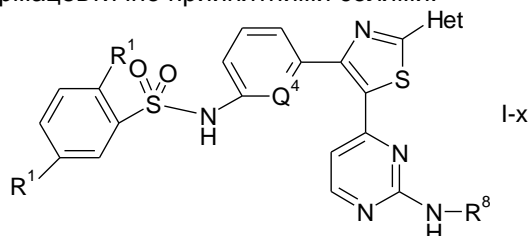
В одному кращому втіленні сполуки винаходу є сполуками формули (I-ix) або їх фармацевтично прийнятними солями:



5

де Q^4 – CH або C- R^2 та усі інші змінні тут є визначеними.

В одному кращому втіленні сполуки винаходу є сполуками формули (I-x) або їх фармацевтично прийнятними солями:



10

де Q^4 – CH або C- R^2 та усі інші змінні тут є визначеними.

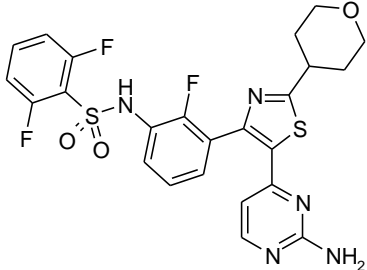
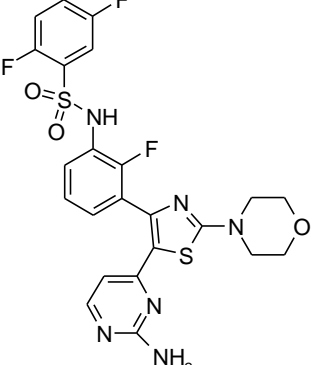
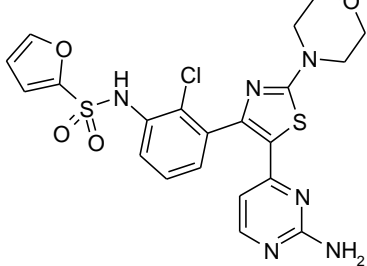
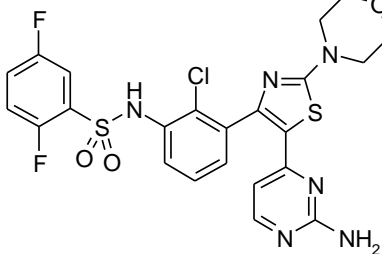
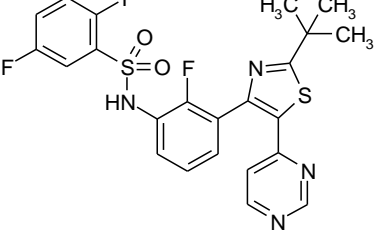
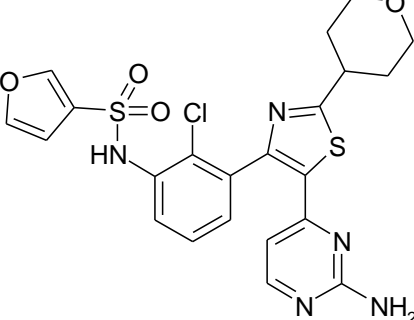
Зрозуміло, що заявлений винахід стосується усіх комбінацій та підгруп в окремих та/або кращих вищезгаданих груп.

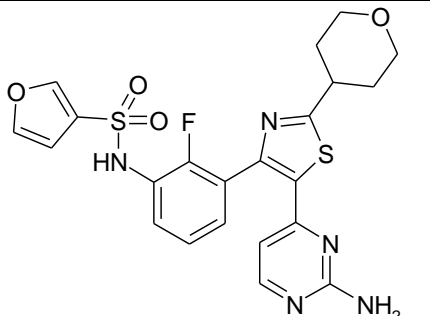
Особливі приклади сполук заявленого винаходу охоплюють наведені у нижченаведених прикладах, а також фармацевтично прийнятні солі сполук та інші фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

15

Кращі сполуки формули (I) є вибраними з нижченаведеного:

	N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід,
	N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід,

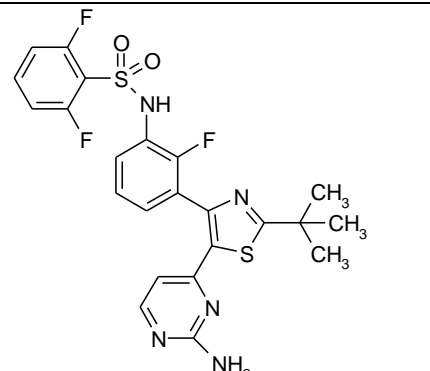
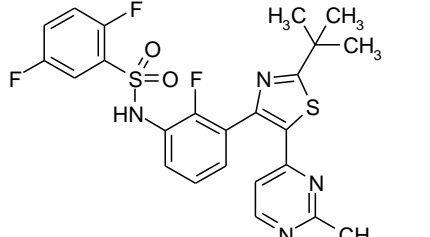
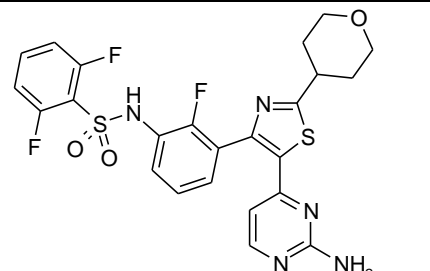
	N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід,
	N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід,
	N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід,
	N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід, та
	N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід
	N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід

	<p>N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід</p>
---	---

та їх фармацевтично прийнятні солі. В одному втіленні вищезгадані сполуки є у формі вільної основи.

Зокрема, кращі сполуки формули (I) охоплюють, але без обмеження:

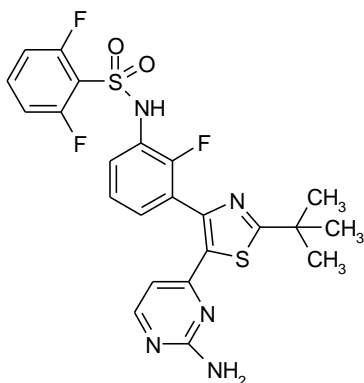
5

	<p>N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід,</p>
	<p>N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід,</p>
	<p>N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід,</p>

та їх фармацевтично прийнятні солі. В одному втіленні вищезгадані сполуки є у формі вільної основи.

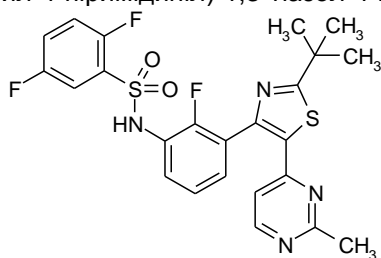
Одним прикладом більш кращої сполуки формули (I) є N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід,

10



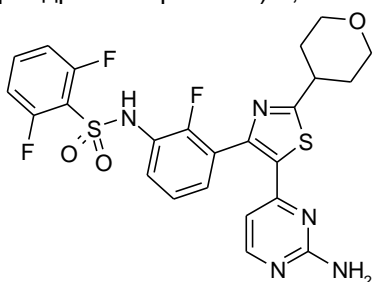
та його фармацевтично прийнятні солі. В одному втіленні сполука є вільною основою. У ще одному втіленні сполукою є її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи: мезилат, сульфат, гідрохлорид та сіль натрію сполуки.

Ще одним прикладом більш кращої сполуки формули (I) є N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід,

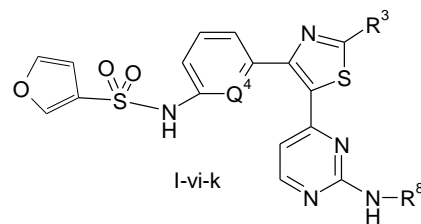


та його фармацевтично прийнятні солі. В одному втіленні сполука є вільною основою. У ще одному втіленні сполукою є її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи: мезилат, сульфат, гідрохлорид та сіль натрію сполуки.

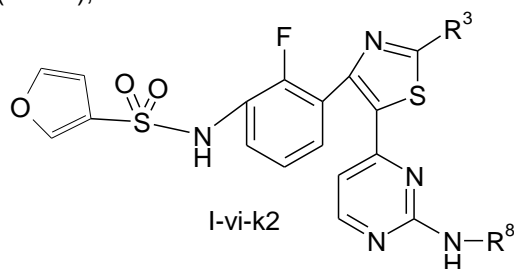
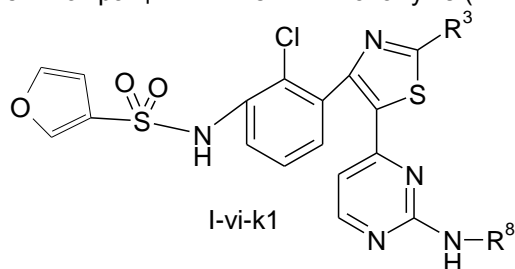
Ще одним прикладом більш кращої сполуки формули (I) є N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



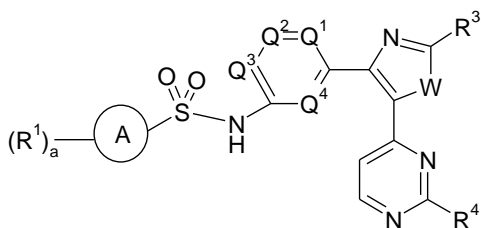
та його фармацевтично прийнятні солі. В одному втіленні сполука є вільною основою. У ще одному втіленні сполукою є її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи: мезилат, сульфат, гідрохлорид та сіль натрію сполуки.



Відносно сполук формули (I-iv-k), обговорених вище, особливо кращими втіленнями сполук є (I-iv-k1) та (I-iv-k2),



В одному втіленні запропоновані сполуки формули (I)



де:

$a = 0, 1, 2$ або 3 ;

кожний R^1 є однаковим або відмінним та є незалежно вибраним з групи: галоген, алкіл, галогеналкіл, $-OR^6$, $-CO_2R^6$, $-NR^6R^7$, та $-CN$;

Кільце A вибрано з групи: C_{3-6} циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероцикл та 5-6-членний гетероарил, вказаний гетероцикл та вказаний гетероарил, що має кожний 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N , O та S ;

кожний з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 – CH , $C-R^2$ або N , де не більше, ніж один з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 – N ;

кожний R^2 є однаковим або відмінним та представляє незалежно галоген, алкіл, галогеналкіл, або $-OR^6$;

W – $-O-$ або $-S-$;

R^3 – H , алкіл, галогеналкіл, алкілен- OH , NR^6R^7 , C_{3-6} циклоалкіл, або Het ;

де вказаний R^3 C_{3-6} циклоалкіл є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, OH , $O-C_{1-3}$ алкіл, оксо, $S(C_{1-3}$ алкіл), SO_2 , NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл та $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$;

Het – 5-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N , O та S , та необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, $O-C_{1-3}$ алкіл, C_{1-3} алкілен- $O-C_{1-3}$ алкіл, OH , C_{1-3} алкілен- OH , оксо, $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), C_{1-3} алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл, $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, CN , та $-CH_2CN$;

R^4 – H , алкіл, галогеналкіл, алкеніл, $-OR^6$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-R^5-Het$, $-N(H)R^8$, $-N(CH_3)R^8$, або $-R^5-NR^6R^7$;

кожний R^5 є однаковим або відмінним та представляє незалежно C_{1-4} алкілен;

кожний R^6 та кожний R^7 є однаковим або відмінним та представляє незалежно H , алкіл або галогеналкіл; та

R^8 вибрано з групи: H , алкіл, галогеналкіл, C_{3-6} циклоалкіл, $-R^5-C_{3-6}$ циклоалкіл, Het^2 , $-R^5-Het^2$, $-R^5-OR^6$, $-R^5-O-R^5-OR^6$, $-R^5-C(O)_2R^6$, $-R^5-C(O)NR^6R^7$, $-R^5-N(H)C(O)-R^6$, $-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$, $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$, $-R^5-NR^6R^7$, $-R^5-S(O)_2R^6$, та $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$;

де вказаний R^8 C_{3-6} циклоалкіл є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, OH , $O-C_{1-3}$ алкіл, оксо, $S(C_{1-3}$ алкіл), SO_2 , NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл та $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, та $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкіл; та

Het^2 – 4-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N , O та S , та необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 C_{1-3} алкілами або 1 або 2 замісниками, котрі є однаковими або відмінними та є незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, галоген C_{1-3} алкіл, $O-C_{1-3}$ алкіл, C_{1-3} алкілен- $O-C_{1-3}$ алкіл, OH , C_{1-3} алкілен- OH , оксо, $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), C_{1-3} алкілен- $SO_2(C_{1-3}$ алкіл), NH_2 , $N(H)C_{1-3}$ алкіл, $N(C_{1-3}$ алкіл) $_2$, $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкіл, $C(O)(C_{1-3}$ алкіл), $CO_2(C_{1-4}$ алкіл), CN , та $-CH_2CN$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Спеціалістам ясно, що сполуки формули (I) можна застосовувати як фармацевтично прийнятну сіль. Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) охоплюють звичайні солі фармацевтично прийнятних (тобто, нетоксичних) неорганічних або органічних кислот або основ, а також солі четвертинного амонію. Показові солі охоплюють ацетат, бензенсульфонат, бензоат, гідрогенкарбонат, гідрогенсульфат, гідрогентартрат, борат, бромід, кальцію едетат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, етаноламін, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат (метансульфонат), метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, монокалію малеат, му, напзилат, нітрат, N -метилглюкамін, оксалат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, калію, саліцилат, натрію, стеарат, субацетат, сукцинат, танат, тартрат, теоклат, тозилат (метилбензенсульфонат), триетюдид, триметиламонію та валерат. Інші солі, як-то щавлеві та трифлуороцтові, що не є самі фармацевтично прийнятними, можуть бути

корисними для отримання солей, корисних як інтермедіати при отриманні сполук цього винаходу, та утворюють ще один аспект винаходу. В одному втіленні сполука формули (I) є у формі вільної основи. В одному втіленні сполука формули (I) є у формі мезилату. В одному втіленні сполука формули (I) є у формі сульфату. В одному втіленні сполука формули (I) є у формі гідрохлориду. В одному втіленні сполука формули (I) є у формі солі натрію. Певні варіанти солі сполуки можуть бути сольватами, особливо гідратами. В одному втіленні сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль є у формі моно-, ді-, три- або гемі-гідрату.

Способи отримання фармацевтично прийнятих солей сполук, як-то сполук формули (I) є звичайними у рівні техніки. Дивись, наприклад, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 5th Edition, Vol 1: Principles Ta Practice.

Як відомо спеціалістам, у способах, описаних нижче для отримання сполук формули (I), певні інтермедіати можуть бути у формі фармацевтично прийнятих солей сполуки. Способи отримання фармацевтично прийнятих солей інтермедіатів є відомими у рівні техніки та є аналогічними способам отримання фармацевтично прийнятих солей інших сполук, як-то сполук формули (I).

Сполуки винаходу, можна вважати, інгібують одну або більше кіназ та зокрема одну або більше родин кіназ Raf ("Raf-інгібітор"). Сполуки винаходу можуть також інгібувати одну або більше інших кіназ, та особливо тирозин-кіназ. Певні сполуки винаходу можуть інгібувати B-Raf ("B-Raf-інгібітор"). Добре відомо, що Raf-інгібітори, у тому числі B-Raf-інгібітори, можна вважати, є корисними як антиракові та антипухлинні агенти. Дивись, наприклад, Davies (2002) вище, Garnett (2004) вище, та Zebicch (2006) вище. Антиракова та антипухлина дія цих інгібітори кіназ, як зараз вважають, є результатом інгібування одної або більше родин кіназ Raf, та дія такого інгібування на лінії клітин, чиє зростання та/або життєздатність є залежними від кіназ активності родини кіназ Raf.

Сполуки винаходу можуть бути Raf-інгібіторами та необов'язково також інгібують одну або більше родин кіназ ErbB (тобто, EGFR, ErbB2 та ErbB4). Певні сполуки винаходу можуть інгібувати B-Raf та також інгібувати одну або більше родин кіназ ErbB (тобто, EGFR, ErbB2 та ErbB4).

Деякі сполуки винаходу можуть бути селективними інгібіторами родини кіназ Raf ("селективний Raf-інгібітор"), що означає, що преференційне інгібування одної або більше родин кіназ Raf є багатозначно більше, ніж інгібування будь-якого числа інших кіназ, наприклад, 5-кратно або більше.

Однак, заявлений винахід обмежено сполуками, що є селективними інгібіторами одної або більше родин кіназ Raf, заявлений винахід чітко припускає, що певні сполуки винаходу можуть мати активність проти багатьох кіназ, у тому числі кіназ інших, ніж родина кіназ Raf. Для прикладу, окремі сполуки винаходу можуть мати активність проти багатьох інших кіназ, у тому числі, але без обмеження, EGFR, ErbB2, ErbB4, IGF-1R, IR, IRR, Src, VEGFR, PDGFR, Met, Lyn, Lck, Alk5, Aurora A та B, JNK, Syk, p38, BTK, FAK, Abl, CK1, cKit, Рецептори еферину (наприклад, EphB4), FGFR, Flt, Fyn, Hck, JAK, MLK, PKC μ , Ret, Yes, та BRK, також. Окремі сполуки винаходу можуть бути неселективними, що означає, що вони не є селективними стосовно будь-якої окремої кінази відносно інших.

Як застосовувано тут, Raf-інгібітор є сполукою, що виявляє pIK₅₀ більше, ніж приблизно 6 проти принаймні одної родини кіназ Raf у дослідженні інгібування ферменту Raf, описаному нижче, та/або IK₅₀ не більше, ніж приблизно 5 мкМ проти принаймні одної лінії клітин, що експресує мутовану B-Raf-кіназу (наприклад, A375P, Colo205, HT-29, SK-MEL-3, SK-MEL-28) у дослідженнях проліферації з метилен-блактиним та/або CellTiter-Glo, описаних нижче. У конкретному втіленні Raf-інгібітор стосується сполуки винаходу, що виявляє pIC₅₀ більше, ніж приблизно 6,5 проти принаймні одної родини кіназ Raf у дослідженні інгібування ферменту Raf, описаному нижче, та IC₅₀ не більше, ніж приблизно 500 нМ проти принаймні одної лінії клітин, що експресує мутовану B-Raf-кіназу у дослідженнях проліферації з метилен-блактиним та/або CellTiter-Glo, описаних нижче.

"B-Raf-інгібітор" стосується сполуки винаходу, що виявляє pIC₅₀ більше, ніж приблизно 6,5 проти B-Raf (охоплюючи мутанти B-Raf) у дослідженні інгібування ферменту Raf, описаному нижче, та IC₅₀ не більше, ніж приблизно 500 нМ проти принаймні одної лінії клітин, що експресує мутовану B-Raf-кіназу у дослідженні проліферації клітин з метилен-блактиним та/або CellTiter-Glo, описаному нижче.

Заявлений винахід стосується сполуки для застосування у терапії ссавця, наприклад, людини, при потребі цього. Заявлений винахід стосується способів лікування кількох станів у ссавця, при потребі цього, усі з котрих мають етап застосування терапевтично ефективної

кількості сполуки винаходу. Усі способи, описані тут, є застосовними до ссавців, та особливо до людей.

Як застосовувано тут, термін "лікування" або "лікування" у контексті терапії, стосується пом'якшення визначеного стану, усування або зменшення симптомів стану, уповільнення або усунування прогресування, інвазії або стан метастазування та запобігання або рецидиву стану у пацієнта, на який страждає суб'єкт.

Більш конкретно, заявлений винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні стану, опосередкованого принаймні одною родиною кіназ Raf (наприклад, B-Raf) у ссавця при потребі цього. Заявлений винахід стосується способу лікування стану, опосередкованого принаймні одною родиною кіназ Raf (наприклад, B-Raf) у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього, спосіб полягає у застосуванні до ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу.

У ще одному втіленні винахід стосується сполуки для застосування у регулюванні, модулюванні, зв'язуванні або інгібуванні одної або більше родин кіназ Raf (наприклад, B-Raf) у ссавця. Заявлений винахід також стосується способів регулювання, модулювання, зв'язування або інгібування принаймні одної родини кіназ Raf (наприклад, B-Raf) застосуванням терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу. "Регулювання, модулювання, зв'язування або інгібування принаймні одної родини кіназ Raf" стосується регулювання, модулювання, зв'язування або інгібування активності принаймні одної родини кіназ Raf, а також регулювання, модулювання, зв'язування або інгібування надекспресії вищерозташованого регулятора принаймні одної родини кіназ Raf для інгібування клітинної дієвості стосовно здатності до передачі сигналів.

У конкретному втіленні винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні стану, опосередкованого неприйнятною активністю одної або більше родин кіназ Raf (наприклад, B-Raf), або вищерозташованим активатором одної або більше родин кіназ Raf у ссавця. Заявлений винахід крім того стосується способів лікування стану, опосередкованого неприйнятною активністю одної або більше родин кіназ Raf (особливо B-Raf), у ссавця при потребі цього, що полягає у застосуванні до ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу. У ще одному аспекті, заявлений винахід стосується застосування сполуки винаходу для отримання медикаменту для лікування стану, опосередкованого неприйнятною активністю одної або більше родин кіназ Raf (особливо B-Raf), у ссавця. Один приклад стану, опосередкованого неприйнятною активністю одної або більше родин кіназ Raf охоплює неоплазми.

"Неприйнятна активність" означає активність родини кіназ Raf, що відхиляється від очікуваної активності кінази або для вищерозташованого активатору цієї кінази, зокрема ссавця. Неприйнятна активність родини кіназ Raf може бути наслідком одної або більше A-Raf, B-Raf або c-Raf або вищерозташованого активатору родини кіназ Raf. Неприйнятна активність родини кіназ Raf може мати форму, наприклад, аномального підвищення активності, або відхилення від норми за синхронністю та/або активності контрольної родини кіназ Raf. Така неприйнятна активність може бути результатом, наприклад, надекспресії або мутації кінази, вищерозташованого активатору, рецептору або ліганду, що призводить до неприйнятного або неконтрольованого активування відповідної кінази або рецептору. Більш того, також припускають, що небажана активність родини кіназ Raf може перебувати у аномальному джерелі, як-то неоплазма. Таким чином, рівень активності родини кіназ Raf не потребує бути аномальним, щоб розглядатися неприйнятним у випадку, де активність походить від аномального джерела, охоплюючи, але без обмеження, вищерозташовані активатори (наприклад, активований мутант Ras GTPази) або неоплазму. В одному прикладі неприйнятна активність родини кіназ Raf не є результатом мутації або надекспресії родини кіназ Raf, неприйнятна активність Ras GTPази може бути результатом мутації або надекспресії Ras GTPази, наприклад, мутації G13D у KRas2, та може призводити до надактивування шляху метаболізму MAPK, опосередкованого активністю родини кіназ Raf.

Таким чином, в одному втіленні заявлений винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні стану, що безпосередньо або опосередковано є результатом мутації родини кіназ Raf або надекспресії родини кіназ Raf, або мутації вищерозташованого активатору родини кіназ Raf або надекспресії вищерозташованого активатору родини кіназ Raf у ссавця при потребі цього. Заявлений винахід стосується способів лікування стану, що безпосередньо або опосередковано є результатом мутації родини кіназ Raf або надекспресії родини кіназ Raf, або мутації вищерозташованого активатору родини кіназ Raf або надекспресії вищерозташованого активатору родини кіназ Raf у ссавця при потребі цього, що полягає у застосуванні до ссавця, терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу. У ще одному аспекті, заявлений винахід стосується застосування сполуки винаходу для отримання медикаменту для лікування стану,

котрий безпосередньо або опосередковано є результатом мутації родини кіназ Raf або надекспресії родини кіназ Raf, або мутації вищерозташованого активатору родини кіназ Raf або надекспресії вищерозташованого активатору родини кіназ Raf у ссавця. Стани, що є опосередкованими принаймні одною родиною кіназ Raf, та особливо станами, опосередкованими неприйнятною активністю одної або більше родин кіназ Raf, у тому числі, котрі безпосередньо або опосередковано є результатом мутації родини кіназ Raf, надекспресії родини кіназ Raf, або мутації вищерозташованого активатору родини кіназ Raf або надекспресії вищерозташованого активатору родини кіназ Raf, є відомими у рівні техніки та охоплюють, але без обмеження неоплазми.

Сполуки винаходу можна також застосовувати у лікуванні станів, послаблених інгібуванням родини кіназ Raf (особливо B-Raf). Крім того запропонованими є способи лікування стану, послабленого інгібуванням родини кіназ Raf (особливо B-Raf) у ссавця при потребі цього, що полягає у застосуванні до ссавця, терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу. Також запропоновано застосування сполуки винаходу для отримання медикаменту для лікування стану, послабленого інгібуванням родини кіназ Raf (особливо B-Raf) у ссавця. Стани, послаблені інгібуванням родини кіназ Raf (у тому числі B-Raf) охоплюють, але без обмеження, неоплазми.

Відповідно, сполуки винаходу можна застосовувати у лікуванні вибраного з неоплазми, особливо чутливої неоплазми (рак або пухлина) у ссавця. Заявлений винахід також стосується способу лікування неоплазми, особливо чутливої неоплазми у ссавця при потребі цього, спосіб полягає у застосуванні до ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу. Заявлений винахід також стосується застосування сполуки винаходу для отримання медикаменту для лікування вибраного з неоплазми, особливо чутливої неоплазми, у ссавця.

"Чутлива неоплазма", як застосовувано тут, стосується неоплазми, що є чутливою до лікування інгібітором кінази та особливо неоплазми, що є чутливою до лікування Raf-інгібітором. Неоплазми, що асоційовані з неприйнятною активністю одної або більше родин кіназ Raf та особливо неоплазми, що виявляють мутацію родини кіназ Raf, надекспресію родини кіназ Raf, або мутацію вищерозташованого активатору родини кіназ Raf або надекспресію вищерозташованого активатору родини кіназ Raf, є тому чутливими до лікування Raf-інгібітором і є відомими у рівні техніки та охоплюють первинні та метастазні пухлини та типи раку. Дивись, Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), the Wellcome Trust Sanger Institute, <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/> та вищенаведені посилання.

Особливі приклади чутливих неоплазм у рамках винаходу охоплюють, але без обмеження нижченаведене:

- аденокарцинома Баррета;
- карциноми жовчних проток;
- рак грудної залози;
- цервікальний рак;
- холангіокарцинома;
- пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцитоми (охоплюючи багатоформну гліобластоми) та епендімоми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральній нервовій системі з походженням пухлин не від центральної нервової системи),
- рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки;
- рак шлунка;
- карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї;
- гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія;
- гепатоклітинна карцинома;
- рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень;
- рак яєчника;
- рак ендометрію;
- рак підшлункової залози;
- аденома слизової;
- рак простати;
- рак нирок;
- саркома;
- типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та

типи раку щитовидної залози.

Вищезгаданий перелік призначено для розкриття кожної з неоплазм індивідуально. В одному конкретному втіленні чутлива неоплазма є неоплазмою, що виявляє мутацію у BRAF.

Відповідно, в одному втіленні заявлений винахід стосується способу лікування будь-чого з групи: аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендіноми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози, або будь-якої їх підгрупи, у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього. Спосіб полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу до ссавця (наприклад, людини).

В одному втіленні заявлений винахід стосується способу лікування вибраного з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, або рак щитовидної залози, або будь-якої їх підгрупи.

В одному конкретному втіленні заявлений винахід стосується способу лікування вибраного з групи: холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, або рак щитовидної залози, або будь-якої їх підгрупи.

В одному кращому втіленні заявлений винахід стосується способу лікування вибраного з групи: рак ободової та прямої кишки у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього. Спосіб полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I). В одному кращому втіленні сполуку вибрано з групи:

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

та їх фармацевтично прийнятні солі. В одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному кращому втіленні заявлений винахід стосується способу лікування меланоми у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього. Спосіб полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I). В одному кращому втіленні сполуку вибрано з групи:

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

5 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

10 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

15 та їх фармацевтично прийнятні солі. В одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі.

20 В одному кращому втіленні заявлений винахід стосується способу лікування холангіокарциноми у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього. Спосіб полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I). В одному кращому втіленні сполуку вибрано з групи:

25 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

30 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

35 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

40 N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

45 та їх фармацевтично прийнятні солі. В одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі.

50 В одному кращому втіленні заявлений винахід стосується способу лікування вибраного з групи: рак щитовидної залози, у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього. Спосіб полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I). В одному кращому втіленні сполуку вибрано з групи:

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

55 N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

60 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

5 N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

та їх фармацевтично прийнятні солі. В одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному кращому втіленні заявлений винахід стосується способу лікування вибраного з групи: рак грудної залози, у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього. Спосіб полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I). В одному кращому втіленні сполуку вибрано з групи:

20 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

25 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

30 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

та їх фармацевтично прийнятні солі. В одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному кращому втіленні заявлений винахід стосується способу лікування вибраного з групи: рак яєчника у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього. Спосіб полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I). В одному кращому втіленні сполуку вибрано з групи:

45 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

50 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

55 N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

60

та їх фармацевтично прийнятні солі. В одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонаміду у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному кращому втіленні заявлений винахід стосується способу лікування недрібноклітинний рак легень у ссавця (наприклад, людини) при потребі цього. Спосіб полягає у застосуванні до ссавця (наприклад, людини) терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I). В одному кращому втіленні сполуку вибрано з групи:

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід; та

N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід; та

N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід;

та їх фармацевтично прийнятні солі. В одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонаміду у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі. У ще одному конкретному втіленні спосіб полягає у застосуванні N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі.

Заявлений винахід також стосується сполуки формули (I) для застосування у лікуванні вибраного з групи: аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендімоми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози, або будь-якої їх підгрупи, у ссавця (наприклад, людини).

Заявлений винахід крім того стосується застосування сполуки формули (I) для отримання медикаменту для лікування вибраного з групи: аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцити (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендімоми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-

то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланому; та типи раку щитовидної залози, або будь-якої їх підгрупи, у ссавця (наприклад, людини).

Як добре відомо у рівні техніки, пухлини можуть метастазувати від першого або первинного місцеположення пухлини до одної або більше інших пухлин або ділянок організму. Зокрема, метастази у центральну нервову систему (тобто, вторинні пухлини центральної нервової системи), та особливо мозку (тобто, метастази мозку), є добре відомими для пухлин та типів раку, як-то грудної залози, легень, меланому, нирок та ободової та прямої кишки. Як застосовувано тут, посилення на застосування або способи лікування "неоплазми", "пухлин" або "раку" у суб'єкта охоплює застосування та лікування вибраного з групи: первинна неоплазма, пухлина або рак, та де прийнятно, також застосування та лікування метастазів (тобто, зростання метастазних пухлин), також.

У ще одному втіленні чутливою неоплазмою є рак ободової та прямої кишки та винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні раку ободової та прямої кишки у ссавця (наприклад, людини) та застосування таких сполук для отримання медикаменту для лікування раку ободової та прямої кишки у ссавця (наприклад, людини).

У ще одному втіленні чутливою неоплазмою є меланома, та винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні меланому у ссавця (наприклад, людини) та застосування таких сполук для отримання медикаменту для лікування меланому у ссавця (наприклад, людини).

У ще одному втіленні чутливою неоплазмою є холангіокарцинома, та винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні холангіокарциноми у ссавця (наприклад, людини) та застосування таких сполук для отримання медикаменту для лікування холангіокарциноми у ссавця (наприклад, людини).

У ще одному втіленні чутливою неоплазмою є рак щитовидної залози, та винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні раку щитовидної залози, у ссавця (наприклад, людини) та застосування таких сполук для отримання медикаменту для лікування раку щитовидної залози, у ссавця (наприклад, людини).

В одному конкретному втіленні чутливою неоплазмою є рак грудної залози та винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні раку грудної залози, у ссавця (наприклад, людини) та застосування таких сполук для отримання медикаменту для лікування раку грудної залози, у ссавця (наприклад, людини).

У ще одному втіленні чутливою неоплазмою є рак яєчника та винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні раку яєчника у ссавця (наприклад, людини) та застосування таких сполук для отримання медикаменту для лікування раку яєчника у ссавця (наприклад, людини).

У ще одному втіленні чутливою неоплазмою є недрібноклітинний рак легень, та винахід стосується сполуки для застосування у лікуванні недрібноклітинного раку легень у ссавця (наприклад, людини) та застосування таких сполук для отримання медикаменту для лікування недрібноклітинного раку легень у ссавця (наприклад, людини).

Сполуки винаходу можна застосовувати поодиночі у лікуванні кожного з вищезгаданих станів або можна застосовувати для забезпечення додаткової або потенційно синергічної дії з певними хіміотерапіями, опромінюванням, біологічними або імунотерапевтичними (охоплюючи моноклональні антитіла) та вакцини. Сполуки винаходу можуть бути корисними для відновлення ефективності хіміотерапії та опромінювання та або з підвищенням чутливості до хіміотерапії та/або опромінювання.

На додаток до лікування чутливих неоплазм, сполуки винаходу можна також застосовувати у лікуванні інших станів, послаблених інгібуванням родини кіназ Raf, як-то кардіо-фаціо-шкірний синдром та полікістоз нирок.

В одному аспекті, заявлений винахід стосується способу лікування чутливої неоплазми у ссавця при потребі цього, що має етапи:

(а) аналіз зразку вказаної неоплазми для визначення чи є активувальна мутація у кодувальній послідовності для B-Raf у клітинах вказаної неоплазми;

(b) вибір ссавця, що має неоплазму з активувальною мутацією у кодувальній послідовності B-Raf; та

(c) застосування терапевтично ефективної кількості сполуки заявленого винаходу до ссавця, вибраного на етапі (b).

У певних втіленнях, активувальна мутація, наявна у кодувальній послідовності BRAF, є результатом у BRAF, що має амінокислотне заміщення, вибране з групи: R462I, I463S, G464V, G464E, G466A, G466E, G466V, G469A, G469E, D594V, F595L, G596R, L597V, L597R, T599I, V600E, V600D, V600K, V600R, T119S, та K601E. Дивись, наприклад, Фіг. 2 з Halilovic and Solvit (2008) Current Opinion in Pharmacology 8:419-26.

В одному втіленні заявлений винахід стосується способу лікування чутливої неоплазми у ссавця при потребі цього, що має етапи:

(а) аналіз зразку вказаної неоплазми для визначення чи є мутація, що кодує амінокислотне заміщення V600E, у кодувальній послідовності B-Raf у клітинах вказаної неоплазми;

(b) вибір ссавця, що має неоплазму з мутацією, що кодує амінокислотне заміщення V600E у B-Raf; та

(с) застосування терапевтично ефективної кількості сполуки заявленого винаходу до ссавця, вибраного на етапі (b).

Амінокислотне заміщення V600E у B-Raf описано, наприклад, Kumar et al. (2004) J Invest Dermatol. 122(2):342-8. Ця мутація звичайно є результатом мутації T1799A у кодувальній послідовності B-Raf людини. Відповідно, в одному втіленні заявленого винаходу, етап аналізу зразку вказаної неоплазми для визначення, чи є мутація, що кодує амінокислотне заміщення V600E, у кодувальній послідовності для B-Raf, проводять визначенням, чи містить кодувальна послідовність B-Raf у клітинах неоплазми мутацію T1799A.

Неоплазму можна вибрати з групи: аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцитоми (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендімоми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто, метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, лімфома неХоджкіна, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрію; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози.

В окремих втіленнях, неоплазму вибрано з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника, та рак щитовидної залози. В одному кращому втіленні неоплазмою є меланома.

В одному втіленні ссавцем є людина.

В одному втіленні сполукою винаходу є N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід або його фармацевтично прийнятна сіль. У конкретному втіленні сполукою винаходу є N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід мезилат. В альтернативному втіленні сполукою винаходу є N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

Зразок неоплазми для аналізу на наявність активувальних мутацій B-raf може походити з багатьох джерел, охоплюючи, але без обмеження, одиничні клітини, сукупність клітин, пухлини, культуру клітин, кістковий мозок, кров, або інші рідини тіла. Пухлина або клітинне джерело охоплює зразки пухлинної біопсії, зразки клітинної популяції, клітинну культуру або одиничні клітини. При виборі зразку слід розглядати процент зразку, що складають неопластичні клітини. У певних втіленнях, зразок неоплазми фіксують, застосовуючи запобіжний засіб перед аналізом на наявність активувальної мутації.

Етап аналізу зразку неоплазми для визначення, чи є активувальна мутація у кодувальній послідовності B-Raf у клітинах вказаної неоплазми, можна проводити, застосовуючи будь-який спосіб, відомий у рівні техніки. Наприклад, кодувальну послідовність для B-raf у клітинах зразку можна аналізувати для визначення, чи містить вона мутацію, що дає експресію активованої B-Raf. Способи визначення такої мутації є добре відомими у рівні техніки. Дивись, наприклад, Whitcombe et al. (1999) Nature Biotechnology 17:804-7, Gibson (2006) Clinica Chimica Acta 363: 32-47, Kim та Misra (2007) Annual Review of Biomedical Engineering 9:289-320, та U.S. Patent Nos. 6,326,145 та 6,270,967). Альтернативно, активувальні мутації у B-Raf можна ідентифікувати безпосередньо визначенням активованого білку B-raf, застосовуючи агент (наприклад, антитіло), що селективно зв'язує активовану B-raf.

Як застосовувано тут, термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки винаходу, що є достатньою для суб'єкта, до якого її застосовують, для виявлення біологічної або медичної реакції культури клітин, пухлини, системи, ссавця (охоплюючи людину), наприклад, дослідником або лікарем. Термін також охоплює у рамках кількості, ефективні для посилення нормальної фізіологічної функції. Наприклад, терапевтично ефективна кількість сполуки винаходу для лікування стану, опосередкованого принаймні одною родиною кіназ Raf, є кількістю, достатньою для лікування стану суб'єкта. Подібним чином, терапевтично ефективна кількість сполуки винаходу для лікування чутливої неоплазми є кількістю, достатньою для лікування чутливої неоплазми у суб'єкта. В одному втіленні заявленого винаходу, терапевтично ефективна кількість сполуки винаходу є кількістю, достатньою для регулювання, модулювання, зв'язування або інгібування принаймні одної родини кіназ Raf. Більш особливо, у цьому втіленні терапевтично ефективна кількість сполуки винаходу є кількістю, достатньою для регулювання, модулювання, зв'язування або інгібування B-Raf.

Точна терапевтично ефективна кількість сполук винаходу залежить від ряду факторів. Є змінні, притаманні для сполуки, охоплюючи, але без обмеження, нижченаведене: молекулярна маса, інгібіторна активність стосовно цільової кінази, поглинання, біопридатність, розподілення в організмі, проникність пухлин, період напівперетворення, метаболізм, зв'язування білку та екскреція. Ці змінні визначають, якої дози сполуки потребує застосування для інгібування цільової кінази на достатній процент, та достатню кількість часу для потрібної дії на стан, що лікують (наприклад, неоплазму). Загалом, метою є інгібувати цільову кіназу на 50 % або більше так довго, як можливо. Тривалість піддавання дії ліків обмежена тільки періодом напівперетворення сполуки, та побічною дією лікування, що потребує призупинення дозування. Кількість застосовуваної сполуки також залежить від пацієнтів та хвороб, охоплюючи, але без обмеження, нижченаведене: вік, маса, супровідне лікування та медичний стан суб'єкта, якого лікують, точний стан, що потребує лікування та його суворість, природа композиції, та шлях застосування. Зрештою доза буде на розсуд лікаря або ветеринара. Звичайно, сполуку винаходу надають для лікування у межах 0,01 до 30 мг/кг маси тіла реципієнта (ссавця) на добу, на дозу або на цикл лікування та більш звичайно у межах 0,1 до 10 мг/кг маси тіла на добу або на дозу або на цикл лікування. Таким чином, для дорослої людини 70 кг, яку лікують від стану, опосередкованого принаймні одною родиною кіназ Raf, фактична кількість на добу, на дозу або на цикл лікування звичайно буде від 1 до 2000 мг та цю кількість можна давати одиничною або багатьма дозами на добу або на дозу або на цикл лікування. Режим дозування можуть варіювати та будуть визначеними на основі клінічного досвіду зі сполукою. Режим дозування можна застосовувати у межах від безперервного дозування до переривчастого дозування. Терапевтично ефективна кількість фармацевтично прийнятної солі сполуки формули (I) можна визначати, як пропорцію терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), як вільної основи. Намічають, що подібне дозування буде прийнятним для лікування чутливих неоплазм, описаних вище.

Для застосування у терапії, терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу можна застосовувати, як необроблений хімікат, він є звичайно наявним, як активний інгредієнт фармацевтичної композиції або рецептури. Відповідно, заявлений винахід крім того стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку винаходу. Фармацевтична композиція може крім того містити один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів та/або напонювачів. Носії, розріджувачі та/або напонювачі повинні бути прийнятними і сумісними з іншими інгредієнтами композиції та нешкідливими для їх реципієнта. Згідно з ще одним аспектом винаходу також запропоновано спосіб отримання фармацевтичної рецептури, у тому числі змішування сполуки винаходу з одним або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів та/або напонювачів.

Фармацевтичні рецептури можуть бути у формах одиничних доз, що містять попередньо визначену кількість активного інгредієнту на одиничну дозу. Така доза може містити, наприклад, 0,5 мг – 1 г, переважно 1 мг – 700 мг, більш переважно 5 мг – 100 мг сполуки винаходу (як вільну основу, сольват (охоплюючи гідрат) або сіль, у будь-якій формі), залежно від стану, що лікують, шляху застосування, та віку, маси та стану пацієнта. Кращими одиничними дозованими рецептурами є ті, що містять добову дозу, тижневу дозу, місячну дозу, піддозу або їх прийнятну фракцію активного інгредієнту. Більш того, такі фармацевтичні рецептури можна отримувати будь-якими способами, добре відомими у рівні техніки.

Фармацевтичні рецептури можна адаптувати для застосування будь-яким прийнятним шляхом, наприклад, перорально (у тому числі капсули, таблетки, заповнені рідиною капсули, розпадані таблетки, таблетки з негайним, затриманим та контрольованим вивільненням, пероральні смужки, розчини, сиропи, букальні та сублінгвальні), ректально, назально,

інгалаційно, місцево (у тому числі трансдермально), вагінально або парентерально (у тому числі підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або інтрадермально). Такі рецептури можна отримувати будь-яким способом, відомим у рівні техніки, наприклад, змішуванням активного інгредієнту з носіями, напонувачами або розріджувачами. Загалом, носій, напонувач або розріджувач, застосовувані у фармацевтичній рецептурі є "нетоксичними", що означає, що вони безпечні для споживання, а "інертний" означає, що вони впливають шкідливо на терапевтичну активність активного інгредієнту.

Фармацевтичні рецептури, адаптовані для перорального застосування можуть бути дискретними одиницями, як-то заповнені рідиною або тверді капсули; таблетки з негайним, затриманим або контрольованим вивільненням; порошки або гранули; розчини або суспензії у водних або неводних рідинах; їстівні пілки; рідкі емульсії олива-у-воді, рідкі емульсії вода-в-оливі або пероральні смужки, як-то просочені гелеві смужки.

Наприклад, для перорального застосування у формі таблетки або капсули, активні ліки можна поєднувати з пероральним фармацевтично прийнятним носієм, як-то етанол, гліцерин, вода тощо. Порошки отримують розтиранням сполук до придатного тонкого розміру та змішуванням із подібним чином розтертим фармацевтичним носієм, як-то їстівний вуглевод, як-то крохмаль або манітол. Смаковий агент, консервант, диспергатор та барвник можуть бути також.

Тверді капсули роблять отриманням суміші порошку, як описано вище, та заповненням желатинових оболонки. Гліданти та лубриканти, як-то колоїдний силікагель, тальк, магнію стеарат, кальцію стеарат або твердий поліетиленгліколь можна додавати до суміші порошку перед заповненням. Солюбілізатор, як-то агар-агар, кальцію карбонат або натрію карбонат можна також додавати для поліпшення придатності медикаменту, при ковтанні капсули.

Більш того, коли потрібно або необхідно, придатні зв'язуючі, лубриканти, розпадні агенти та барвники можна також вводити у суміш. Придатні зв'язуючі охоплюють крохмаль, желатин, природні цукри, як-то глюкоза або бета-лактоза, природні та синтетичні камеді, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, воски тощо. Лубриканти у цих дозованих формах охоплюють натрію олеат, натрію стеарат, магнію стеарат, натрію бензоат, натрію ацетат, натрію хлорид тощо. Дезінтегратори охоплюють, без обмеження, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь тощо. Таблетки формують, наприклад, отриманням суміші порошку, гранулюванням, додаванням лубриканту та дезінтегратору та пресуванням у таблетки. Суміш порошку отримують змішуванням відповідно розтертої сполуки, з розріджувачем або основою, як описано вище, та необов'язково, зі зв'язуючим, як-то карбоксиметилцелюлоза, альгінат, желатин, або полівінілпіролідон, прискорювач ресорбції, як-то четвертинна сіль та/або абсорбент, як-то бентоніт, каолін або дикальцію фосфат. Суміш порошку можна гранулювати змочуванням із зв'язуючим, як-то сироп, крохмальна паста, або розчини целюлозних або полімерних. Як альтернативу гранулюванню, суміш порошку можна пропускати через пристрій таблетування та перетворювати у гранули. Суміш тоді пресують у таблетки. Сполуки заявленого винаходу можна також поєднувати інертним носієм та пресувати у таблетки безпосередньо без гранулювання. Захисне покриття шелаком, покриття цукром або полімерним матеріалом можуть бути запропонованими. Барвники можна додавати до цих покриттів для розрізнення відмінних одиничних доз.

Пероральні рідини, як-то розчини, сиропи та еліксири можна отримувати у дозований одиничній формі так, щоб надати попередньо визначену кількість сполуки. Розчини та сиропи можна отримувати розчиненням сполуки у відповідно приправленому водному розчині, тоді як еліксири отримують застосуванням фармацевтично прийнятного спиртового носія. Суспензії можна формувати диспергуванням сполуки у фармацевтично прийнятному носії. Солюбілізатори та емульгатори, як-то етоксирований ізостеариловий спирт та поліоксіетилен-сорбітол-етери, консерванти, смакові добавки або природні замінники цукру або штучні замінники цукру, тощо, можна додавати також.

Де прийнятно, одиничні дозовані рецептури для перорального застосування можуть бути мікроінкапсульованими. Рецептуру можна також отримувати для подовженого або підтримуваного вивільнення, як наприклад, з покриттям.

Сполуки винаходу можна також застосовувати у формі системи доставки ліпосомами. Ліпосоми можна утворювати з фосфоліпідів, як-то холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Сполуки винаходу можна також доставляти застосуванням моноклональних антитіл, як індивідуальних носіїв, з котрими сполучають молекули сполук. Сполуки можна також сполучати з розчинними полімерами, як націлювальними носіями ліків. Такі полімери охоплюють полівінілпіролідон, кополімер пірану, полігідроксипропіл-метакриламідфенол,

полігідроксіетиласпартамідфенол, або поліетиленоксид-полілізин, заміщений пальмітоїл-залишками. Більш того, сполуки можна сполучати з біорозкладними полімерами, корисними для контрольованого вивільнення ліків, як-то поліцентрова кислота, полепсирон капролактон, полігідроксимасляна кислота, поліортоестери, поліацеталі, полідігідропірани, поліціаноакрилати та перехресно-зв'язані або блок-кополімери гідрогелів.

Фармацевтичні рецептури, адаптовані для трансдермального застосування, можуть бути дискретними пластирними з подовженою дією. Наприклад, активний інгредієнт можна доставляти з пластиру іонофорезом, як загалом описано у Pharmaceutical Research (1986) 3(6):318.

Фармацевтичні рецептури, адаптовані для місцевого застосування, можна формувати, як мазі, креми, суспензії, лосьйони, порошки, розчини, пасти, гелі, спреї, аерозолі або оливи. Для лікування зовнішніх пухлини, як-то шкіри, рецептури можна наносити, як місцеву мазь або крем. При формуванні у мазь, активний інгредієнт можна застосовувати з парафіновою або водною основою. Альтернативно, активний інгредієнт можна формувати у крем з основою олива-у-воді або вода-в-оливі. Фармацевтичні рецептури, адаптовані для місцевого застосування в очі охоплюють очні краплі, де активний інгредієнт розчиняють або суспендують у придатному носії, особливо водному розчиннику. Фармацевтичні рецептури, адаптовані для місцевого застосування у роті охоплюють пастилки та полоскання для рота.

Фармацевтичні рецептури, адаптовані для ректального застосування можуть бути, як супозиторії або як клізми.

Фармацевтичні рецептури, адаптовані для назального застосування, де носієм є твердий матеріал, охоплюють порошок, що має розмір частинок, наприклад, у межах 20-500 мікрон, що застосовують як нюхальний засіб, тобто швидкою інгаляцією у ніс. Придатні рецептури, де носієм є рідина, для застосування, як назального спрею або назальних крапель, охоплюють водні або олійні розчини активного інгредієнту.

Фармацевтичні рецептури, адаптовані для застосування інгаляцією, охоплюють порошок з тонких частинок, що можна створювати різноманітними засобами аерозолів під тиском з вимірюваним дозуванням, інгаляторів з вимірюваним дозуванням, інгаляторів сухого порошку, розпилювачів або апаратів для вдихання.

Фармацевтичні рецептури, адаптовані для вагінального застосування, можуть бути як песарії, тампони, креми, гелі, пасти, пілки або спреї.

Фармацевтичні рецептури, адаптовані для парентерального застосування охоплюють водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, котрі можуть містити анти-оксиданти, буфери, бактеріостати та розчинні речовини, що надають рецептурі прийнятну тоничність кров'ю реципієнта; та водні та неводні стерильні суспензії, що охоплюють суспендувальні агенти та загусники. Рецептури можуть бути у одинично-дозовому або багато-дозовому контейнері та їх можна зберігати у ліофілізованому стані, що потребує тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкції, негайно перед застосуванням. Розчини та суспензії для негайного застосування ін'єкціями можна отримувати із стерильних порошоків, гранул та таблеток.

Зрозуміло, що на додаток до згаданих вище інгредієнтів, рецептури містять інші звичайні у рівні техніки агенти, наприклад, придатні для перорального застосування містять смакові агенти.

У вищеописаних способах лікування сполуку винаходу можна застосовувати поодиноці, у комбінації з одною або більше іншими сполуками винаходу або у комбінації з іншими терапевтичними агентами. Зокрема, у способах лікування стану, послабленого інгібуванням принаймні одної родини кіназ Raf, та у способах лікування чутливих неоплазм, можлива комбінація з іншими хімотерапевтичними, біологічними, гормональними агентами, антитілами та замісною терапією, а також комбінація з хірургічним лікуванням та радіотерапією. Агенти замісної терапії охоплюють анагетіки, протиблювотні агенти та агенти для лікування гематологічного побічного ефекту, як-то нейтропенія. Анагетіки є добре відомими у рівні техніки. Протиблювотні агенти охоплюють, але без обмеження антагоністи 5HT₃, як-то ондансетрон, гранісетрон, доласетрон, палонсетрон тощо; прохлорперазин; метаклопромід; дифенгідрамін; прометазин; дексаметазон; лоразепам; галоперидол; дроабінол; оланзапін; та антагоністи нейрокініну-1, як-то апрепітант, фозапрепітант та казопітант, застосовувані поодиноці або у різноманітних комбінаціях.

Термін "хімотерапевтичний", як застосовувано тут, стосується будь-якого хімічного агенту, що має терапевтичну дію на суб'єкта, до котрого його застосовують. "Хімотерапевтичні" агенти охоплюють, але без обмеження анти-неопластичні агенти. Як застосовувано тут, "анти-неопластичні агенти" охоплюють цитотоксичні та цитостатичні агенти, у тому числі біологічні, імунологічні та вакцинні терапії. Комбінаційні терапії згідно з винаходом таким чином полягають

у застосуванні принаймні одної сполуки винаходу та застосування принаймні одного іншого способу лікування. В одному втіленні комбінаційні терапії згідно з винаходом полягають у застосуванні принаймні одної сполуки винаходу та хірургічного лікування. В одному втіленні комбінаційні терапії згідно з винаходом полягають у застосуванні принаймні одної сполуки винаходу та радіотерапії. В одному втіленні комбінаційні терапії згідно з винаходом полягають у застосуванні принаймні одної сполуки винаходу та принаймні одного агента замісної терапії (наприклад, принаймні одного анти-блювального агента). В одному втіленні комбінаційні терапії згідно з заявленим винаходом полягають у застосуванні принаймні одної сполуки винаходу та принаймні одного іншого хіміотерапевтичного агента. В одному конкретному втіленні винахід стосується застосування принаймні одної сполуки винаходу та принаймні одного анти-неопластичного агента.

У ще одному аспекті, заявлений винахід стосується способів лікування, які описано вище, що полягають у застосуванні сполук винаходу разом з принаймні одним хіміотерапевтичним агентом. В одному конкретному втіленні хіміотерапевтичний агент є анти-неопластичним агентом. У ще одному втіленні винахід стосується фармацевтичної композиції, яку описано вище, що крім того містить принаймні один інший хіміотерапевтичний агент, більш особливо, хіміотерапевтичний агент є анти-неопластичним агентом. Заявлений винахід також стосується способів лікування, які описано вище, що полягають у застосуванні сполук винаходу разом із принаймні одним агентом замісної терапії (наприклад, анти-блювальним агентом).

Сполуки винаходу та принаймні один додатковий анти-неопластичний агент або замісну терапію можна застосовувати у комбінації разом або послідовно у будь-якій терапевтично прийнятній комбінації. Застосування сполуки винаходу з одним або більше іншими анти-неопластичними агентами може бути у комбінації разом в одній фармацевтичній композиції, або двох або більше окремих фармацевтичних композиціях. Компоненти комбінації можна застосовувати окремо послідовно, де один активний інгредієнт застосовують першим та інший другим або навпаки. Таке послідовне застосування може бути близьким у часі або віддаленим у часі.

Коли сполуку винаходу застосовують у комбінації із анти-неопластичним агентом та/або агентом замісної терапії, доза кожної сполуки може відрізнитися від тої, коли сполуку застосовують поодиночі. Прийнятні дози ясні спеціалістам. Прийнятну дозу сполуки винаходу та інших терапевтично активних агентів та розподіл застосування у часі вибирають для досягнення потрібної комбінованої терапевтичної дії на розсуд лікаря.

Звичайно, будь-який хіміотерапевтичний агент, що має активність проти чутливої неоплазми, що лікують, можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу, за умови, що окремий агент є клінічно сумісним з терапією, застосовуючи сполуку винаходу. Звичайні анти-неопластичні агенти, корисні згідно з заявленим винаходом, охоплюють, але без обмеження: алкілювальні агенти, анти-метаболіти, антипухлинні антибіотики, антимітотичні агенти, інгібітори топоізомераз I та II, гормони та аналоги гормонів; ретиноїди, інгібітори шляху трансдукції сигналу, у тому числі інгібітори зростання клітин або функції фактору росту, інгібітори ангіогенезу, та інгібітори серин/треонін-кінази або інших кіназ; інгібітори циклін-залежних кіназ; антисенсові терапії та імунотерапевтичні агенти, у тому числі моноклональні, вакцини або інші біологічні агенти.

Алкілювальні агенти є нефазо-особливими анти-неопластичними агентами та сильними електрофілами. Звичайно, алкілювальні агенти утворюють ковалентні зв'язки алкілюванням ДНК через нуклеофільні групи молекул ДНК, як-то фосфатних, аміно та гідроксигруп. Таке алкілювання руйнує функцію нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі клітин. Алкілювальні агенти можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у композиціях та способах, описаних вище. Приклади алкілювальних агентів охоплюють, але без обмеження азотисті іприти, як-то циклофосфаміди, темозоломід, мелфалан та хлорамбуцил; оксазафосфорини; алкілсульфонати, як-то бусульфан; нітрозосечовини, як-то кармустин; триазени, як-то дакарбазин; та координаційні комплекси платини, як-то цисплатин, оксаліплатин та карбоплатин.

Антиметаболітні неопластичні агенти є фазо-особливими анти-неопластичними агентами, що діють на S-фазі (синтез ДНК) інгібуванням клітинного циклу синтезу ДНК або інгібуванням синтезу основ пурину або піримідину, тим обмежуючи синтез ДНК. Кінцевим результатом припинення S-фази є загибель клітин. Антиметаболітні неопластичні агенти можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у композиціях та способах, описаних вище. Приклади антиметаболітних анти-неопластичних агентів охоплюють, але без обмеження аналоги пурину та піримідину та антифолатні сполуки, а більш конкретно, гідроксисечовину,

цитозин, арабінозид, ралітрексед, тегафур, флуорурацил (наприклад, 5FU), метотрексат, цитарабін, меркаптопурин та тіогуанін.

Антипухлинні антибіотики є нефазо-особливими агентами, що зв'язують ДНК або входять в неї. Звичайно, така дія руйнує функцію нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі клітин.

5 Антипухлинні антибіотики можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у композиціях та способах, описаних вище. Приклади антипухлинних антибіотиків охоплюють, але без обмеження, актиноміцини, як-то дактиноміцин; антрацикліни, як-то даунорубіцин, доксорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин та мітоксантрон; мітоміцин С та блеоміцини.

Антимікроканальцеві або антимітотичні агенти є фазо-особливими агентами, активними проти мікроканальців клітин пухлини протягом фази М або мітозу клітинного циклу.

10 Антимітотичні агенти можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у композиціях та способах, описаних вище. Приклади антимітотичних агентів охоплюють, але без обмеження, дитерпеноїди, алкалоїди вінка, інгібітори поло-подібної кінази (Plk) та інгібітори CcnE. Приклади дитерпеноїдів охоплюють, але без обмеження, паклітаксел та його аналог

15 доцетаксел. Приклади алкалоїдів вінка охоплюють, але без обмеження, вінбластин, вінкристин, віндезин та вінорелбін. Інгібітори Plk є обговореними нижче.

Інгібітори топоізомерази охоплюють інгібітори топоізомерази II та інгібітори топоізомерази I. Інгібітори топоізомерази II, як-то епіподофілотоксини, є анти-неопластичними агентами, похідними від мандрагори, що звичайно вражають клітини на S та G2 фазах клітинного циклу

20 утворенням потрійного комплексу з топоізомеразою II та ДНК, спричинюючи розриви ланцюгів ДНК. Розриви ланцюгів накопичуються та настає загибель клітин. Приклади епіподофілотоксинів охоплюють, але без обмеження, етопозид та теніпозид. Камптототетцини, у тому числі камптототетцин та похідні камптототетцину є доступними або зараз розробляють, як інгібітори топоізомерази I. Приклади камптототетцинів охоплюють, але без обмеження амсакрин,

25 іринотекан, топотекан, та різноманітні оптичні форми 7-(4-метилпіперазино-метил)-10,11-етилендіокси-20-камптототетцину. Інгібітори топоізомерази можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у композиціях та способах, описаних вище.

Гормони та аналоги гормонів є корисними сполуками для лікування типів раку, у котрих є взаємозв'язок між гормонами та зростанням та/або відсутністю зростання раку. Антипухлинні

30 гормони та аналоги гормонів можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у композиціях та способах, описаних вище. Приклади гормонів та аналогів гормонів, можна вважати, є корисними у лікуванні неоплазм і охоплюють, але без обмеження антиестрогени, як-то тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, фулвестрант, йодоксифен та дролоксифен; анти-андрогени; як-то флутамід, нілутамід, бікалутамід та ципротерон ацетат;

35 адренокортикостероїди, як-то преднізон та преднізолон; аміноглютетимід та інші інгібітори ароматази, як-то анастрозол, летразол, воразол, та екземестан; прогестрини, як-то мегестрол ацетат; інгібітори 5 α -редуктази, як-то фінастерид та дутастерид; та гормони вивільнення гонадотропіну (GnRH) та їх аналоги, як-то агоністи та антагоністи лютеїнізованого гормону-гормону вивільнення (LHRH), як-то гoserelin лупролід, лейпрорелін та бусерелін.

40 Ретиноїди є сполуками, що зв'язуються та активують принаймні один рецептор ретиноєвої кислоти з групи: RAR α , RAR β , та RAR γ , та/або сполуки, що зв'язуються та активують принаймні один з RAR α , RAR β , та RAR γ , а також принаймні один ретиноєвий X-рецептор (RXR), у тому числі RXR α , RXR β , та RXR γ . Ретиноїди для застосування згідно з заявленим винаходом звичайно мають афінність стосовно RAR, а особливо стосовно RAR α та/або RAR β . Однак, певні

45 синтетичні ретиноїди, як-то 9-цис-ретиноєва кислота, також мають афінність стосовно RAR та RXR. В одному втіленні ретиноїд має афінність стосовно RAR α (агоніст RAR α).

Приклади конкретних ретиноїдів, що можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу охоплюють: ретиноєву кислоту; повністю-транс-ретиноєву кислоту ("ATRA" також відомо, як "третиноїн"); тамібаротен ("Am80"); 9-цис-ретиноєву кислоту ((2E,4E,6Z,8E)-3,7-

50 Диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-еніл)нона-2,4,6,8-тетраєнову кислоту) (також відомо, як "9-цис-Третиноїн") (від Sigma); Ізотретиноїн ((2Z,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметил-1-циклогексеніл)нона-2,4,6,8-тетраєнова кислота) (також відома, як "13-цис-ретиноєва кислота") (Accutane®); Am580 (4-(5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафтамідо)бензойна кислота), Дивись, M. Gianni, Blood 1996 87(4):1520-1531; TTNPB (4-[E-2-(5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталеніл)-1-пропеніл]бензойна кислота) (також відома, як "Ro 13-7410")

55 Дивись, M.F. Boehm et al. J. Med. Chem. 1994 37:2930 та R.P. Bissonnette et al., Моль. Cell. Biol. 1995 15:5576; та BMS753 (4-[(2,3-дигідро-1,1,3,3-тетраметил-2-оксо-1H-інден-5-іл)карбоніл]аміно]-бензойна кислота) Дивись, USPN 6184256.

Інші відомі у рівні техніки агоністи RAR α можна також застосовувати згідно з заявленим

60 винаходом.

Інгібітори шляху трансдукції сигналу є інгібіторами, що блокують або інгібують хімічний процес, що викликає внутрішньоклітинну зміну. Як застосовувано тут, ці зміни охоплюють, але без обмеження, проліферацію, диференціювання або виживання клітин. Інгібітори шляху трансдукції сигналу, корисні згідно з заявленим винаходом, охоплюють, але без обмеження,

інгібітори рецепторних тирозин-кіназ, нерелепторних тирозин-кіназ, блокаторів домену SH₂/SH₃, серин/треонін-кіназ, фосфатидил інозитол-3-ОН кіназ, передачі сигналів міоінозиту, та Ras-онкогенів. Інгібітори шляху трансдукції сигналу можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у композиціях та способах, описаних вище.

Кілька білкових тирозин-кіназ каталізують фосфорилювання конкретних залишків тирозину у різноманітних білках, задіяних у регулюванні зростання клітин. Такі білкові тирозин-кінази можна класифікувати, як рецепторні або нерелепторні кінази.

Інгібітори рецепторних тирозин-кіназ, що можна поєднувати зі сполуками винаходу, охоплюють задіяні у регулюванні зростання клітин, ці рецепторні тирозин-кінази є іноді позначеними, як "рецептори фактору росту". Приклади інгібіторів рецептору фактору росту, охоплюють, але без обмеження інгібітори вибраного з групи: рецептори інсулінового фактору росту (IGF-1R, IR та IRR); рецептори родини епідермального фактору росту (EGFR, ErbB2, та ErbB4); рецептори похідного від тромбоцитів фактору росту (PDGFRs), рецептори судинного ендотеліального фактору росту (VEGFRs), домени тирозин-кінази з гомологією типу імуноглобуліну та епідермального фактору росту (TIE-2), фактор стимулювання колоній макрофагів (c-fms), c-kit, c-met, рецептори фактору росту фібробластів (FGFRs), рецептори фактору росту гепатоцитів (HGFRs), рецептори Trk (TrkA, TrkB, та TrkC), рецептори ефрину (Eph) та RET-протоонкоген.

Кілька інгібіторів рецепторів фактору росту зараз розроблено, вони охоплюють антагоністи лігандів, антитіла, інгібітори тирозин-кінази, антисенсові олігонуклеотиди та аптамери. Будь-які з цих інгібіторів рецепторів фактору росту можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у будь-чому з композицій та способів, описаних тут. Трастузумаб (Herceptin®) є прикладом інгібітору функції фактору росту анти-erbB2-антитіл. Одним прикладом інгібітору функції фактору росту анти-erbB1-антитіл є цетуксимаб (Erbix™, C225). Бевацизумаб (Avastin®) є прикладом моноклонального антитіла проти VEGFR. Приклади дрібномолекулярних інгібіторів епідермальних рецепторів фактору росту охоплюють, але без обмеження лапатиніб (Tykerb™) та ерлотиніб (TARCEVA®). Іматиніб (GLEEVEC®) є одним прикладом інгібітору PDGFR. Приклади інгібіторів VEGFR охоплюють пазопаніб, ZD6474, AZD2171, PTK787, сунітиніб та сорафеніб.

В одному втіленні винахід стосується способів лікування будь-чого з вищенаведених різноманітних станів, що полягає у застосуванні сполуки винаходу у комбінації з інгібітором EGFR або ErbB. В одному конкретному втіленні способи заявленого винаходу полягають у застосуванні сполуки винаходу у комбінації з лапатинібом. В одному конкретному втіленні способи заявленого винаходу полягають у застосуванні сполуки винаходу у комбінації із трастузумабом. В одному конкретному втіленні способи заявленого винаходу полягають у застосуванні сполуки винаходу у комбінації із ерлотинібом. В одному конкретному втіленні способи заявленого винаходу полягають у застосуванні сполуки винаходу у комбінації із гефітинібом.

У ще одному втіленні заявлений винахід стосується способів лікування будь-чого з вищенаведених різноманітних станів, що полягає у застосуванні сполуки винаходу у комбінації з інгібітором VEGFR. В одному конкретному втіленні способи заявленого винаходу полягають у застосуванні сполуки винаходу у комбінації з пазопанібом.

Тирозин-кінази, що не є трансмембранними рецепторними кіназами фактору росту є названими нерелепторними, або внутрішньоклітинними тирозин-кіназами. Інгібітори нерелепторних тирозин-кіназ є іноді позначеними, як "анти-метастазні агенти" та є корисними згідно з заявленим винаходом. Цілі або потенційні цілі анти-метастазних агентів, охоплюють, але без обмеження, c-Src, Lck, Fyn, Yes, Jak, Abl кіназу (c-Abl та Bcr-Abl), FAK (фокально-адгезійна кіназа) та тирозин-кіназу Брутона (BTK). Нерелепторні кінази та агенти, котрі інгібують функцію нерелепторної тирозин-кінази, описані Sinha, S. та Corey, S.J., (1999) J. Hematother. Stem Cell Res. 8:465-80; та Bolen, J.B. та Brugge, J.S., (1997) Annu. Rev. of Immunol. 15:371-404.

Блокатори домену SH₂/SH₃ є агентами, що руйнують домен зв'язування SH₂ або SH₃ у ряді ферментів або адапторних білків, охоплюючи, але без обмеження, субодиницю PI3-K p85, родину кінази Src, адапторні молекули (Shc, Crk, Nck, Grb2) та Ras-GAP. Приклади інгібіторів Src охоплюють, але без обмеження, дазатиніб та BMS-354825 (J.Med.Chem (2004) 47:6658-6661).

Інгібітори серин/треонін-кіназ можна також застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у будь-чому з композицій та способів, описаних вище. Приклади інгібіторів серин/треонін-кіназ, що можна також застосовувати у комбінації зі сполукою заявленого винаходу охоплюють, але без обмеження, інгібітори поло-подібної кінази (родина Plk, наприклад, Plk1, Plk2, та Plk3), що грають критичні ролі у регулюванні у клітинному циклі, у тому числі вході та виході з мітозу; блокатори каскаду MAP-кіназ, що охоплюють інших інгібіторів Ras/Raf-кіназ, мітогенні або позаклітинні регульовані кінази (MEKs), та позаклітинні регульовані кінази (ERKs); інгібітори кіназ Aurora (охоплюючи інгібітори Aurora A та Aurora B); блокатори членів родини білкових кіназ C (PKC), у тому числі інгібітори підтипів PKC (альфа, бета, гамма, епсилон, мію, лямбда, йота, зета); інгібітори родини кіназ каппа-B (Ikb) (IKK-альфа, IKK-бета); інгібітори родини кіназ PKB/Akt; та інгібітори рецепторних кіназ TGF-бета. Приклади інгібіторів Plk описані у PCT Publication No. WO04/014899 та WO07/03036. Інші приклади інгібіторів серин/треонін-кіназ є відомими у рівні техніки. У ще одному втіленні заявлений винахід стосується способів лікування будь-чого з вищенаведених різноманітних станів, що полягає у застосуванні сполуки винаходу у комбінації з інгібітором Plk. В одному конкретному втіленні способи заявленого винаходу полягають у застосуванні сполуки винаходу у комбінації з 5-{6-[(4-Метилпіперазин-1-іл)метил]-1H-бензімідазол-1-іл}-3-{(1R)-1-[2-(трифлуорметил)феніл]етокси}тіофен-2-карбоксамідом.

Урокіназа, також позначена, як активатор плазміногену типу урокінази (uPA), є серин-протеазою. Активування плазміну серин-протеази спонукає каскад протеолізу, що є задіяним у тромболіз або розкладанні позаклітинного матриксу. Підвищена експресія урокінази та кількох інших компонентів системи активування плазміноген корелюють зі злоякісністю, у тому числі кількома аспектами біології раку, як-то адгезія, міграція клітин та клітинні мітотичні шляхи метаболізму, також. Інгібітори експресії урокінази можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу у композиціях та способах, описаних вище.

Інгібітори онкогену Ras можуть також бути корисними у комбінації зі сполуками заявленого винаходу. Такі інгібітори охоплюють, але без обмеження, інгібітори фарнезилтрансферази, гераніл-гераніл-трансферази, та CAAX-протеаз, а також антисенсові олігонуклеотиди, рибозими та імунотерапію. Такі інгібітори, як показано, блокують активування Ras у клітинах, що містять мутант Ras, таким чином діючи, як антипроліферативні агенти.

Інгібітори кіназ, задіяні у передачі сигналів IGF-1R можуть також бути корисними у комбінації зі сполуками заявленого винаходу. Такі інгібітори охоплюють, але без обмеження інгібітори JNK1/2/3, PI3K, AKT та MEK, та інгібітори передачі сигналів 14,3,3. Приклади інгібіторів AKT описані у PCT Publication No. WO 2007/058850, від 24 травня 2007, що відповідає PCT Application No. PCT/US2006/043513, від 9 Nov 2006. Один окремий розкритий там інгібітор AK є – 4-(2-(4-аміно-1,2,5-оксадіазол-3-іл)-1-етил-7-[(3S)-3-піперидинілметил]окси)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-іл)-2-метил-3-бутин-2-олом.

Інгібітори передачі сигналів клітинного циклу, у тому числі інгібітори циклін-залежних кіназ (CDKs) є також корисними у комбінації зі сполуками винаходу у композиціях та способах, описаних вище. Приклади циклін-залежних кіназ, у тому числі CDK2, CDK4, та CDK6, та інгібітори описані, наприклад, Rosania G. R., et al., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10:215-230.

Інгібітори ангіогенезу рецепторних кіназ можуть також знайти застосування згідно з заявленим винаходом. Інгібітори ангіогенезу відносно VEGFR та TIE-2 є обговореними вище стосовно інгібіторів трансдукції сигналу (обидва є рецепторними тирозин-кіназами). Інші інгібітори можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу. Наприклад, анти-VEGF антитіла, що не розпізнають VEGFR (рецепторну тирозин-кіназу), але зв'язують ліганд; дрібномолекулярні інгібітори інтегрину (альфа_v бета₃), що інгібують ангіогенез; ендостатин та ангіостатин (neRTK) можуть також бути корисними у комбінації зі сполуками винаходу. Одним прикладом антитіла VEGFR є бевацизумаб (AVASTIN®).

Інгібітори членів родини фосфатидил інозитол-3-OH-кіназ, у тому числі блокатори PI3-кінази, ATM, ДНК-ПК, та Ku можуть також бути корисними у комбінації з заявленим винаходом.

Також потенційне застосування у комбінації зі сполуками винаходу має інгібітори передачі сигналів міо-інозиту, як-то блокатори фосфоліпази C та аналоги міоінозиту.

siRNA, RNAi, полінуклеотиди у нуклеїновій кислоті, та антисенсові терапії можна також застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу. Приклади такої антисенсової терапії охоплюють спрямовані у напрямі до цілей, описаних вище, як-то ISIS 2503, та підходи генної терапії, як-то застосовуючи тимідин-кіназу або цитозин-деаміназу. Агенти, застосовувані у імунотерапевтичних режимах, можуть також бути корисними у комбінації зі сполуками винаходу. Імунотерапевтичні режими охоплюють підходи ex-vivo та in-vivo для підвищення імуногенності клітин пухлин пацієнта, як-то трансфекція цитокінами (наприклад, IL-2, IL-4, GM-CSF та M-CSF), підходи для посилення активності Т-клітин, підходи з трансфектованими імунними клітинами та

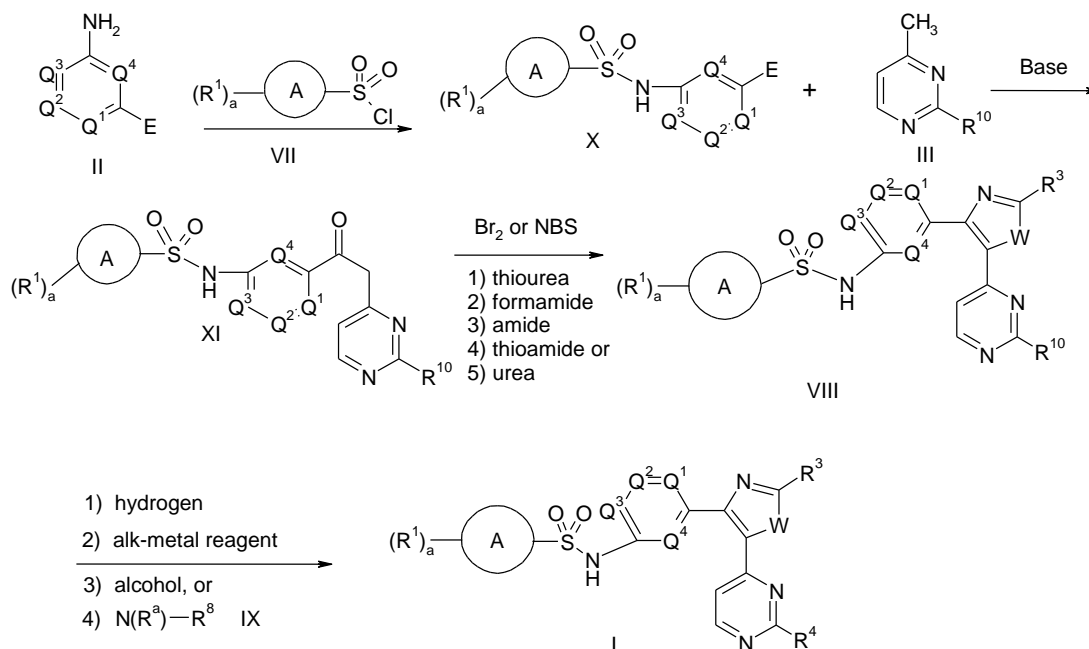
підходи із анти-ідіотиповими антитілами. Ще одним потенційно корисним імунотерапевтичним режимом є моноклональні антитіла з Fc-рецепторами природного типу, що можуть забороняти імунну реакцію у хазяїна (наприклад, IGF-1R-моноклональн антитіла).

Агенти, застосовувані у проапоптичних режимах (наприклад, антисенсові олігонуклеотиди Bcl-2) можна також застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу. Члени родини Bcl-2 білків блокують апоптоз. Ап-регулювання Bcl-2 пов'язане тому з хеморезистентністю. Дослідження показали, що епідермальний фактор росту (EGF) стимулює анти-апоптичні члени родини Bcl-2 (тобто, mcl-1). Тому, стратегії для даун-регулювання експресії Bcl-2 у пухлинах продемонстрували клінічну користь та є зараз у фазі досліджень II/III, а саме Genta's G3139 bcl-2 антисенсового олігонуклеотиду. Такі проапоптичні стратегії, застосовуючи стратегію антисенсового олігонуклеотиду для Bcl-2 є обговореними у Water, J.S., et al., J. Clin. Oncol. (2000) 18:1812-1823; та Kitada, S., et al., Antisense Res. Dev. (1994) 4:71-79.

Сполуки винаходу можна отримувати, застосовуючи способи, описані нижче. В усіх схемах, описаних нижче, зрозуміло, що можна застосовувати захисні групи, де необхідно, наприклад, дивись Green, T.W. та Wuts, P.G.M. (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons. Вибір окремої захисної групи та способи введення та видалення захисних груп відомі спеціалістам. Вибір способів введення та видалення захисних груп, а також умови реакцій та порядок їх виконання повинен бути погодженим з отриманням сполук винаходу.

Сполуки винаходу, можна зручно отримувати способами у схемі 1 нижче.

Схема 1



де:

R¹⁰ – галоген (переважно хлор) або тіометил;

E – придатний карбокси-естер або еквівалент карбокси-естеру, особливо метил-естер, етил-естер, або амід Вейнреба;

R^a – H або CH₃;

alk – алкіл або алкеніл; та

усі інші змінні визначені вище.

У цій та наступних схемах реакцій, NBS – N-бромсукцинімід.

Спосіб отримання сполуки винаходу згідно зі схемою 1 (усі формули та усі змінні визначено вище) містить етапи:

а) реакція сполуки формули (II) зі сполукою формули (VII) для отримання сполуки формули (X);

б) конденсація сполуки формули (X) із заміщеним піримідином формули (III) для отримання сполуки формули (XI);

с) реакція сполуки формули (XI) з придатним агентом бромовання, а потім реакція з вибраним з групи:

i) тіосечовина,

ii) формамід,

- iii) амід,
- iv) тіоамід, або
- v) сечовина;

для отримання сполуки формули (VIII);

5 d) реакція сполуки формули (VIII) з вибраним з групи:

- i) молекулярний водень
- ii) алкіл-метал-реагент або алкеніл-метал-реагент
- iii) спирт, або
- iv) сполука формули (IX): $N(R^a)-R^8$, де R^a – H або CH_3 ,

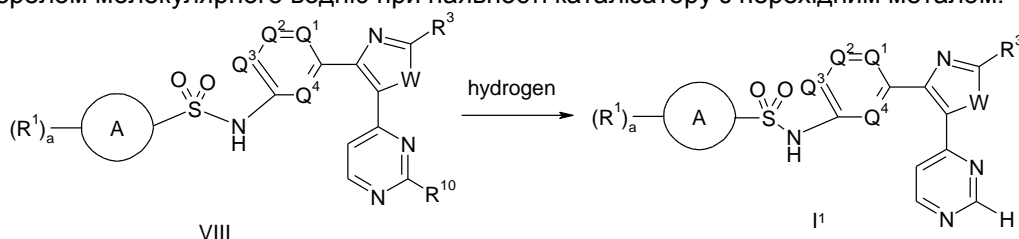
10 для отримання сполуки формули (I);

e) необов'язково перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль; та

f) необов'язково перетворення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у відмінну сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль.

15 Порядок вищезгаданих етапів не є критичним для способів заявленого винаходу та спосіб можна проводити, застосовуючи будь-який придатний порядок етапів.

Сполуки формули (I), де R^4 – H, можна отримувати реакцією сполуки формули (VIII) з джерелом молекулярного водню при наявності каталізатору з перехідним металом.



де усі змінні визначені вище.

20 Прийнятні умови для реакції відновлення відомі спеціалістам та охоплюють паладій гідроксид на вугіллі, паладій на вугіллі, сульфидовану платину на вугіллі, або нікель Рені, застосовуючи амонію форміат або інше придатне джерело молекулярного водню або альтернативно під воднем. Реакцію можна проводити в інертному розчиннику при атмосферному або підвищеному тиску. Реакцію можна проводити при температурі приблизно 25 °C – 80 °C, переважно 50-70 °C. Придатні інертні розчинники охоплюють, але без обмеження, етанол, метанол, та етилацетат.

25 Сполуки формули (I), де R^4 – алкіл, галогеналкіл, алкеніл, $-R^5-OR^6$, $R^5-CO_2R^6$, $-R^5-SO_2R^6$, $-R^5-Het$ або $-R^5-NR^6R^7$, можна отримувати реакцією сполуки формули (VIII) з алкіл- або алкеніл-метал-реагентом, як-то сполукою, що має формулу Alk_nMX_m або $X_mMR^5-CO_2R^6$

30 де Alk – алкіл або алкеніл;

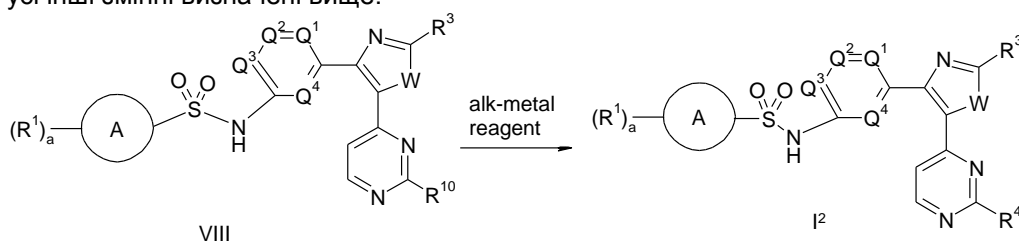
$n=1, 2, 3$ або 4 ;

M – перехідний метал, як-то Zn, В або Sn;

X – галоген, особливо Cl або Br;

$m=0, 1$ або 2 ; та

35 усі інші змінні визначені вище.



де

R^{4a} – алкіл, галогеналкіл, алкеніл, $-R^5-OR^6$, або $R^5-CO_2R^6$; та

усі інші змінні визначені вище.

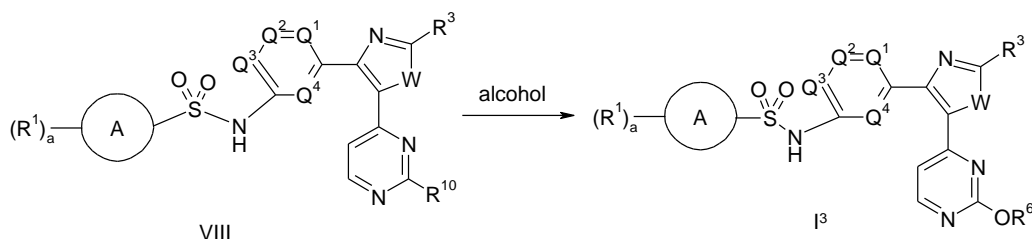
40 Особливі приклади придатних алкіл- або алкеніл-метал-реагентів охоплюють, але без обмеження, діалкілцинк, алкілцинку галогеніди, алкілборани, алкенілборани, алкенілборати та алкенілстанани, комерційні або котрі можна отримувати звичайними засобами.

Зокрема, реакцію проводять при наявності джерела паладію, необов'язково фосфінового ліганду та необов'язково основи, у придатному інертному розчиннику. Приклади придатних джерел паладію охоплюють, але без обмеження, біс(три-*t*-бутилфосфін)паладій (0), тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій (II) або ацетато(2'-ді-*t*-бутилфосфіно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій (II). Приклади придатних фосфінових лігандів

охоплюють, але без обмеження, 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен та трифенілфосфін. Приклади придатних основ охоплюють, але без обмеження, калію ацетат, цезію карбонат, натрію метоксид, та триетиламін. Приклади придатних інертних розчинників охоплюють, але без обмеження, ТГФ, толуєн, N,N-диметилформамід, 1,4-діоксан або ізопропанол у випадку алкенілборатів. Реакцію можна проводити при температурі приблизно 25 °C – 100 °C.

Сполуку формули (I²), де R⁴ – алкеніл, можна перетворювати у сполуку формули (I), де R⁴ – -R⁵-SO₂R⁶, -R⁵-Het або -R⁵-NR⁶R⁷ реакцією з прийнятим нуклеофілом. Наприклад, сполуку формули (I), де R⁴ – -R⁵-SO₂R⁶, або -R⁵NR⁶R⁷, можна отримувати реакцією сполуки формули (I²), де R⁴ – алкеніл, із тіолом або аміном, відповідно. Умови реакцій для таких перетворень відомі спеціалістам.

Сполуки формули (I), де R⁴ – -OR⁶, отримують реакцією сполуки формули (VIII) з придатним спиртом.

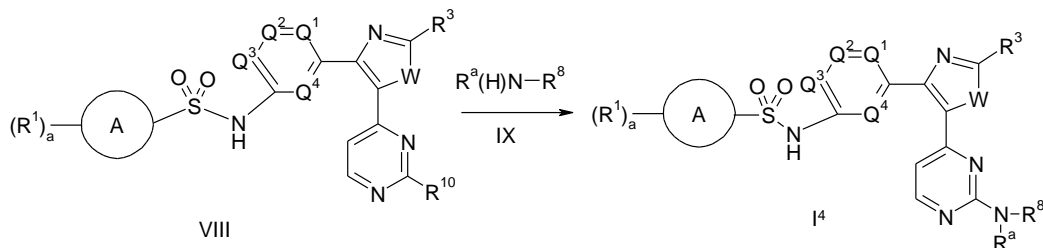


де усі змінні визначені вище.

Конкретні приклади придатних спиртів охоплюють, але без обмеження, метанол, етанол, н-пропанол або н-бутанол. Реакцію можна необов'язково проводити при наявності основи, як-то, але без обмеження, цезію карбонат, натрію метоксид, та триетиламін.

Реакцію звичайно проводять при температурі приблизно 50-120 °C, при атмосферному або підвищеному тиску та необов'язково у мікрохвильовому реакторі.

Сполуки формули (I), де R⁴ – N(H)R⁸ (тобто, сполуки формули (I⁴)) отримують реакцією сполуки формули (VIII) зі сполукою формули (IX).



де R^a – H або CH₃ та усі інші змінні визначені вище.

Спеціалістам відомо, що умови, потрібні для вищенаведеної реакції відрізняються залежно від визначення R¹⁰. Коли R¹⁰ – галоген (переважно хлор), реакцію загалом проводять у розчиннику або без. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, ізопропанол, метанол, 1,4-діоксан, етанол, диметилацетамід, трифлуоретанол, та N,N-диметилформамід. Реакцію звичайно проводять при температурі приблизно від 30 до 120 °C, або необов'язково у мікрохвильовому реакторі. У втіленні де R⁴ – NH₂, реакцію проводять з джерелом аміаку, наприклад, аміаку у метанолі або переважно амонію гідроксид. Реакцію звичайно проводять без додавання інших розчинників та при температурах приблизно 60 °C – 120 °C, у герметичній реакційній посудині або необов'язково у мікрохвильовому реакторі. Як відомо спеціалістам, може також бути бажаним вводити прийнятні захисні групи перед реакцією сполуки формули (VIII) зі сполукою формули (IX). Наприклад, у втіленні де R⁴ – група, що містить підвищений первинний або вторинний амін, додавання переважно проводять, коли підвищений амін є захищеним, як, наприклад, відповідний т-бутилкарбамат або трифлуорацетамід. Вибір, введення та видалення прийнятних захисних груп для реакції є звичайним у рівні техніки. Сполуки формули (IX) є комерційно доступними або їх можна синтезувати, способами, відомими у рівні техніки.

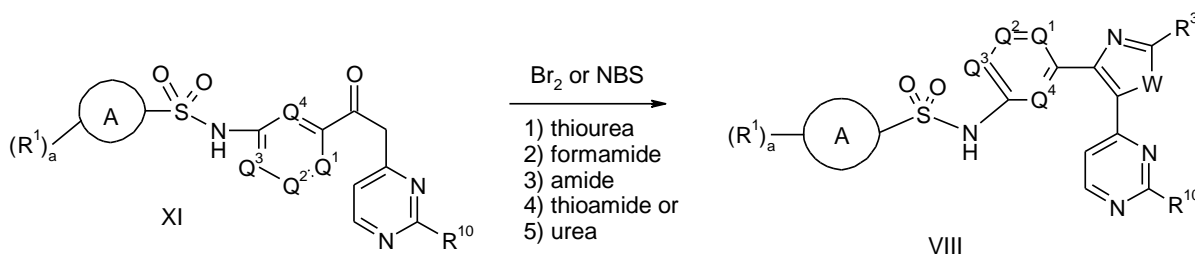
Коли R¹⁰ є тіометил, тіометил можна спершу перетворювати у більш придатну відщеплювану групу, наприклад, сульфоксид, сульфон, або хлорид. Тіометил можна

перетворювати у сульфоксид або сульфон окисненням прийнятним окисником, як-то оксон, натрію періодат, або мета-хлорпербензойна кислота, у прийнятному розчиннику, як-то дихлорметан, метанол, або вода. Спеціалістам відомо, що це дає аналог сполуки формули (VIII), у котрому R^{10} – сульфоксид або сульфон. Окиснений продукт може тоді реагувати зі сполукою формули (IX) для отримання сполуки формули (I).

Ці реакції загалом проводять у придатному розчиннику, як-то 2-пропанол, диметилацетамід, або діоксан, необов'язково з додаванням кислоти, як-то хлоридна кислота, та при температурі 25-110 °C, переважно 70-90 °C, або у мікрохвильовому реакторі при температурі 90-220 °C, переважно 160-190 °C.

Альтернативно, піримідинілсульфоксид або сульфон можна перетворювати у відповідний гідроксил піримідин реакцією з прийнятною водною кислотою, як-то хлоридна кислота або оцтова кислота, при температурі 25-110 °C, переважно 70-90 °C. Гідроксил піримідин можна тоді перетворювати у хлорид, застосовуючи прийнятний реагент хлорування, наприклад, фосфор оксихлорид або тіонілхлорид, необов'язково у розчиннику, як-то дихлорметан, при температурі 25-120 °C, переважно 60-80 °C. Спеціалістам відомо, що це спосіб дає сполуку формули (VIII), де R^{10} – хлор, що може реагувати зі сполукою формули (IX), як описано вище.

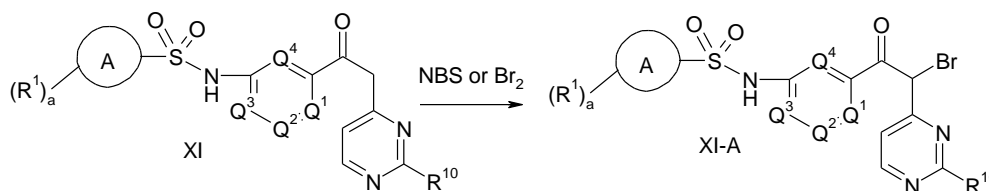
Сполуки формули (VIII) можна отримувати реакцією сполуки формули (XI) з придатним реагентом бромовання, особливо бромом або NBS, а потім реакцією з вибраним з групи: 1) тіосечовина, 2) формамід 3) амід 4) тіоамід або 5) сечовина залежно від тіазолу або оксазолу та які окремі замісники R^3 є потрібними.



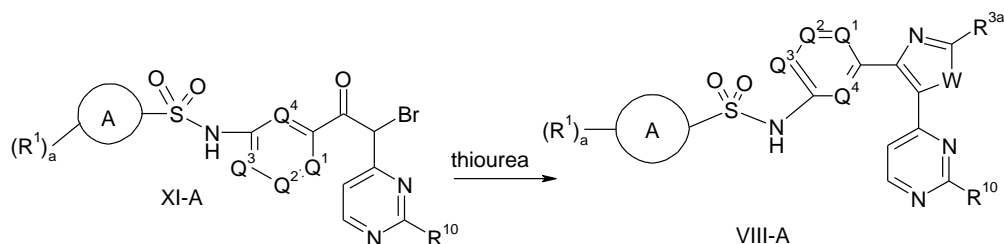
де усі змінні визначені вище.

У цій та наступних схемах, посилання на тіосечовину, формамід, амід, тіоамід або сечовину у цьому типі реакції стосується незаміщеної тіосечовини, формаміду, аміду, тіоаміду або сечовини та їх заміщених аналогів. Зокрема, тіосечовина, формамід, амід, тіоамід або сечовина можуть бути заміщені потрібною групою R^3 . Відповідно заміщені аналоги тіосечовини, формаміду, аміду, тіоаміду або сечовини є комерційно доступними або їх можна отримувати відомими способами.

Коли амініотіазол (тобто, сполука формули (VIII), де $W = S$ та $R^3 = -NR^6R^7$ або Het є потрібним, реакцію можна завершувати спочатку бромованням сполуки формули (XI), застосовуючи прийнятний реагент бромовання, наприклад, бром у розчиннику, як-то оцтова кислота або NBS.



Реакцію звичайно проводять у прийнятному розчиннику, як-то дихлорметан, N,N-диметилформамід, або N,N-диметилацетамід, при температурі 25-50 °C, особливо 25 °C. Бромований аналог (тобто, сполука формули (XI-A)) тоді реагує з прийнятно заміщеною тіосечовиною.



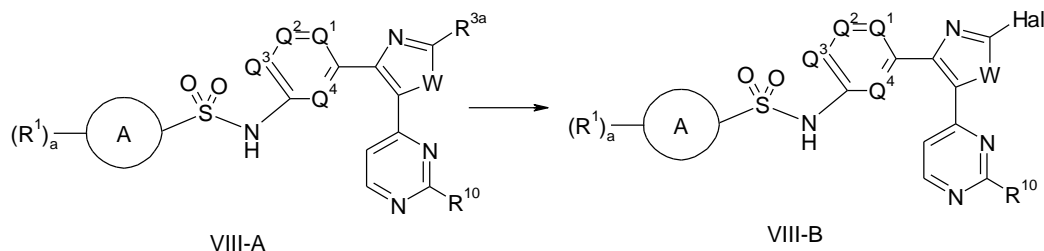
де W – S, R^{3a} – -NR⁶R⁷ або Het та усі інші змінні визначені вище.

Реакцію звичайно проводять у прийнятному розчиннику, як-то N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, дихлорметан, тетрагідрофуран, діоксан, або ацетонітрил, необов'язково при наявності придатної основи, як-то магнію карбонат або натрію гідрогенкарбонат, та при температурі 25-90 °C, особливо 25-50 °C. Спеціалістам відомо, що тіосечовина може бути незаміщеною, таким чином утвореною у сполуці формули (VIII), де R³ - NH₂; або тіосечовина може мати один або більше додаткових замісників на одному з атомів нітрогену.

У цій та наступних реакціях, сполуку, як-то сполуку формули (VIII), де R³ – аміногрупа (тобто, -NR⁶R⁷), можна крім того перетворювати у відповідну сполуку, де R³ не – аміно (або заміщеною аміно), способами, описаними тут та звичайними у рівні техніки.

Наприклад, амініотіазол формули (VIII-A), де R³ – аміногрупа, можна перетворювати у незаміщений тіазол (тобто, сполуку формули (VIII), де R³ – H), застосовуючи відомі спеціалістам способи. Наприклад, тіазол можна отримувати реакцією амініотіазолу з прийнятним реагентом, як-то т-бутил нітрил, у прийнятному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, та при температурі 35-75 °C, особливо 40-60 °C.

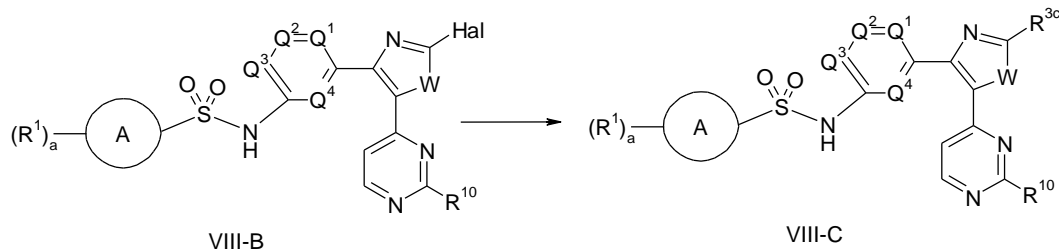
Коли заміщений тіазол є потрібним, амініотіазол формули (VIII) можна модифікувати способами, що відомі спеціалістам. Наприклад, амініотіазол формули (VIII-A) можна перетворювати у сполуку формули (VIII-B) реакцією з реагентами, здатними з заміщувати аміногруп галогенідом, переважно бромідом.



де Hal – галоген, переважно Br; та усі інші змінні визначені вище.

Перетворення у галоген-тіазол формули (VIII-B) можна проводити реакцією, наприклад, з т-бутил нітрилом та купрум (II) бромідом у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або ацетонітрил, при температурі від -10 °C до 50 °C, переважно 0 °C – 25 °C. Галоген-тіазол формули (VIII-B), може тоді реагувати в умовах, відомих у рівні техніки для утворення відмінного тіазолу формули (VIII-C), де R³ – замісник, погоджений з визначенням R³ у посиланні на сполуку формули (I).

Один приклад такої реакції є подібним до способу J. J. Tsuji "Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis", Wiley, Chichester, UK, 1995, охоплюючи реакцію галоген-тіазолу формули (VIII-B) з реагентом, здатним до сполучення на основі паладію для отримання сполуку формули (VIII-C), де R^{3c} – алкіл, галогеналкіл, або алкеніл.

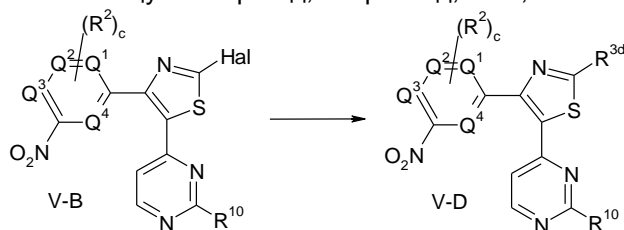


де Hal – галоген;

R^{3c} – алкіл, галогеналкіл або алкіл-ОН; та
усі інші змінні визначені вище.

Наприклад галоген-тіазол формули (VIII-B) може реагувати з бороною кислотою, боронатним естером, алкілстанумом, алкілцинком або реагентом Гриньяра, у прийнятному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, діоксан, або диметилформамід, при наявності каталізатору, здатного індукувати таке перетворення, особливо паладієвого каталізатору, як-то паладійдихлорбіс(трифенілфосфін), при температурі 25-150 °С, переважно 25-60 °С. Спеціалістам відомо, що ця реакція сполучення часто потребує додавання придатної основи, як-то водний натрію карбонат, цезію карбонат, або триетиламін та/або додавання придатного ліганду для паладію, як-то триалкілфосфін або триарилфосфін, наприклад, трифенілфосфін.

Ще один приклад такої реакції задіює реакцію галоген-тіазолу формули (V-B) з реагентом, здатним заміщувати бромід, наприклад, амін, як-то піперидин, метиламін, або метил піперазин.



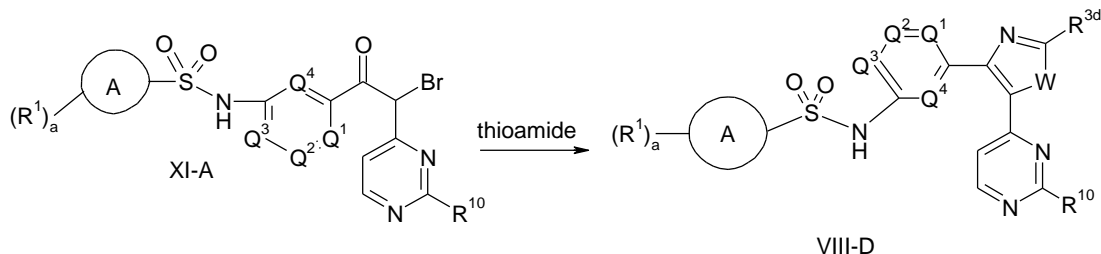
де Hal – галоген;

R^{3d} – $-NR^6R^7$; та

усі інші змінні визначені вище.

У випадку реакції галоген-тіазол формули (VIII-B) із аміном або заміщеним аміном (наприклад, диметиламін) реакцію загалом проводять реакцією сполуки формули (V-B) із аміном або заміщеним аміном необов'язково у придатному розчиннику, як-то 2-пропанол, діоксан, або диметилформамід, при температурі 25 °С до 150 °С, переважно 50-90 °С, необов'язково при наявності придатної кислоти, як-то хлоридна кислота.

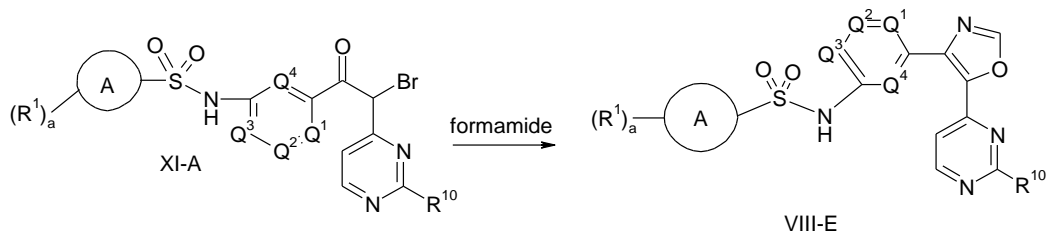
Згідно з ще одним способом отримання заміщеного тіазолу формули (VIII), сполука формули (XI-A) реагує з тіоамідом, як-то тіоацетамід, для отримання сполуки формули (VIII-D), де R^{3d} – алкіл.



де усі змінні визначені вище.

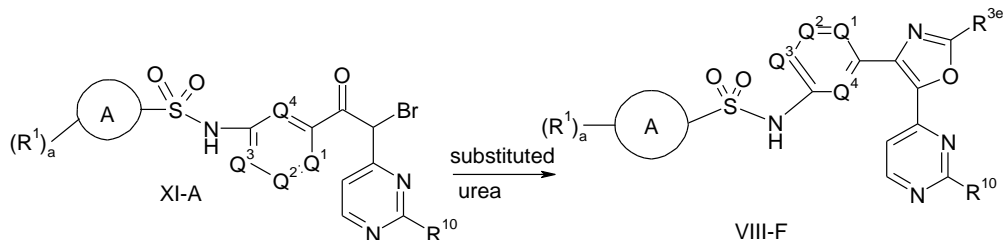
Алкіл-заміщені тіоаміди для застосування у цьому способі є комерційно доступними або їх можна отримувати відомими способами. Звичайно, реакцію проводять у прийнятному розчиннику, як-то дихлорметан, тетрагідрофуран, диметилформамід, N,N-диметилацетамід, або ацетонітрил, особливо диметилформамід або N,N-диметилацетамід, необов'язково при наявності придатної основи, як-то магнію карбонат або натрію гідрокарбонат, при температурі 35-100 °С, переважно 50-80 °С.

У втіленні, де оксазол формули (VIII) є потрібним, де R^3 – H, реакцію можна завершувати реакцією сполуки формули (XI-A) з формамідом при наявності кислоти, як-то сульфатна кислота, при температурі 60-150 °С, переважно 90-130 °С.



де усі змінні визначені вище.

Заміщений оксазол формули (VIII-F) можна отримувати зі сполуки формули (XI-A).



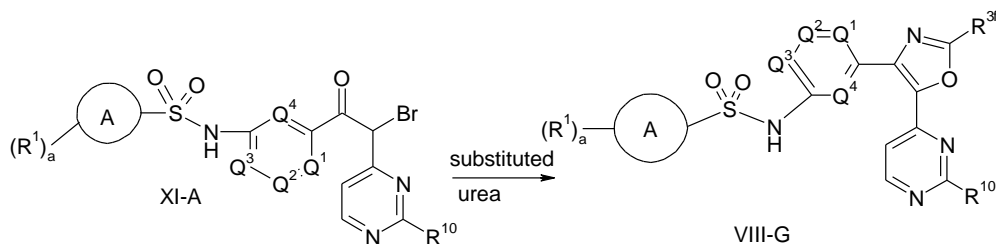
5

де R^{3e} – Het або $-NR^6R^7$ та усі інші змінні визначені вище.

Реакцію можна проводити реакцією сполуки формули (XI-A) з сечовиною або заміщеною сечовиною у прийнятному розчиннику, як-то N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, дихлорметан, тетрагідрофуран, діоксан, або ацетонітрил, необов'язково при наявності придатної основи, як-то магнію карбонат або натрію гідрогенкарбонат, при температурі 25-170 °C, особливо 60-150 °C або у мікрохвильовому реакторі при температурі 100-190 °C, особливо 120-160 °C. Спеціалістам очевидні заміщені сечовини, що можна застосовувати у вищезгаданому способі для отримання сполуки формули (VIII-F), де R^{3e} визначено вище. Одним прикладом заміщеної сечовини для застосування у цьому способі є 1-піролідинкарбоксамід.

Придатні заміщені сечовини є комерційно доступними або їх можна виробляти, способами, відомими спеціалістам.

Заміщений оксазол формули (VIII-G), можна також отримувати зі сполуки формули (XI-A).

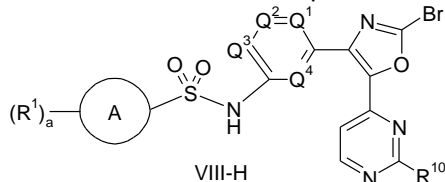


20

де R^{3f} – алкіл або галогеналкіл та усі інші змінні визначені вище.

Звичайно, реакцію можна проводити реакцією сполуки формули (XI-A) з амідом (тобто, сполукою формули $R^{3f}-C(O)NH_2$), як-то ацетамід, у прийнятному розчиннику, як-то дихлорметан, тетрагідрофуран, диметилформамід, або ацетонітрил, особливо диметилформамід або без розчинника, необов'язково при наявності придатної основи, як-то магнію карбонат або натрію гідрогенкарбонат, при температурі 35-170 °C, переважно 60-150 °C або у мікрохвильовому реакторі при температурі 100-190 °C, особливо 130-170 °C. Придатні амідів для застосування у цій реакції відомі спеціалістам та є комерційно доступними або їх можна отримувати відомими способами.

Спеціалістам ясно, що бром-заміщений оксазол формули (VIII-H),

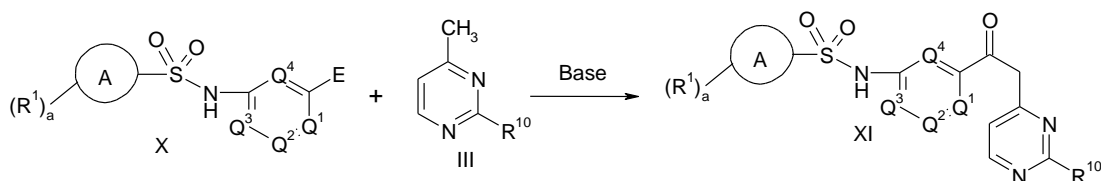


де усі інші змінні визначені вище;

можна також отримувати перетворенням оксазолу формули (VIII-F) (де R^3 – амін або заміщена аміногрупа) до бром-аналогу, застосовуючи відомі спеціалістам способи, у тому числі описані вище.

Спеціалістам відомо, що деякі реакції, описані вище, можуть бути несумісними зі сполуками формули (VIII), у котрих R^{10} – хлорид. У таких втіленнях, вищезгадані реакції можна проводити, застосовуючи сполуки формули (XI), де R^{10} – тіометил, та далі перетворюючи тіометил у більш придатну відщеплювану групу, як-то сульфоксид, сульфон або хлорид, способами, відомими у рівні техніки, у тому числі описаними вище.

Сполуки формули (XI) можна отримувати реакцією сполуки формули (X) із заміщеним піримідином формули (III).



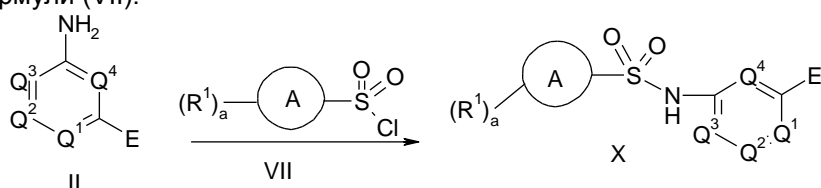
5

де усі змінні визначені вище.

Реакцію загалом проводять реакцією сполуки формули (X) та сполуки формули (III) при наявності придатної основи, здатної депротонувати сполуку формули (III), як-то літію гексаметилдисилазид (LiHMDS), натрію гексаметилдисилазид, або літію діізопропіламід, особливо LiHMDS, у прийнятному розчиннику, як-то ТГФ, при температурі приблизно -78 °C до 25 °C, особливо приблизно 0 °C до 25 °C.

10

Сполуку формули (X) можна отримувати реакцією сполуки формули (II) зі сполукою формули (VII).



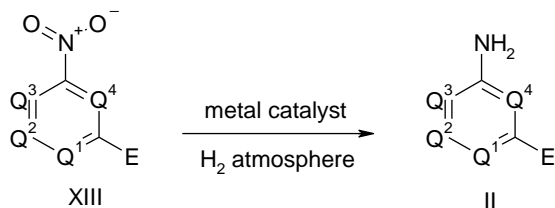
15

Цю реакцію можна проводити, застосовуючи звичайні у рівні техніки умови для такої реакції сполучення, у тому числі застосування розчиннику, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або дихлорметан, при кімнатній температурі або з нагріванням приблизно від 40 °C до 100 °C. Спеціалістам відомо, що може бути бажаним проводити цю реакцію при наявності придатної основи, як-то піридин або триетиламін. Сполуки формули (VII) є комерційно доступними, або їх можна синтезувати, способами, відомими у рівні техніки.

20

Сполуки формули (II), де Q¹, Q², Q³ та Q⁴ – CH є комерційно доступними. Сполуки формули (II), де один з Q¹, Q², Q³ та Q⁴ – C-R² можна отримувати відновленням сполуки формули (XIII). Прийнятні умови для реакції відновлення відомі спеціалістам та охоплюють паладій на вугіллі під воднем, сульфидовану платину на вугіллі під воднем, або порошок заліза в оцтовій кислоті. В одному втіленні відновлення можна проводити, застосовуючи нікель Рені під воднем. Реакцію можна проводити в інертному розчиннику при атмосферному або підвищеному тиску. Придатні інертні розчинники охоплюють, але без обмеження, етанол, метанол, та етилацетат.

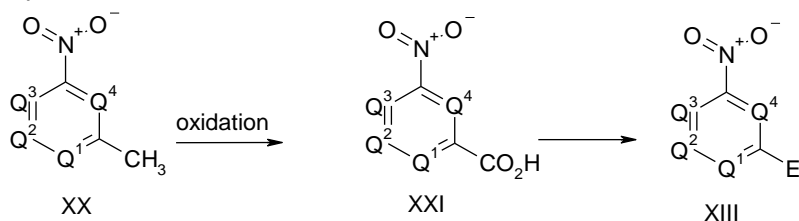
25



30

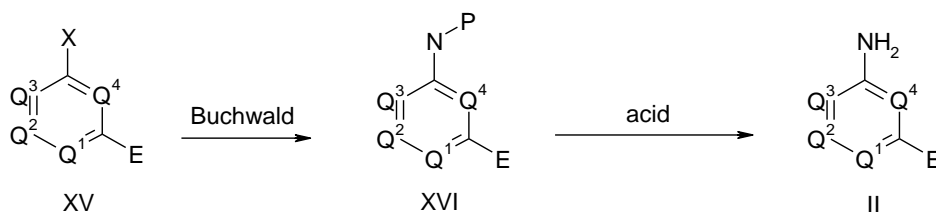
Сполуки формули (XIII) можна отримувати окисненням сполуки формули (XX), застосовуючи прийнятні окисник, як-то, але без обмеження, хром триоксид або калію перманганат для отримання сполуки формули (XXI). В одному втіленні реакцію проводять з хром триоксидом у сильно кислотних умовах, як-то при наявності сульфатної кислоти. Реакцію можна проводити при температурі приблизно 80 °C – 100 °C. Сполуки формули (XXI) можна тоді перетворювати у сполуки формули (XIII) естерифікуванням кислотної функціональної групи, застосовуючи стандартні умови для таких перетворень, особливо у метанолі при наявності каталітичної сульфатної кислоти.

35



де усі змінні визначені вище.

Альтернативно, сполуки формули (II), де один з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 – $C-R^2$ можна отримувати реакцією сполуки формули (XV) з джерелом нітрогену, як-то бензофенон імін або т-бутилкарбамат, застосовуючи умови, звичайні у рівні техніки для реакції перехресного сполучення Бухвальда. Зокрема, при наявності джерела паладію, необов'язково фосфінового ліганду та основи у придатному інертному розчиннику. Приклади придатних джерел паладію охоплюють, але без обмеження, тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій (II) або ацетато(2'-ді-т-бутилфосфіно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій (II). Приклади придатних фосфінових лігандів охоплюють, але без обмеження, 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен та трифенілфосфін. Приклади придатної основи охоплюють, але без обмеження, калію ацетат, цезію карбонат, натрію метоксид, та триетиламін. Приклади придатних інертних розчинників охоплюють, але без обмеження, толуєн, N,N-диметилформамід або 1,4-діоксан. Реакцію можна проводити при температурі приблизно 80 °C до 150 °C, необов'язково у мікрохвильовому реакторі.



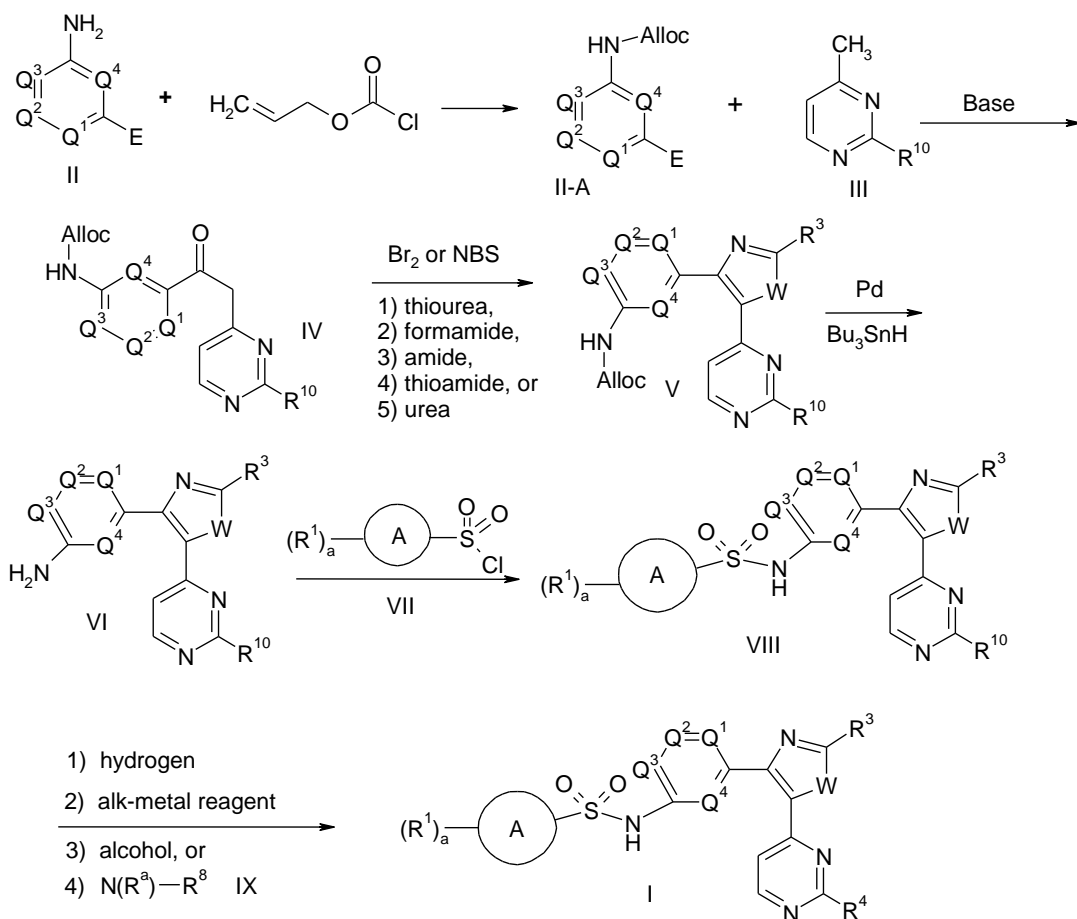
де X – галоген, особливо Br;

P – захищений нітроген, особливо бензофенон імін або т-бутилкарбамат; та усі інші змінні визначені вище.

Перетворення сполук формули (XVI) у сполуки формули (II) можна досягти реакцією з сильною кислотою у придатному органічному розчиннику, застосовуючи звичайні кислотні способи зняття захисту. Придатні кислоти, застосовувані у таких перетвореннях охоплюють, але без обмеження, хлоридну кислоту. Придатні розчинники для таких перетворень охоплюють, але без обмеження, тетрагідрофуран та 1,4-діоксан. Дивись, Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; та Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2nd Edition), J. Wiley та Sons, 1991.

Як показано вище, порядок вищезгаданих етапів не є критичним для способів заявленого винаходу. У ще одному втіленні сполуки винаходу можна також отримувати згідно зі схемою 2, що демонструє альтернативний порядок етапів схеми 1.

Схема 2



де:

 R^{10} – галоген (переважно хлор) або тіометил;

Е – придатний карбокси-естер або еквівалент естеру, особливо метил-естер, етил-естер, або амід Вейнреба;

Alloc – алілхлорформіат;

 Bu_3SnH – три-н-бутилстанум гідрид; та усі інші змінні визначені вище.

Спосіб згідно зі схемою 2 має етапи:

а) введення захисної групи, як-то алілхлорформіат, у сполуку формули (II) для отримання сполуки формули (II-A);

б) конденсування сполуки формули (II-A) із заміщеним піримідином формули (III) для отримання сполуки формули (IV);

в) реакція сполуки формули (IV) з придатним агентом бромовання, а потім з одним з групи:

i) тіосечовина,

ii) формамід,

iii) амід,

iv) тіоамід, або

v) сечовина;

для отримання сполуки формули (V);

д) реакція сполуки формули (V) при наявності паладієвого каталізатору для отримання сполуки формули VI;

е) реакція сполуки формули (VI) зі сполукою формули (VII) для отримання сполуки формули (VIII);

ф) реакція сполуки формули (VIII) з вибраним з групи:

i) молекулярний водень

ii) алкіл-метал-реагент або алкеніл-метал-реагент

iii) спирт, або

iv) сполука формули (IX),

для отримання сполуки формули (I);

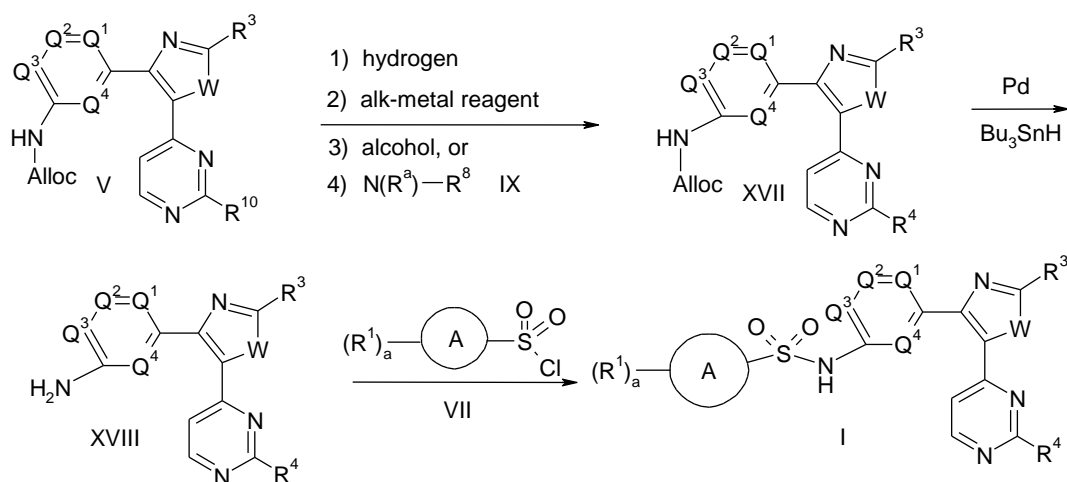
g) необов'язково перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль; та
 h) необов'язково перетворення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у відмінну сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль.

Уведення та видалення Alloc-захисної групи можна досягти звичайними засобами.
 5 Наприклад, сполука формули (II) може реагувати з алілхлорформіатом, застосовуючи звичайні умови ацилювання для введення карбаматної захисної групи. Видалення захисної групи можна досягти реакцією сполуки формули (V) із трибутилстанум гідридом при наявності Pd-каталізатору та слабкої кислоти. В одному втіленні дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій (II) застосовували з оцтовою кислотою. Ряд розчинників можна застосовувати, у тому числі, але
 10 без обмеження, дихлорметан, толуєн, діетил-етер, ацетон та N,N-диметилформамід. Дивись, Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; та Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2nd Edition), J. Wiley та Sons, 1991.

Інші етапи реакції можна проводити загалом чином, описаним вище для аналогічних етапів у схемі 1.

15 Як наступний приклад змінювання порядку етапів, сполуки винаходу можна також отримувати згідно зі схемою 3.

Схема 3



де R^{10} – галоген (переважно хлор) або тіометил, та усі інші змінні визначені вище.

Загалом, спосіб отримання сполук винаходу згідно зі схемою 3 (усі формули та усі змінні визначено вище) має етапи:

a) реакція сполуки формули (V) з вибраним з групи:

- i) молекулярний водень
- ii) алкіл або алкеніл-метал-реагент
- iii) спирт, або
- iv) сполука формули (IX),

для отримання сполуки формули (XVIII);

b) реакція сполуки формули (XVII) при наявності паладієвого каталізатору для отримання сполуки формули (XVIII);

c) реакція сполуки формули (XVIII) зі сполукою формули (VII) для отримання сполуки формули (I);

d) необов'язково перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль; та

e) необов'язково перетворення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у відмінну сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль.

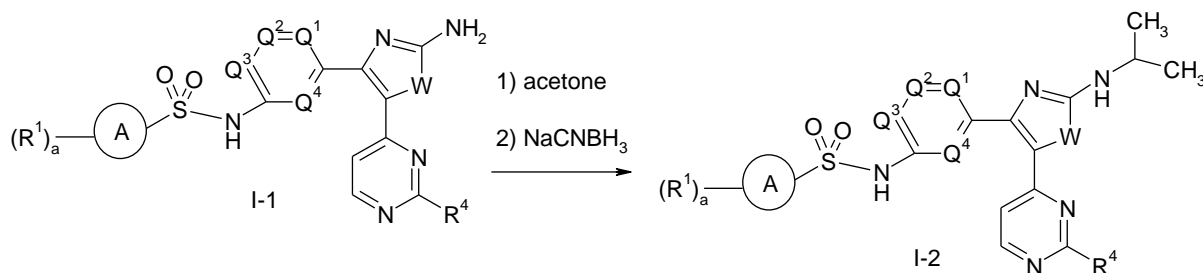
Кожний з вищезгаданих етапів можна проводити, способами, описаними вище для аналогічних реакцій із відмінними вихідними матеріалами.

Спеціалістам ясно, що оптимальн вибір послідовності реакцій для отримання окремих сполук винаходу може залежати від сполуки винаходу, що є потрібною, а також переваг та придатності вихідних матеріалів.

Як відомої спеціалістам, сполуку формули (I) можна перетворювати у ще одну сполуку формули (I), застосовуючи способи, добре відомі у рівні техніки.

Наприклад, сполуки формули (I) можна модифікувати, відомими способами модифікування груп визначених змінною R^3 , та таким чином забезпечувати відмінні сполуки формули (I).

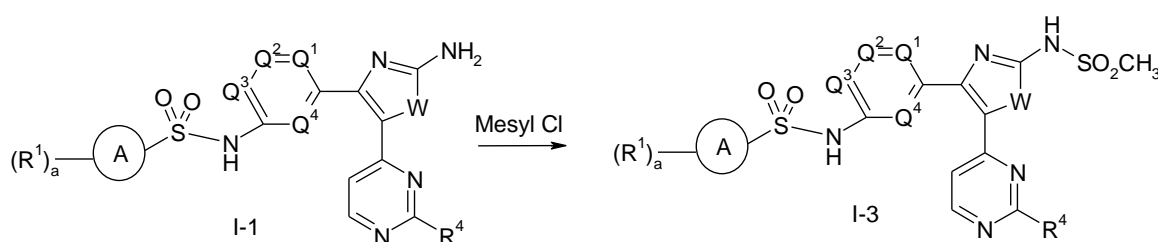
Конкретно, сполуку формули (I-1) (де R^3 - $-NH_2$), можна перетворювати у сполуку формули (I-2) відновним амінуванням аміну ацетоном та натрію ціаноборогідридом.



5

де усі змінні визначені вище.

Сполуку формули (I-1) можна також перетворювати у сполуку формули (I-3) реакцією з мезилхлоридом.



10

де усі змінні визначені вище.

На основі цього опису та прикладів спеціаліст може легко перетворити сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль у відмінну сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль.

15

Заявлений винахід також стосується радіомічених сполук формули (I) та біотинілованих сполук формули (I) та їх варіантів на твердій підкладці, тобто сполук формули (I), що мають радіомітку або зв'язані з біотином. Радіомічені сполуки формули (I) та біотиніловані сполуки формули (I) можна отримувати, відомими способами. Наприклад, радіомічені сполуки формули (I) можна отримувати реакцією сполуки формули (I) з тритієм при наявності прийнятного каталізатору для утворення радіомічених сполуки формули (I). В одному втіленні сполуки формули (I) є тритійованими.

20

Радіомічені сполуки формули (I) та біотиніловані сполуки формули (I) є корисними у дослідженнях для ідентифікування сполук, що інгібують принаймні одну родину кіназ Raf, для ідентифікування сполук для лікування стану, що лікують Raf-інгібітором, наприклад, для лікування неоплазм, чутливих до лікування Raf-інгібітором. Заявлений винахід також стосується способу дослідження ідентифікування таких сполук, спосіб має етап зв'язування радіомічених сполук винаходу або біотинілованих сполук винаходу до білку або клітинних гомогенатів. Більш особливо, придатні способи дослідження охоплюють дослідження конкурентного зв'язування. Радіомічені сполуки винаходу та біотиніловані сполуки винаходу та їх варіанти на твердій підкладці, можна також застосовувати у дослідженнях способами, звичайними у рівні техніки.

30

Нижченаведені приклади є призначеними тільки для ілюстрування та не є призначеними для обмеження рамок винаходу. Винахід визначено доданою формулою винаходу.

ПРИКЛАДИ

Як застосовувано тут, символи та умовності, застосовувані у цих способах, схемах та прикладах є погодженими із застосовуваними у літературі, як-то Journal of American Chemical Society або Journal of Biological Chemistry. Стандартні одинично-літерні або три-літерні скорочення загалом позначають залишки амінокислот, що є у L-конфігурації, якщо не визначене інше. Якщо не визначене інше, усі вихідні матеріали отримували від комерційних постачальників та застосовували без наступної очистки. Конкретно, нижченаведені скорочення можна застосовувати у прикладах та в описі:

40

i. v. (внутрішньовенно);

ТШХ (тонко-шарова хроматографія);

T_r (час утримування);

RP (зворотна фаза);

45

H_2 (гідроген);

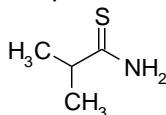
	Ас (ацетил);
	АЦН (ацетонітрил);
	Ас ₂ О (оцтовий ангідрид);
	АТФ (аденозин трифосфат);
5	ВОО (трет-бутилоксикарбоніл);
	BSA (альбумін сироватки корови)
	CHCl ₃ (хлороформ);
	mCPBA (мета-хлорпербензойна кислота);
	DCC (дициклогексилкарбодіімід);
10	DCE (дихлоретан);
	DCM (CH ₂ Cl ₂ ; дихлорметан);
	DIEA (N,N-Діізопропілетиламін);
	DMA (диметил ацетамід);
	DMAP (4-диметиламінопіридин);
15	DME (1,2-диметоксіетан);
	DMEM (модифіковане Іглom середовище Дульбекко);
	ДМФ (N,N-диметилформамід);
	ДМСО (диметилсульфоксид);
	EDC (етилкарбодіімід гідрохлорид);
20	ЕДТА (етилендіамінтетраоцтова кислота);
	Et (етил; -CH ₂ CH ₃)
	EtOH (етанол);
	EtOAc (етилацетат);
	FBS (сироватка теляти);
25	FMOC (9-флуоренілметоксикарбоніл);
	HATU (О-(7-Азабензотриазол-1-іл- N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорфосфат);
	ГЕПЕС (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазин етансульфонова кислота);
	Гекс (гексани);
	НОAc (оцтова кислота);
30	ВЕРХ (високоефективна хроматографія);
	i-PrOH (ізопропанол);
	K ₂ CO ₃ (калію карбонат);
	KOH (калію гідроксид);
	LiHMDS (літію гексаметилдисилазид);
35	LiOH (літію гідроксид);
	LiOH·H ₂ O (літію гідроксид моногідрат);
	Me (метил; -CH ₃)
	MeOH (метанол);
	MgCO ₃ (магнію карбонат);
40	MgSO ₄ (магнію сульфат);
	Na ₂ CO ₃ (натрію карбонат);
	NaHCO ₃ (натрію гідрогенкарбонат);
	NaH (натрію гідрид)
	Na ₂ SO ₄ (натрію сульфат);
45	NaHSO ₄ (натрію гідрогенсульфат);
	NBS – N-бромсукцинамід;
	NH ₄ OH (амонію гідроксид);
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (біс(трифенілфосфін)- паладій (II) хлорид);
	PdCl ₂ (dppf)(дихлор[1,1'біс(дифеніл-фосфіно)фероцен]паладій (II) дихлорметановий адукт;
50	TBAF (тетрабутиламонію флуорид);
	TEA (триетиламін);
	ТФОК (трифлуороцтова кислота);
	ТГФ (тетрагідрофуран);
	TIPS (триізопропілсиліл);
55	TMS (триметилсиліл); та
	TMSE (2-(триметилсиліл)етил); та
	TsOH (п-Толуєнсульфонова кислота)

Усі посилання на етер стосується діетил-етеру; розсіл стосується насиченого водного розчину NaCl. Якщо не визначене інше, усі температури виражені у °C. Усі реакції проводять в інертній атмосфері при кімнатній температурі, якщо не визначене інше.

¹H-ЯМР-спектри реєстрували на Varian приладі VXR-300, Varian Unity-300, Varian Unity-400, General Electric QE-300, Bruker 300, або Bruker 400. Хімічні зсуви виражені як млн⁻¹ – δ одиниці. Константи сполучення є у Гц. Картини розщеплення описують видиму мультиплетність та є позначеними, як s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), br (широкий).

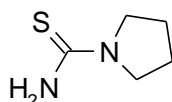
Мас-спектри низького розділення (МС) реєстрували на спектрометрі Agilent PX-MC, JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102, SCIEX-APIiii, Finnegan MSQ, Waters SQD, Waters ZQ, або Finnegan LCQ; мас-спектри високого розділення отримували, застосовуючи спектрометр JOEL SX-102A. Усі мас-спектри отримували при іонізації електророзпиленням (IEP), хімічній іонізації (XI), електронному ударі (ЕУ) або бомбардуванням швидкими атомами (БША). Усі реакції моніторили тонко-шаровою хроматографією на силікагелевих планшетах 0,25 мм Е. Merck (60F-254), візуалізували УФ, 5 % етанольним фосфомолібденовою кислотою чи розчином п-анісальдегіду, або мас-спектрометрією (електророзпилення або АР). Флеш-хроматографію на колонці проводили на силікагелі (230-400 меш, Merck), або застосовуючи автоматичну хроматографію на силікагелі (Isco, Inc. Sq 16x або 100sg Combiflash). Повідомлені часи утримування ВЕРХ (RT) отримували на приладі Waters 2795, приєднаному до детектору з діодною матрицею Waters 996 при 210-500 нм. Колонкою була Synergi Max-RP (50 × 2 мм) #00В-4337-В0. Градієнт розчиннику – 15 % MeOH:вода до 100 % MeOH (0,1 % мурашина кислота) протягом 6 хвил. Швидкість потоку – 0,8 мл/хвил. Об'єм ін'єкції – 3 мкл.

Інтермедіат 1: 2-Метилпропантіоамід



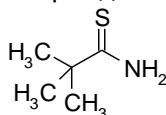
Розчин 2-метилпропанаміду (6,53 г, 75,0 ммол) та 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід (15,17 г, 37,51 ммол) у ТГФ (100 мл) нагрівали при кипінні під зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш тоді охолоджували до кімнатної температури та виливали у насичений водний NaHCO₃ (200 мл). Суміш екстрагували етером (4 × 100 мл). Органічні фракції поєднували, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Очистка флеш-хроматографією на колонці (20 % EtOAc:гексани) дала 4,77 г (62 %) заголовної сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (brs, 1 H), 6,90 (brs, 1 H), 2,88 (m, 1 H), та 1,27 (d, 6H, J=6,8 Гц).

Інтермедіат 2: 1-Піролідінкарботіоамід



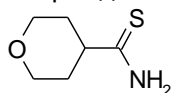
Для отримання заголовної сполуки, піролідін (1,5 г, 21 ммол) завантажували у круглодонну колбу під азотом при перемішуванні і додавали ТГФ (4 мл), а потім краплями додавали 4Н НСІ у діоксан (5,3 мл, 21 ммол). Калію тіоціанат (2,0 г, 21 ммол) тоді додавали одною порцією при перемішуванні до розчину піролідін гідрохлориду. Цю суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил, а потім нагрівали при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш тоді охолоджували до кімнатної температури, додавали MeOH (50 мл), та тверді матеріали, що залишалися, відфільтровували. Наступна концентрація MeOH/реакційного розчину дала 3,0 г сирого 1-піролідінкарботіоаміду. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (brs, 2 H), 3,07 (m, 4 H), та 1,82 (m, 4 H).

Інтермедіат 3: 2,2-Диметилпропантіоамід



Заголовну сполуку отримували (3,2 г, 36 %) з 2,2-диметилпропанаміду (7,59 г, 75,0 ммол) та 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід (15,17 г, 37,51 ммол) способом, аналогічним інтермедіату 1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (brs, 1 H), 7,03 (brs, 1 H), та 1,38 (s, 9 H).

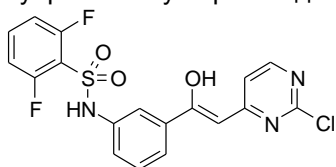
Інтермедіат 4: Тетрагідро-2Н-піран-4-карботіоамід



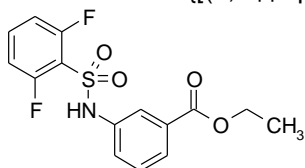
Розчин тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксаміду (9,47 г, 73,3 ммол) та реагенту Лоуссона (14,83 г, 36,7 ммол) у ТГФ (98 мл) нагрівали при кипінні під зворотним холодильником протягом 6 год.

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у насичений водний NaHCO_3 (200 мл) та екстрагували діетил-етером (4 × 100 мл). Комбіновані органічні екстракти сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Залишковий твердий матеріал розтирали у порошок з 1:1 сумішшю EtOAc /гексани (100 мл) та фільтрували, отримуючи твердий матеріал. Фільтрат концентрували та знов розтирали у порошок та фільтрували, застосовуючи ті ж умови. Комбіновані тверді матеріали сушили під вакуумом, отримуючи тетрагідро-2H-піран-4-карботіоамід (4,91 г, 32,1 ммол, 43,8 % виходу), як білий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 7,49 (br. s., 1 H), 6,84 (br. s., 1 H), 3,94-4,32 (m, 2 H), 3,31-3,62 (m, 2 H), 2,52-3,03 (m, 1 H), 1,81-1,93 (m, 4 H).

Інтермедіат 5: N-{3-[(Z)-2-(2-Хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: Етил 3-[[2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно]бензоат

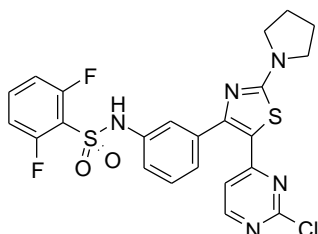


До розчину етил-3-амінобензоату (50 мл, 333 ммол) та 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлориду (44,2 мл, 333 ммол) у ДХМ (300 мл) при 0 °С додавали піридин (32,2 мл, 400 ммол). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 36 год., та гасили 2 мл NH_3 (7 М у MeOH). Суспензію промивали 10 % NaHSO_4 та органічні екстракти поєднували та пропускали через коротку колонку силікагелю. Залишковий матеріал вимивали з колонки 10 % MeOH/EtOAc . Органічні екстракти поєднували та розчинник видаляли під зменшеним тиском для забезпечення 107,9 г (95 %) заголовної сполуки з етапу А. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 11,20 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,71 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 7,63 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 7,35-7,49 (m, 2 H), 7,29 (t, J=9,3 Гц, 2 H), 4,28 (q, J=7,1 Гц, 2 H), та 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H).

Етап В: N-{3-[(Z)-2-(2-Хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

При перемішуванні до розчину етил 3-[[2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно]бензоату (47,9 г, 140 ммол) у 100 мл безводного ТГФ при 0 °С додавали 1М LiHMDS у ТГФ (421 мл, 421 ммол). Розчин 2-хлор-4-метилпіримідину (19,9 г, 154 ммол) у 100 мл безводного ТГФ додавали до реакційної суміші протягом 30 хвил та нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили 50 мл MeOH та концентрували до чорного твердого матеріалу під вакуумом. Залишок розподіляли між ДХМ та 10 % NaHSO_4 . Водні та суспендовані тверді матеріали екстрагували 2Х ДХМ та комбіновані органічні екстракти фільтрували через шар б्रोунмілериту, концентрували, та пропускали через коротку колонку силікагелю (елювання ТГФ) для забезпечення 57 г (96 %) заголовної сполуки з етапу В. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 11,03-11,34 (m, 1 H), 8,49-8,91 (m, 1 H), 7,79 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,65-7,76 (m, 2 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,50 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,35-7,47 (m, 1 H), 7,22-7,34 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), та 4,60 (s, 1 H); ЕР-РХ-МС m/z 423,93 (M+H).

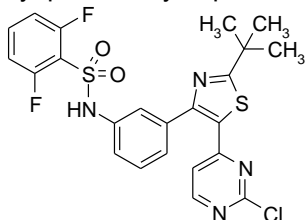
Інтермедіат 6: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піролідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



При перемішуванні до суспензії N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду (1,0 г, 2,36 ммол, 1,0 екв) у ДХМ (~5 мл) додавали NBS (0,44 г, 2,48 ммол, 1,05 екв). Після утворення червоного розчину (~ 10 хвилин) реакційну суміш концентрували до твердого матеріалу та переносили у діоксан (10 мл). До цього розчину

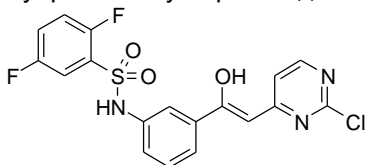
додавали MgCO_3 (0,38 г), а потім 1-піролідинкарботіоамід (0,384 г, 2,95 ммол, 1,25 екв). Після перемішування 3 год., суміш гасили водою (50 мл) та 1N HCl (10 мл) та перемішували 0,25 год. Суміш фільтрували та утворений твердий матеріал розтирали у порошок з сумішшю EtOAc/Гексани, отримуючи 0,52 г (41 %) заголовної сполуки. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мн $^{-1}$ 11,11 (s, 1 H), 8,14 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 7,65-7,74 (m, 1 H), 7,41 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,18-7,29 (m, 5 H), 6,44 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 3,45-3,52 (m, 4 H), та 1,98-2,05 (m, 4 H).

Інтермедіат 7: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

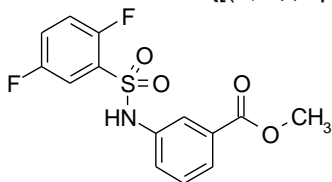


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 6, застосовуючи N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфон-амід (1,00 г, 2,36 ммол) та 2,2-диметилпропантіоамід (0,277 г, 2,36 ммол) отримували заголовну сполуку (690 мг, 53,3 % виходу). МС (ІЕР): 521,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Інтермедіат 8: N-{3-[(Z)-2-(2-Хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: Метил 3-[(2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}бензоат

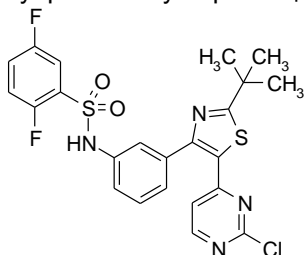


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 5, Етап А, застосовуючи метил 3-амінобензоат (16 г, 105,9 ммол) у ДХМ (150 мл) та 2, 5-дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (24,7 г, 116,5 ммол) отримували заголовну сполуку (25,6 г, 73,8 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мн $^{-1}$ 11,06-11,13 (br, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,52-7,77 (m, 4H), 7,78-7,80 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

Етап В: N-{3-[(Z)-2-(2-Хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 5, Етап В, застосовуючи метил 3-(2,5-дифлуорфенілсульфонамід)бензоат (20,5 г, 62,7 ммол) та 2-хлор-4-метилпіримідин (8,8 г, 68,9 ммол) отримували заголовну сполуку (22,6 г, 85,3 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мн $^{-1}$ 13,40-13,50 (br s), 10,95-11,12 (br s), 8,72-8,80 (m), 8,57-8,63 (m), 7,77-7,82 (m), 7,36-7,72 (m), 7,22-7,30 (m), 6,43 (s), 4,52 (s); m/z (ЕР+): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

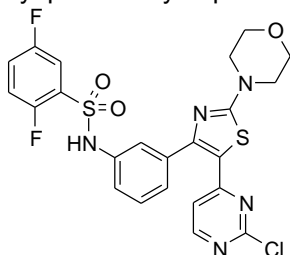
Інтермедіат 9: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



До розчину N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (1,0 г, 2,4 ммол) у 25 мл DMA, додавали NBS (0,420 г, 2,4 ммол) та розчин перемішували 15 хвилин при кімнатній температурі. 2,2-Диметилпропантіоамід (0,277

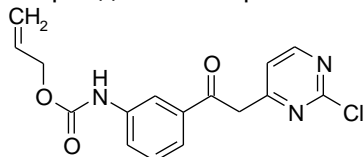
г, 2,359 ммол) тоді додавали та реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали водою х 3. Органічний шар сушили безводним магнію сульфатом та фільтрували. Органічний розчин випарювали та хроматографували. 0-50 % EtOAc у ДХМ, отримуючи заголовну сполуку (1,01 г, 81 % виходу). ЕР-РХ-МС m/z 521,1 (M+H).

5 Інтермедіат 10: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

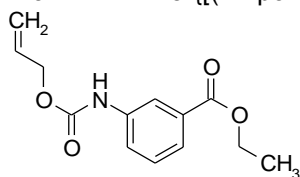


10 Отримували заголовну сполуку від N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (1,5 г, 3,54 ммол), NBS (0,630 г, 3,54 ммол) та 4-морфолінкарботіоамід (0,517 г, 3,54 ммол) способом, аналогічним інтермедіату 9. Отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (1,8 г, 90 % виходу). ЕР-РХ-МС m/z 549,7 (M+H).

Інтермедіат 11: 2-Пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]феніл}карбамат



Етап А: Етил 3-[[{(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно}бензоат

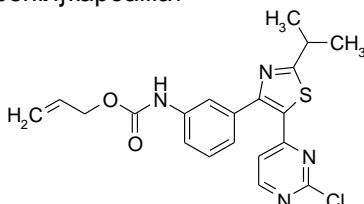


15 Розчин етил-3-амінобензоату (25,0 г, 151,33 ммол) у ДХМ (500 мл) охолоджували до 0 °С. 2,6-лутидин (19,46 г, 181,60 ммол) додавали до розчину, а потім додавали 2-пропен-1-ілхлоридокарбонат (20,07 г, 166,46 ммол). Після додавання, реакційну суміш видаляли з льодяної бані та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш
20 гасили насиченим NaHCO₃ та шари відокремлювали. Суміш екстрагували ДХМ х 3, та комбіновані органічні матеріали промивали 10 % HCl/H₂O х 3, сушили безводним магнію сульфатом та розчинник видаляли, отримуючи заголовну сполуку з етапу А (38,80 г, 80 % виходу). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,66-7,72 (m, 1 H), 7,59 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,43 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 5,94-6,04 (m, 1 H), 5,37 (dd, J=17,4 та 1,7 Гц, 1 H), 5,24 (dd, J=10,6 та 1,5 Гц, 1 H), 4,63 (d, J=5,5 Гц, 2 H), 4,31 (q, J=7,3 Гц, 2 H), та 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3 H); ЕР-РХ-МС m/z 250 (M+H).

Етап В: 2-Пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]феніл}карбамат

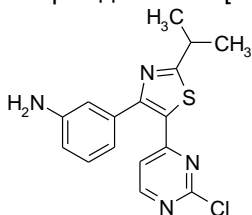
30 Етил 3-[[{(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно}бензоат (20,0 г, 80,24 ммол) розчиняли у 1 М LiHMDS у ТГФ (260 мл) та охолоджували до 0 °С. Розчин, що містить 2-хлор-4-метилпіримідин (10,32 г, 80,24 ммол) у 20 мл сухого ТГФ додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год., гасили MeOH (100 мл), сушили безпосередньо силікагелем, та очищали флеш-хроматографією EtOAc/CH₂Cl₂ 0-100 % градієнт з перебігом 60 хвил. Потрібні фракції поєднували та розчинник видаляли, отримуючи заголовну сполуку (13,6 г, 51 % виходу); ЕР-РХ-МС m/z 332 (M+H).

35 Інтермедіат 12: 2-Пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}карбамат



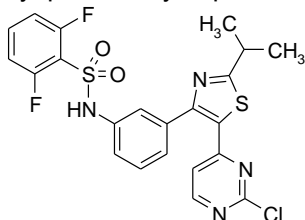
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 6, застосовуючи 2-пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]феніл}карбамат (10,0 г, 30,14 ммол), та 2-метилпропантіоамід (3,73 г, 36,17 ммол), отримуваним способом, аналогічним інтермедіату отримували 1, 5,74 г заголовної сполуки. МС (ІЕР): 415 [M+H]⁺.

5 Інтермедіат 13: 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]анілін



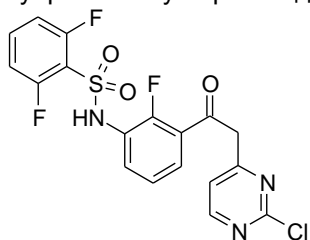
До розчину, що містить 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}карбамат (5,3 г, 12,77 ммол) та ДХМ (225 мл) додавали три-*n*-бутилстанум гідрид (5,95 г, 20,43 ммол), а потім транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (0,53 г, 0,64 ммол) та НОАс (1,84 г, 30,65 ммол). Після завершення реакції, силікагель додавали та леткі матеріали видаляли під зменшеним тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці із (84 % ДХМ, 15 % MeOH, та 1 % NH₄OH): ДХМ 0 % до 100 %, отримуючи 3,4 г заголовної сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,57 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,10 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 6,72-6,75 (m, 1 H), 6,64-6,69 (m, 1 H), 6,60-6,63 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,27-3,40 (m, 1 H), та 1,38 (d, J=7,0 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 331 [M+H]⁺.

15 Інтермедіат 14: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

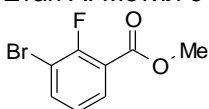


20 До розчину 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніламіну (1,0 г, 3,0 ммол), та піридину (360 мкл, 4,5 ммол) у ДХМ (50 мл) додавали розчин 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлориду (620 мкл, 4,5 ммол) у ДХМ (25 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 48 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували, абсорбували силікагелем, та очищали флеш-хроматографією із 0-50 % EtOAc/ДХМ, отримуючи 1,39 г (91 % виходу) заголовної сполуки, як білий порошок. ЕР-РХ-МС *m/z* 507 (M+H).

25 Інтермедіат 15: N-{3-[(2-Хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

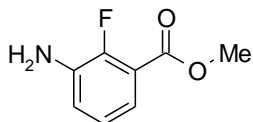


Етап А: Метил 3-бром-2-флуорбензоат



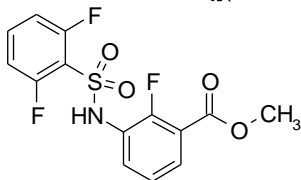
30 У круглодонну колбу на 100 мл додавали 3-бром-2-флуорбензойну кислоту (10,4 г, 47,5 ммол), MeOH (100 мл, 2472 ммол) та сульфатну кислоту (6 мл, 113 ммол). Реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 1 годин. Після охолодження до кімнатної температури, MeOH видаляли під зменшеним тиском та кислотний залишок виливали у холодну воду та EtOAc, шари відокремлювали та водний шар екстрагували EtOAc. Органічні шари поєднували, промивали розсолем, сушили безводним натрію сульфатом та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи 10,02 г метил 3-бром-2-флуорбензоат. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,95 (ddd, J=8,1, 6,4, та 1,7 Гц, 1 H), 7,82-7,87 (m, 1 H), 7,26 (t, J=7,9 Гц, 1 H), та 3,86 (s, 3 H).

Етап В: Метил 3-аміно-2-флуорбензоат



У круглодонну колбу на 500 мл завантажували 1,1-диметилетилкарбамат (6,03 г, 51,5 ммол), метил 3-бром-2-флуорбензоат (10 г, 42,9 ммол), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0,89 г, 0,86 ммол), ксантифос (1,49 г, 2,57 ммол) та цезію карбонат (16,8 г, 51,5 ммол). Колбу герметизували гумовою мембраною, розміщали під високим вакуумом, та додавали толуєн (200 мл). Три цикли високого вакууму/ N_2 проводили та реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар броміпериту з промивкою EtOAc та концентрували. До залишку додавали ДХМ (200 мл), а потім ТФОК (50 мл, 649 ммол), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Леткі матеріали видаляли під зменшеним тиском та залишок переносили у EtOAc та промивали насиченим NaHCO_3 та розсоллом. Органічний шар сушили безводним натрію сульфатом, переносили на силікагель та колонку хроматографували на силікагелі сумішшю 5 % – 50 % EtOAc:Гексан, отримуючи 5,53 г (76 %) заголовної сполуки з етапу В. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,92-7,01 (m, 3 H), 5,37 (s, 2 H), та 3,81 (s, 3 H). МС (ІЕР): 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап С: Метил 3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-2-флуорбензоат

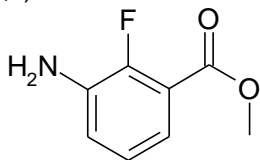


У круглодонну колбу на 500 мл завантажували метил 3-аміно-2-флуорбензоат (5,5 г, 32,5 ммол) та ДХМ (100 мл), та додавали піридин (2,9 мл, 35,8 ммол). 2,6-Дифлуорбензенсульфонілхлорид (7,6 г, 35,8 ммол) у ДХМ (50 мл) додавали краплями через лійку додавання та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш переносили на силікагель та колонку хроматографували на силікагелі сумішшю 5 % – 100 % EtOAc:Гексан, отримуючи 9,75 г (87 %) заголовної сполуки з етапу С. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1 H), 7,64-7,82 (m, 3 H), 7,46-7,61 (m, 1 H), 7,29 (t, $J=8,8$ Гц, 2 H), та 3,81 (s, 3 H). МС (ІЕР): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

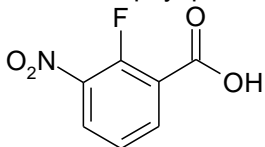
Етап D: N-{3-[(2-Хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

У колбу на 1000 мл завантажували метил 3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-2-флуорбензоат (9,64 г, 27,9 ммол) та додавали ТГФ (200 мл). Колбу розміщали у бані лід/вода та додавали LiHMDS (90 мл, 90 ммол). 2-Хлор-4-метилпіримідин (4,5 г, 35,0 ммол) у ТГФ (60 мл) додавали краплями через лійку додавання. Після додавання реакційній суміші давали нагрітися до 20 °C протягом 1 год. Об'єм ТГФ зменшували до половини під зменшеним тиском та тоді обробляли 6 N HCl. EtOAc додавали та шари відокремлювали. Водний шар екстрагували двічі EtOAc та комбінований органічний шар промивали раз розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, та концентрували. Залишок розтирали у порошок з сумішшю EtOAc/етер, отримуючи 8,71 г (71 %) заголовної сполуки з етапу D. МС (ІЕР): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Альтернативний спосіб отримання метил 3-аміно-2-флуорбензоат (Етап В інтермедіату 15, вище)



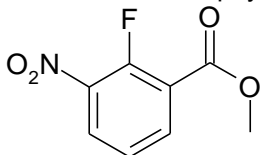
Етап А: 2-флуор-3-нітробензойна кислота



Концентровану сульфатну кислоту (195 мл) додавали обережно при перемішуванні до розчину 2-флуор-3-нітротолуєну (100 г, 645 ммол) в оцтовій кислоті (1000 мл). Суміш нагрівали до 95 °C та розчин хром триоксиду (226 г, 2,25 моль) у воді (200 мл) додавали краплями при

перемішуванні протягом 2 год. Після додавання суміш нагрівали при перемішуванні протягом ще 3 год., давали охолонути до кімнатної температури та виливали в воду (3 л). Суміш екстрагували етилацетат (3 × 1 л), комбіновані органічні шари сушили безводним натрію сульфатом та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи світло-зелений твердий матеріал, що промивали дихлорметаном (3 × 300 мл) та сушили під вакуумом, отримуючи заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (75 г, 62,8 %). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ мн $^{-1}$ 8,27 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,48 (m, 1H).

Етап В: метил 2-флуор-3-нітробензоат

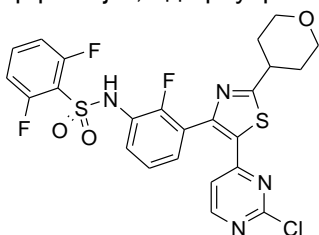


2-Флуор-3-нітробензойну кислоту (75 г) розчиняли у 300 мл метанолу, та тоді додавали 20 мл концентрованої H_2SO_4 . Суміш перемішували при 70 °С протягом ночі та охолоджували до кімнатної температури, утворений твердий матеріал фільтрували та промивали водою (3 × 200 мл), додавали воду (400 мл), утворений осад фільтрували та промивали водою (2 × 100 мл), отримуючи ще одну партію продукту. Твердий матеріал поєднували та сушили під вакуумом, отримуючи заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (78 г, 96 %).

Етап С: метил 3-аміно-2-флуорбензоат

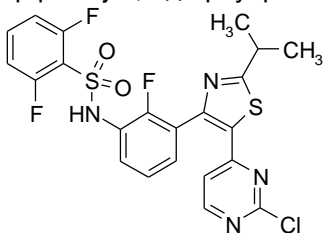
До розчину метил 2-флуор-3-нітробензоату (78 г) у ТГФ (400 мл) та метанолу (100 мл) додавали нікель Рені (40 г), суміш нагрівали до 70 °С, та тоді 25 мл гідразин гідрату ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 85 %) додавали краплями. Реакційну суміш моніторили ТШХ, коли вихідний матеріал було витрачено, додавання гідразину припиняли. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували, фільтрат концентрували під вакуумом, отримуючи коричневу оливу, що очищали хроматографією (SiO_2 , 300-400 меш, PE: EtOAc=11:2), отримуючи заголовну сполуку як жовту оливу (45 г, 68 %). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ мн $^{-1}$ 6,96 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Інтермедіат 16: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



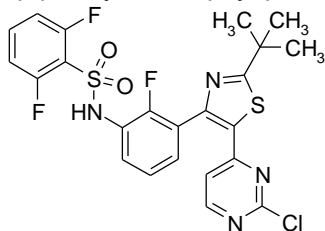
До розчину N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (5,00 г, 11,3 ммол) у DMA (47,2 мл) додавали NBS (2,115 г, 11,88 ммол). Реакційну суміш перемішували 30 хвил при кімнатній температурі та тоді додавали тетрагідро-2H-піран-4-карботіоамід (2,137 г, 14,71 ммол). Реакційну суміш перемішували 16 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду (500 мл), спричинюючи осадження твердого матеріалу. Твердий матеріал збирали вакуумним фільтруванням, перерозчиняли у EtOAc (200 мл), та концентрували з силікагелем. Очистка ISCO-хроматографією (20 до 100 % EtOAc:гексани) дала заголовну сполуку (3,58 г, 5,87 ммол, 51,9 % виходу), як світло-оранжевий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мн $^{-1}$ 10,93 (s, 1 H), 8,55 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,58-7,79 (m, 1 H), 7,38-7,52 (m, 2 H), 7,33 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,24 (t, J=9,1 Гц, 2 H), 6,87 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 3,84-4,00 (m, 2 H), 3,41-3,54 (m, 2 H), 3,31-3,39 (m, 1 H), 1,92-2,13 (m, 2 H), 1,66-1,91 (m, 2 H); m/z (IEP): 567,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Інтермедіат 17: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



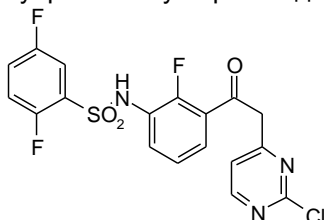
У колбу на 250 мл завантажували N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (4 г, 9,05 ммол) та додавали ДМФ (60 мл). NBS (1,62 г, 9,10 ммол) додавали та, після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хвил, додавали 2-метилпропантіоамід (1,4 г, 13,6 ммол), отримуваний способом, аналогічним інтермедіату 1. Через 4 год. при кімнатній температурі, реакційну суміш виливали у 800 мл EtOAc та промивали 4 рази із 250 мл води, промивали раз 200 мл розсолу, та сушили безводним натрію сульфатом. Силікагель додавали та леткі матеріали видаляли під зменшеним тиском. Хроматографія на колонці з 10 % до 60 % EtOAc: Гексан дала 2,15 г (45 %) заголовної сполуки. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,43 (s, 1 H), 9,06 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 8,12-8,30 (m, 1 H), 7,93-8,06 (m, 2 H), 7,84 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,75 (t, J=9,2 Гц, 2 H), 7,37 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,77-3,93 (m, 1 H), та 1,89 (d, J=6,8 Гц, 6 H). МС (IEP): 524 [M] $^+$.

Інтермедіат 18: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

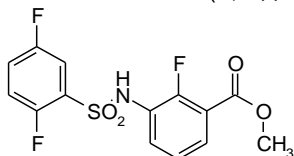


До розчину N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (2,0 г, 4,53 ммол) у 40 мл DMA, 1,0 екв. NBS (0,806 г, 4,53 ммол) додавали та розчин перемішували 15 хвил при кімнатній температурі. 2,2-диметилпропантіоамід (0,531 г, 4,53 ммол) тоді додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С протягом 2 годин. Реакція була не завершеною за РХ-МС. Реакційну суміш тоді нагрівали до 80 °С ще годину. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували х 2 EtOAc. Комбіновані промивки EtOAc промивали водою х 3 для видалення DMA, сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували з силікагелем. Сирий матеріал хроматографували у 10-80 % EtOAc у Гексани, отримуючи потрібний продукт, 1,6 г (64 %). МС (IEP): 539,1 [M+H] $^+$.

Інтермедіат 19: N-(3-(2-(2-Хлорпіримідин-4-іл)ацетил)-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: Метил 3-(2,5-дифлуорфенілсульфонамідо)-2-флуорбензоат



До розчину метил 3-аміно-2-флуорбензоату (21,8 г, 129 ммол) у ДХМ (300 мл) додавали піридин (30,6 г, 387,6 ммол) та каталітичну кількість DMAP. Суміш охолоджували до 0 °С. 2,5-Дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (28,8 г, 136 ммол) у ДХМ (20 мл) додавали краплями до суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивали водою (300 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 200 мл). Органічний шар промивали розсолу, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що промивали петролейним етером, отримуючи заголовну сполуку з етапу А. (16 г, 35,9 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,71-10,91 (br, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,48-7,62 (m, 4H), 7,20-7,28 (m, 1H), 3,77 (s, 3 H).

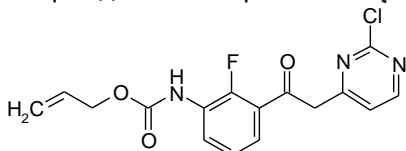
Етап В: N-(3-(2-(2-Хлорпіримідин-4-іл)ацетил)-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

До розчину метил 3-(2,5-дифлуорфенілсульфонамідо)-2-флуорбензоату (44 г, 128 ммол (від поєднання партій отримуваних, як описано вище) у сухому ТГФ (500 мл) при -10 °С, додавали краплями LiHMDS (1M у ТГФ, 448 ммол, 448 мл) та розчин перемішували протягом 1 год. при 0

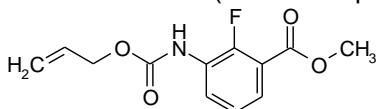
°C. Розчин 2-хлор-4-метилпіримідин (19,4 г, 154 ммол) у ТГФ (50 мл) тоді додавали краплями до розчину естеру та основи при 0 °C протягом 20 хвил. Розчин перемішували 1 год. при кімнатній температурі. ТШХ показала завершену реакцію. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного NH_4Cl (300 мл) при 0 °C. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (500 мл x 3).

5 Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали флеш-колоною на силікагелі, елюючи ДХМ. Цей розчин випарювали, отримуючи твердий матеріал. Оранжевий твердий матеріал розтирали у порошок з невеликою кількістю EtOAc та фільтрували, промиваючи діетил-етером, отримуючи заголовну сполуку (18,6 г, 33,2 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мл $^{-1}$ 13,70-13,74 (br, 1H), 8,59 (d, $J=5,29$ Гц, 0,3 H), 8,42 (d, $J=5,51$ Гц, 1H), 7,75-7,79 (m, 0,3 H), 7,51-7,66 (m, 3,6 H), 7,12-7,28 (m, 6,6 H), 6,91 (d, $J=5,51$ Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,37 (s, 0,6 H). МС (E^+): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Інтермедіат 20: 2-Пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамат



15 Етап А: Метил 3-(алілоксикарбоніламіно)-2-флуорбензоат

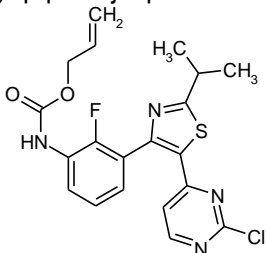


До розчину метил 3-аміно-2-флуорбензоату (200,0 г, 1183 ммол, 1 екв) у ТГФ (500 мл), додавали насичений NaHCO_3 (1600 мл). Тоді додавали краплями 2-пропен-1-ілхлоридокарбонат (170,0 г, 1420 ммол, 1,2 екв) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин екстрагували EtOAc (1 л x 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт (260 г, 86,9 % виходу), що застосовували на наступному етапі безпосередньо. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 9,66 (s, 1 H), 7,96 (t, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,64 (t, $J=6,4$ Гц, 1 H), 7,33 (t, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,07-6,00 (m, 1 H), 5,43 (dd, $J=1,6$, 17,6 Гц, 1 H), 5,30 (dd, $J=1,2$, 10,4 Гц, 1 H), 4,67 (d, $J=5,6$ Гц, 2 H), 3,91 (s, 3 H).

Етап В: 2-Пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамат

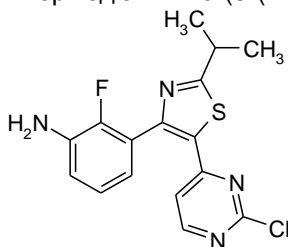
До розчину метил 3-(алілоксикарбоніламіно)-2-флуорбензоат (86,7 г, 342 ммол, 1 екв) у сухому ТГФ (500 мл) при -10 °C, LiHMDS (1M у ТГФ, 1198 ммол, 1198 мл, 3,5 екв) додавали краплями та розчин перемішували протягом 1 год. при 0 °C. Розчин піримідин хлориду (48,0 г, 376 ммол, 1,2 екв) у ТГФ (200 мл) тоді додавали краплями до розчину естеру та основи при 0 °C протягом 20 хвил. Розчин перемішували 1 год. при кімнатній температурі. ТШХ показала завершену реакцію. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного NH_4Cl (800 мл) при 0 °C. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (1 л x 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали флеш-колоною на силікагелі, промиваючи ДХМ. Цей розчин концентрували, отримуючи твердий матеріал. Оранжевий твердий матеріал розтирали у порошок з невеликою кількістю EtOAc та фільтрували, промиваючи діетил-етером, отримуючи продукт (240,1 г, 67,0 %, три партії поєднували). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 13,70 (s, 1 H), 8,52 (dd, $J=0,8$, 4,8 Гц, 0,3 H), 8,34 (dd, $J=0,8$, 5,2 Гц, 1 H), 8,27 (s, 0,4 H), 8,10 (s, 1 H), 7,47 (t, $J=8,0$ Гц, 1,4 H), 7,22-7,12 (m, 1,8 H), 6,96 (s, 1,4 H), 6,85 (d, $J=4,2$ Гц, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,97-5,86 (m, 1,4 H), 5,32 (d, $J=15,6$ Гц, 1,4 H), 5,24 (d, $J=6,4$ Гц, 1,4 H), 4,64 (d, $J=6,0$ Гц, 2,8 H), 4,38 (d, $J=2,8$ Гц, 0,8 H).

Інтермедіат 21: 2-Пропен-1-іл{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат



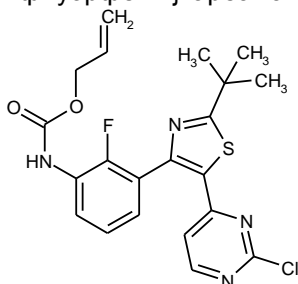
2-Пропен-1-іл{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамат (10 г, 28,6 ммол) та N,N-диметилацетамід (50 мл) поєднували та обробляли перекристалізованим NBS (5,11 г, 28,7 ммол). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил і додавали 2-метилпропантіоамід (3,54 г, 34,3 ммол). Реакційну суміш нагрівали до 55 °С протягом 30 хвил і виливали у 500 мл води. Воду зливали та розчиняли твердий залишок у EtOAc. Залишок додавали до EtOAc, концентрували та очищали на силікагелі [100 % ДХМ до 60 % (3:1 ДХМ:EtOAc)]. Комбіновані чисті фракції розбавляли водою та екстрагували три рази EtOAc. Комбіновані EtOAc-шари сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, концентрували та вакуумували протягом ночі. Комбіновані неочищені фракції з першої колонки та залишок від водної екстракції концентрували з силікагелем. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 100 % ДХМ – 60 % (3:1 ДХМ:EtOAc). Комбіновані чисті фракції від хроматографії та початкової обробки розтирали у порошок у діетил-етері та фільтрували, отримуючи бежевий твердий матеріал (2,1 г). Діетил-етерний фільтрат концентрували та розтирали у порошок з EtOH та фільтрували, отримуючи жовтий твердий матеріал (1,3 г). EtOH-фільтрат концентрували та розтирали у порошок знов у діетил-етері та фільтрували, отримуючи світло-жовтий твердий матеріал (1,0 г). Три партії дали 4,4 г заголовної сполуки (35 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 9,50 (s, 1 H) 8,57 (d, J=5,4 Гц, 1 H) 7,72-7,87 (m, 1 H) 7,20-7,36 (m, 2 H) 7,00 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 5,80-6,03 (m, 1 H) 5,31 (dd, J=17,3, 1,1 Гц, 1 H) 5,18 (dd, J=10,5, 0,9 Гц, 1 H) 4,56 (d, J=5,3 Гц, 2 H) 3,20-3,49 (m, 1 H) 1,35 (d, J=6,9 Гц, 6 H).

Інтермедіат 22: 3-(5-(2-Хлорпіримідин-4-іл)-2-ізопропілтіазол-4-іл)-2-флуоранілін



До розчину 2-пропен-1-іл{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамату (15 г, 34,7 ммол) у ДХМ (500 мл), додавали HOAc (5 г, 83,3 ммол), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,5 г, 0,69 ммол). Тоді три-н-бутилстанум гідрид (15 г, 52 ммол) додавали краплями до суміші при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого NaHCO₃ (200 мл) повільно. Два шари відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ (1 л × 2). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що промивали петролейним етером (200 мл), отримуючи заголовну сполуку. (10,5 г, 87,6 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 8,58 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 6,89-6,85 (m, 1 H), 6,63-6,59 (m, 1 H), 5,29 (br. s., 2 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6 H).

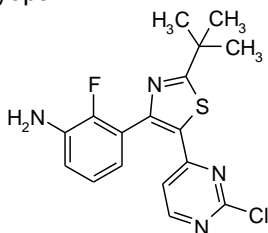
Інтермедіат 23: 2-Пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат



До розчину 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамату (30 г, 85,9 ммол) (Інтермедіат 20) у DMA (300 мл), додавали NBS (15,3 г, 85,9 ммол). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Тоді 2,2-диметилпропантіоамід (11,0 г, 94,5 ммол) додавали при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc (200 мл × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (ДХМ:петролейний етер 2:1), отримуючи заголовну сполуку. (11 г, 35,4 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 8,29 (d, J=5,27 Гц, 1H), 8,12-8,19

(m, 1H), 7,12-7,25 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 2H), 5,85-5,98 (m, 1H), 5,20-5,37 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 2H). MS (EP+): 447 [M+H]⁺.

Інтермедіат 24: 3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін



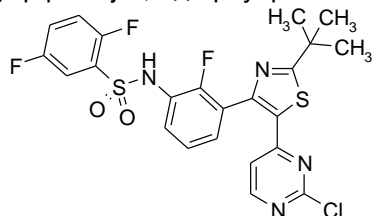
5

У круглодонній колбі 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат (800 мг, 1,79 ммол) розчиняли у ДХМ (30 мл) та воді (0,5 мл). Три-н-бутилстанум гідрид (0,480 мл, 1,79 ммол) додавали, а потім тетракіс (трифенілфосфін)паладій (0) (103 мг, 0,090 ммол). Цю суміш перемішували 3 год. при кімнатній температурі. За ТШХ увесь вихідний матеріал є витраченим. Реакційну суміш концентрували до сухого стану. Сирий матеріал тоді розчиняли у невеликій кількості ДХМ та уводили у 25 г силікагелеву колонку. Колонку елювали EtOAc та гексанами. Отримували заголовну сполуку (0,594 г, 1,47 ммол, 82 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 8,62 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,96-7,08 (m, 2H), 6,91 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,64 (t, J=6,7 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

10

15

Інтермедіат 25: N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



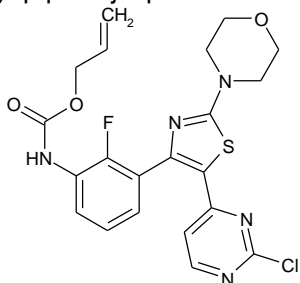
До розчину 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуораніліну (30 г, 82,8 ммол) у ДХМ (250 мл) додавали піридин (19,6 г, 248 ммол). Суміш охолоджували до 0 °С. 2,5-Дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (17,6 г, 82,8 ммол) у ДХМ (20 мл) додавали краплями до суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тоді реакційну суміш промивали водою (300 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 400 мл). Органічний шар промивали розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (:петролейний етер:EtOAc:ДХМ 20:1:5), отримуючи заголовну сполуку (20,4 г, 45,8 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 8,26 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,07-7,17 (m, 1H), 6,68 (d, J=5,3 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H). MS (EP+): 539 [M+H]⁺.

20

25

Інтермедіат 26: 2-Пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат

30

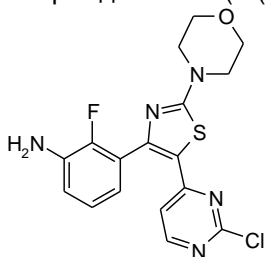


До розчину 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамату (20 г, 57 ммол) (Інтермедіат 20) у DMA (300 мл), додавали NBS (10,2 г, 57 ммол). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Тоді додавали морфолін-4-карботіоамід (9,2 г, 63 ммол) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc (1 л x 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (ДХМ:петролейний етер 2:1), отримуючи заголовну

35

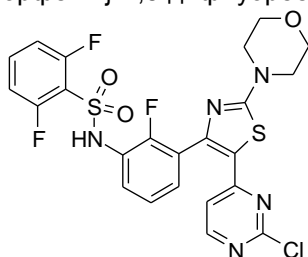
сполуку (20 г, 83,5 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,20-8,27 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,92-6,98 (br, 1H), 6,62 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,90-6,03 (m, 1H), 5,25-5,41 (m, 2H), 5,65-5,70 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 4H), 3,77-3,86 (m, 4H). m/z (EP+): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Інтермедіат 27: 3-(5-(2-Хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінотіазол-4-іл)-2-флуоранілін



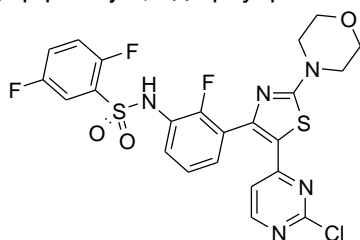
До розчину 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамату (57 г, 120 ммол) (отримувано способом, аналогічним описаному для інтермедіату 26) у ДХМ (500 мл), НОАс (17,3 г, 288 ммол), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,68 г, 2,4 ммол) додавали. Тоді три-н-бутилстанум гідрид (38,4 г, 132 ммол) додавали краплями до суміші при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого NaHCO_3 (300 мл) повільно. Два шари відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ (1 л x 2). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що промивали петролейним етером (500 мл), отримуючи заголовну сполуку (43 г, 91,6 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,15 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,95-7,07 (m, 1H), 6,83-6,92 (m, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,70 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,57-3,63 (m, 4H), 3,75-3,88 (m, 4H).

15 Інтермедіат 28: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



До розчину 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінотіазол-4-іл)-2-флуоранілін (35 г, 89,5 ммол) у піридин (400 мл), 2,6-дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (20,9 г, 98,5 ммол) додавали краплями. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Тоді реакційну суміш промивали водою (400 мл), та екстрагували ДХМ (2 x 400 мл). Органічний шар промивали водою, розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (:петролейний етер:ДХМ 1:2), отримуючи заголовну сполуку (18,5 г, 36,4 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,03 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,25-7,30 (br, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 6,88-6,98 (m, 2H), 6,38 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,72-3,80 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 4H); m/z (EP+): 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

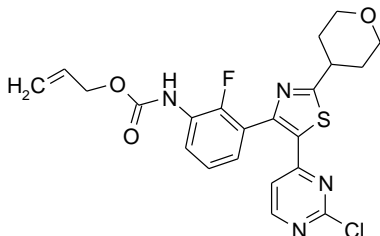
30 Інтермедіат 29: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



35 До розчину 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінотіазол-4-іл)-2-флуоранілін (35 г, 89,5 ммол) (Інтермедіат 27) у піридин (400 мл), 2,5-дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (20,9 г, 98,5 ммол) додавали краплями. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Тоді реакційну суміш промивали водою (400 мл), та екстрагували ДХМ (2 x 400 мл).

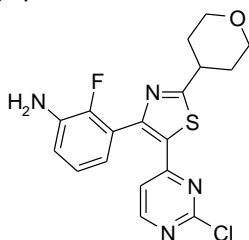
Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (:петролейний етер:ДХМ 1:2), отримуючи заголовну сполуку (22,7 г, 44,6 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,75-10,83 (br, 1H), 8,32 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,28-7,60 (m, 6H), 6,48 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,65-3,80 (m, 4H), 3,50-3,65 (m, 4H); m/z (EP+): 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Інтермедіат 30: 2-Пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат



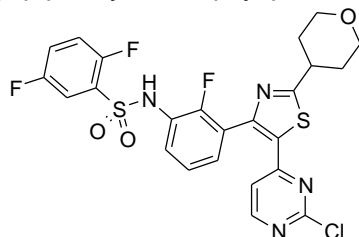
До розчину 2-пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамат (85 г, 243 ммол) у DMA (700 мл), NBS (43,2 г, 243 ммол) додавали при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Тоді тетрагідро-2H-піран-4-карботіоамід (42,3 г, 291,6 ммол) додавали при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. Суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc (400 мл x 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (ДХМ:петролейний етер 2:1), отримуючи заголовну сполуку. (40 г, 35 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,48-9,54 (br, 1H), 8,58 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,02 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,87-5,98 (m, 1H), 5,27-5,36 (m, 1H), 5,16-5,21 (m, 1H), 4,54-4,60 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 2H).

Інтермедіат 31: 3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін



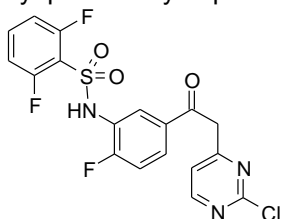
До розчину 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат (28 г, 59 ммол) у ДХМ (300 мл), HOAc (8,5 г, 141,6 ммол), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,827 г, 1,18 ммол) додавали. Тоді три-н-бутилстанум гідрид (27 г, 88,5 ммол) додавали краплями до суміші при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш гасили бу додан насичен NaHCO_3 (200 мл) повільно. Два шари відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ (300 мл x 2). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що промивали петролейним етером (200 мл), отримуючи заголовну сполуку, що застосовували на наступному етапі безпосередньо. (22,5 г, 97,8 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,35 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,98 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 2H), 3,79-3,86 (br, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,23-3,34 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 2H), 1,89-2,01 (m, 2H).

Інтермедіат 32: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

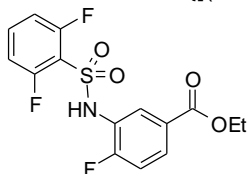


До розчину 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (1,24 г, 3,17 ммол) у ДХМ (31,7 мл) додавали піридин (0,269 мл, 3,33 ммол) та 2,5-дифлуорбензенсульфонілхлорид (0,448 мл, 3,33 ммол). Реакційну суміш перемішували 18 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували з силікагелем. Очистка хроматографією (5 до 100 % EtOAc:ДХМ) дала заголовну сполуку (1,21 г, 2,13 ммол, 67,3 % виходу), як білуватий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,79 (s, 1 H), 8,57 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,37-7,67 (m, 5 H), 7,32 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 6,90 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,93 (dd, J=11,4, 2,0 Гц, 2 H), 3,39-3,58 (m, 2 H), 3,26-3,40 (m, 1 H), 1,98-2,09 (m, 2 H), 1,63-1,86 (m, 2 H). МС (ІЕР): 567,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Інтермедіат 33: N-{5-[(2-Хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



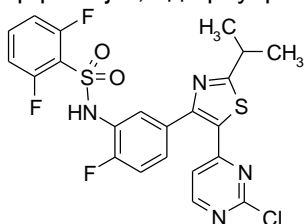
Етап А: Етил 3-[[{(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-4-флуорбензоат



До розчину етил 3-аміно-4-флуорбензоат (5,47 г, 30 ммол) та піридин (2,55 мл, 33 ммол) у ДХМ (150 мл) додавали 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлорид (4,45 мл, 33 ммол). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після 16 год., реакційну суміш концентрували, розтирали у порошок з етер, та сушили у вакуумі, отримуючи 7,87 г (66 % виходу) продукту з етапу А, як білий порошок. МС (ІЕР): 360 (M+H).

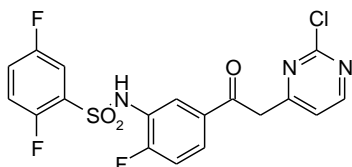
Етап В: N-{5-[(2-Хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід
До розчину етил 3-[[{(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-4-флуорбензоат (5,0 г, 13,9 ммол) у ТГФ (100 мл) додавали 1,0 М LiHMDS у ТГФ (34,8 мл, 34,8 ммол). Розчин 2-хлор-4-метилпіримідин (2,7 г, 20,9 ммол) у ТГФ (100 мл) додавали краплями протягом 30 хвил, та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили 10 мл MeOH та концентрували, та залишок розподіляли між EtOAc та насиченим водним NaHCO_3 . Водний шар екстрагували 2 \times 50 мл EtOAc, та комбіновані органічні шари пропускали через шар силікагелю, концентрували, та абсорбували силікагелем. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією із 0-100 % EtOAc/ДХМ, отримуючи 3,07 г (50 % виходу) заголовної сполуки, як білий порошок. МС (ІЕР): 443 (M+H).

Інтермедіат 34: N-{5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

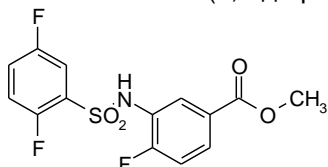


До розчину N-{5-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (1,0 г, 2,3 ммол) у ДМФ (10 мл) додавали NBS (0,49 г, 2,8 ммол). Після перемішування протягом 45 хвил при кімнатній температурі, 2-метилпропантіоамід (0,35 г, 3,4 ммол), додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 4 год., реакційну суміш розподіляли між етер та насиченим водним NaHCO_3 . Органічний шар промивали розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи 0,49 г (41 % виходу), як жовтий порошок. МС (ІЕР) 525 (M+H).

Інтермедіат 35: N-{5-[(2-Хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: Метил 3-(2,5-дифлуорфенілсульфонамідо)-4-флуорбензоат

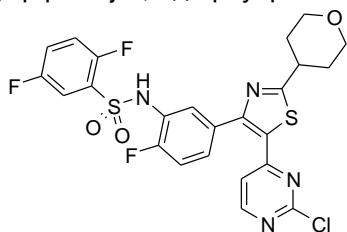


До розчину метил 3-аміно-4-флуорбензоат (25 г, 149 ммол) у ДХМ (150 мл) додавали
 5 піридин (35,3 г, 446 ммол) та каталітичну кількість DMAP (1,8 г, 14,9 ммол). Суміш
 охолоджували до 0 °С. 2,5-Дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (34,7 г, 212 ммол) у ДХМ (20 мл)
 додавали краплями до суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі
 протягом ночі. Тоді реакційну суміш промивали водою (300 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 400
 10 мл). Органічний шар промивали розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували
 та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що промивали
 петролейним етером, отримуючи заголовну сполуку з етапу А (48,2 г, 94,5 % виходу). ¹Н ЯМР
 (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 8,12-8,18 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 1H),
 7,00-7,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

Етап В: N-(5-(2-(2-Хлорпіримідин-4-іл)ацетил)-2-флуорфеніл)-2,5-
 15 дифлуорбензенсульфонамід

До розчину метил 3-(2,5-дифлуорфенілсульфонамідо)-4-флуорбензоат (40 г, 116 ммол) у
 сухому ТГФ (500 мл) при -10 °С, LiHMDS (1M у ТГФ, 406 ммол, 406 мл) додавали краплями та
 розчин перемішували протягом 1 год. при 0 °С. Розчин 2-хлор-4-метилпіримідин (17,8 г, 139
 20 ммол) у ТГФ (50 мл) тоді додавали краплями до розчину естеру та основи при 0 °С протягом 20
 хвил. Розчин перемішували 1 год. при кімнатній температурі. ТШХ показала завершену реакцію.
 Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного NH₄Cl (300 мл) при 0 °С. Реакційну
 суміш екстрагували EtOAc (500 мл × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно
 водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під
 25 зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали флеш-колоною на силікагелі,
 елюючи ДХМ. Цей розчин випарювали, отримуючи твердий матеріал. Оранжевий твердий
 матеріал розтирали у порошок з невеликою кількістю EtOAc та фільтрували, промиваючи
 діетил-етером, отримуючи заголовну сполуку з етапу В (31 г, 60,8 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц,
 CDCl₃) δ мн⁻¹ 13,72-13,77 (br, 1H), 8,57-8,61 (m, 0,4H), 8,38-8,42 (m, 1H), 8,13-8,19 (m, 0,4 H),
 7,97-8,02 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 0,4 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 7,52-7,57 (1,4 H), 7,02-7,30 (m, 4,2 H),
 30 6,91-6,93 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,40 (s, 1H). МС (ЕР⁺): 442 [M+H]⁺.

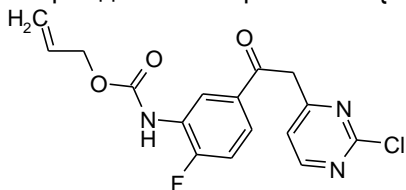
Інтермедіат 36: N-{5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-
 флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



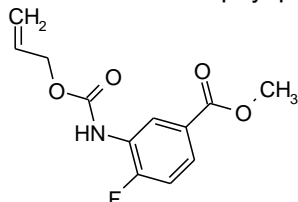
До розчину N-{5-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,5-
 35 дифлуорбензенсульфонамід (0,910 г, 2,06 ммол) (отримувано таким чином аналогічно
 Інтермедіату 35) у DMA (8,24 мл) додавали NBS (0,385 г, 2,16 ммол). Реакційну суміш
 перемішували 30 хвил при кімнатній температурі та тоді тетрагідро-2Н-піран-4-карботіоамід
 (0,389 г, 2,68 ммол) додавали. Реакційну суміш перемішували 16 год. при кімнатній температурі.
 Реакційну суміш виливали у воду (150 мл), спричинюючи осадження твердого матеріалу.
 40 Твердий матеріал збирали вакуумним фільтруванням, перерозчиняли у EtOAc (50 мл), та
 концентрували з силікагелем. Очистка хроматографією (20 до 100 % EtOAc:гексани) дала
 заголовну сполуку (690 мг, 1,21 ммол, 58,5 % виходу), як жовтий твердий матеріал. ¹Н ЯМР (400
 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,86 (s, 1 H), 8,58 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,45-7,69 (m, 4 H), 7,42 (dd, J=7,5,
 2,0 Гц, 1 H), 7,32 (dd, J=10,1, 8,8 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,95 (dd, J=11,7, 2,0 Гц, 2 H),

3,40-3,56 (m, 2 H), 3,25-3,41 (m, 1 H), 2,02 (dd, J=12,9, 1,6 Гц, 2 H), 1,65-1,86 (m, 2 H). МС (ІЕР): 567,09 [M+H]⁺.

Інтермедіат 37: 2-Пропен-1-іл {5-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамат



5 Етап А: Метил 4-флуор-3-[[2-(пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно]бензоат

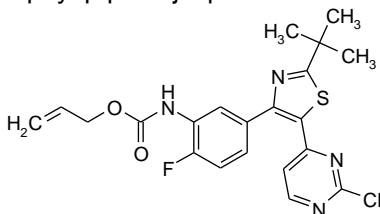


До розчину метил 3-аміно-4-флуорбензоат (109 г, 644 ммол) у ТГФ (2000 мл), насичений NaHCO₃ (68 г, 805 ммол) додавали. Тоді 2-пропен-1-ілхлоридокарбонат (93 г, 773 ммол) додавали краплями при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин екстрагували EtOAc (500 мл × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт (160 г, 98 %), що застосовували на наступному етапі безпосередньо. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 8,72-8,81 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 6,87-6,94 (br, 1H), 5,91-6,03 (m, 1H), 5,41 (d, J=17,1 Гц, 1 H), 5,28 (d, J=10,5, 1 H), 4,70 (d, J=10,5 Гц, 1 H), 4,70 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H).

Етап В: 2-Пропен-1-іл {5-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамат

До розчину метил 4-флуор-3-[[2-(пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно]бензоат (60 г, 237 ммол) у сухому ТГФ (500 мл) при -10 °С, LiHMDS (1М у ТГФ, 735 ммол, 735 мл) додавали краплями та розчин перемішували протягом 1 год. при 0 °С. Розчин 2-хлор-4-метилпіримідин (30,5 г, 237 ммол) у ТГФ (50 мл) тоді додавали краплями до розчину естеру та основи при 0 °С протягом 20 хвил. Розчин перемішували 1 год. при кімнатній температурі. ТШХ показала завершену реакцію. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного NH₄Cl (200 мл) при 0 °С. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (500 мл × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали флеш-колоною на силікагелі, елюючи ДХМ. Цей розчин випарювали, отримуючи твердий матеріал. Оранжевий твердий матеріал розтирали у порошок з невеликою кількістю EtOAc та фільтрували, промиваючи діетил-етером, отримуючи заголовну сполуку (69,8 г, 81,6 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 13,66 (br, 0,55H), 8,79-8,83 (m, 0,36H), 8,53-8,61 (m, 0,91H), 8,33-8,37 (m, 0,59H), 7,65-7,72 (m, 0,40H), 7,50-7,57 (m, 0,59H), 7,26-7,30 (m, 0,35H), 7,08-7,19 (m, 1H), 6,92-7,12 (br, 1H), 6,87-6,92 (m, 0,64H), 5,90-6,21 (m, 1,5H), 5,39 (d, J=18,1 Гц, 1H), 5,29 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,70 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,44 (s, 1H).

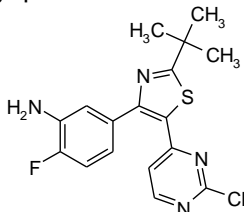
Інтермедіат 38: 2-Пропен-1-іл {5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат



До розчину 2-пропен-1-іл {5-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамат (35 г, 100,3 ммол у DMA, 500 мл), NBS (17,8 г, 100,3 ммол) додавали. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Тоді 2,2-диметилпропантіоамід (13 г, 111 ммол) додавали при 0 °С. Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc (1 л × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (ДХМ:петролейний етер 2:1), отримуючи заголовну сполуку (36 г, 80,5 % виходу). ¹H ЯМР (400

МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,24-8,31 (m, 2H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,01 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,92-6,98 (br, 1H), 5,87-5,97 (m, 1H), 5,31-5,37 (m, 1H), 5,24-5,28 (m, 1H), 4,61-4,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Інтермедіат 39: 5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін



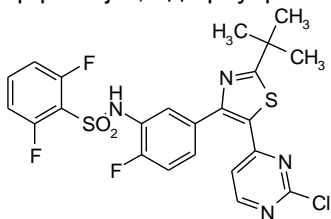
5

До розчину 2-пропен-1-іл {5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат (35 г, 78,4 ммол) у ДХМ (400 мл), НОАс (11,3 г, 188 ммол), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,1 г, 1,57 ммол) додавали. Тоді три-н-бутилстанум гідрид (34,2 г, 117 ммол) додавали краплями до суміші при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш гасили додаванням насиченої NaHCO_3 (400 мл) повільно. Два шари відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ (500 мл \times 2). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що промивали петролейним етером (200 мл), отримуючи заголовну сполуку (18,3 г, 64,4 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,31 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,96-7,03 (m, 3H), 6,78-6,83 (m, 1H), 2,30-2,60 (br, 2H), 1,48 (s, 9H).

10

15

Інтермедіат 40: N-{5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



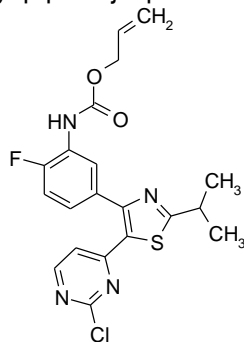
20

До розчину 5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (13 г, 36 ммол) у ДХМ (100 мл) додавали піридин (8,5 г, 107 ммол). Суміш охолоджували до 0 °С. 2,6-Дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (9,1 г, 43 ммол) у ДХМ (20 мл) додавали краплями до суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тоді реакційну суміш промивали водою (100 мл), та екстрагували ДХМ (2 \times 200 мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер:ДХМ 1:2), отримуючи заголовну сполуку (12 г, 62,2 % виходу, два партії поєднували). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн $^{-1}$ 10,95-11,05 (br, 1H), 8,54 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,67-7,79 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 3H), 7,10 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 1,42 (s, 9H). МС (EP^+): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

30

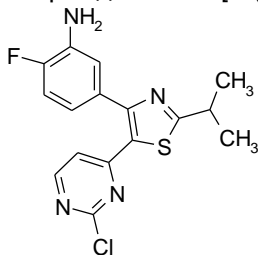
Інтермедіат 41: 2-Пропен-1-іл {5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат



35

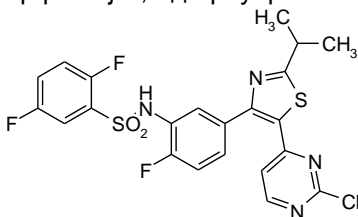
Способом, аналогічним описаному для інтермедіату 6, 1,5 г (43 % виходу) 2-пропен-1-іл {5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамату отримували з 2-пропен-1-іл {5-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамату (2,8 г, 8 ммол) (Інтермедіат 37). МС (IEP): 432,82 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Інтермедіат 42: 5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін



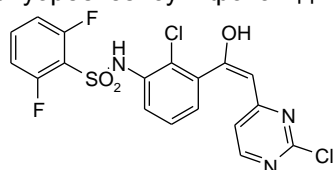
Способом, аналогічним описаному для інтермедіату 13, 1,1 г (92 % виходу) заголовну сполуку отримували з 2-пропен-1-іл {5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамату (1,5 г, 3,5 ммол) (Інтермедіат 41). МС (ЕР+) МС: 349,27 (М+Н)⁺.

Інтермедіат 43: N-{5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

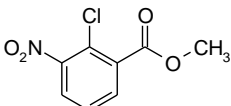


Способом, аналогічним описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (23 г, 66,1 ммол) та 2,5-дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (15,4 г, 72,7 ммол) отримували заголовну сполуку (19,6 г, 62,2 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 8,32 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,2, 7,7 Гц, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,34-7,37 (br, 1H), 7,14-7,34 (m, 3H), 7,08 (dd, J=8,4, 9,7 Гц, 1H), 6,92 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ЕР+): 525 [М+Н]⁺.

Інтермедіат 44: N-{2-Хлор-3-[(Е)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

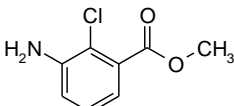


Етап А: Метил 2-хлор-3-нітробензоат



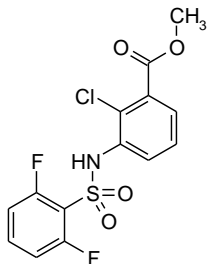
До суспензії 2-хлор-3-нітробензойної кислоти (100 г, 495 ммол) у MeOH (600 мл) додавали TsOH (20 г, 10 %). Тоді суміш нагрівали при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли. Залишок розбавляли EtOAc (1 л). Тоді рН доводили до приблизно 9 поступовим додаванням насиченого NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували EtOAc (1 л × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (96 г, 90,6 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 7,90 (dd, J=1,8 Гц, 7,9 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=1,5 Гц, 7,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=7,7 Гц, 7,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 1 H).

Етап В: Метил 3-аміно-2-хлорбензоат



До розчину метил 2-хлор-3-нітробензоату (25 г, 116 ммол) у MeOH (150 мл) додавали нікель Рені (3 г). Суміш перемішували під воднем (50 фунт/кв.дюйм при 25 °С) протягом 3,5 год. Каталізатор фільтрували, та фільтрат концентрували під зменшеним тиском до сухого стану, отримуючи сирий продукт, що очищали перекристалізацією у EtOAc, отримуючи заголовну сполуку (69 г, 83,5 % виходу, чотири партії поєднували). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 6,70-7,25 (m, 3H), 4,40-4,50 (br, 2H), 3,87 (s, 3H).

Етап С: Метил 2-хлор-3-(2,6-дифлуорфенілсульфонамідо)бензоат

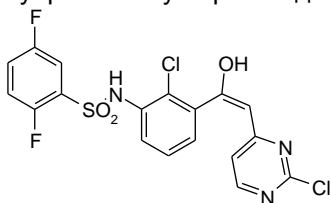


Способом, аналогічним інтермедіату 5, Етап А, застосовуючи метил 3-аміно-2-хлорбензоат (39 г, 211 ммол) у ДХМ (200 мл) додаючи піридин (51 г, 633 ммол) та 2,6-дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (49,1 г, 232 ммол), отримували заголовну сполуку (62 г, 81,6 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 7,87 (dd, $J=1,8$ Гц, 8,38 Гц, 1H), 7,72-7,79 (br, 1 H), 7,56 (dd, $J=1,8$ Гц, 7,94 Гц, 1H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,28 (dd, $J=7,9$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

Етап D: N-{2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

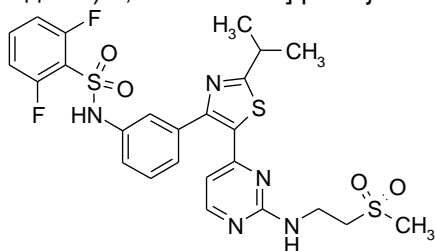
Способом, аналогічним інтермедіату 5, Етап В, застосовуючи метил 2-хлор-3-(2,6-дифлуорфенілсульфонамідо)бензоат (31 г, 85,9 ммол) та 2-хлор-4-метилпіримідин (12,2 г, 94,5 ммол) отримували заголовну сполуку (33 г, 73,5 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 13,47-13,52 (br, 0,96H), 8,50-8,56 (m, 0,13H), 8,38 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,78-7,82 (m, 0,15H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 1,18H), 7,17-7,30 (m, 1,77H), 6,90-6,97 (m, 2,29H), 6,83 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 5,65 (s, 1H), 4,28 (s, 0,26H). МС (ЕР+): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Інтермедіат 45: N-{2-Хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



До розчину метил 3-аміно-2-хлорбензоату (16,3 г, 88 ммол) у піридині (150 мл) додавали 2,5-дифлуорбензенсульфонілхлорид (13,0 мл, 97 ммол) краплями. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Сирю реакційну суміш концентрували приблизно наполовину, та додавали ~200 мл води. Червону оливу осаджували з суміші. Оливу відокремлювали, та кристалізували при стоянні. Кристали збирали вакуумним фільтруванням, промивали етером, та сушили у вакуумі, отримуючи 16,8 г (46,4 ммол, 52,8 % виходу), як білий порошок. РХ/МС свідчить, що продукт є ~2:1 сумішшю потрібного продукту та біс-сульфонаміду. Білий порошок розчиняли у ТГФ (100 мл), та 1 М розчин LiHMDS у ТГФ (100 мл, 100 ммол) додавали. Розчин 2-хлор-4-метилпіримідин (8,0 г, 62,2 ммол) у ТГФ (10 мл) додавали краплями протягом 15 хвилин. Розчин перемішували при 20 °С ще 20 хвилин, та тоді реакційну суміш гасили MeOH (5 мл). Розчинник видаляли роторним випарником, та залишок розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар підкислювали до pH<9 насиченим водним амонію хлоридом, та екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні шари сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували до ~50 мл. Коричневий розчин пропускали через шар силікагелю (елюючи EtOAc) та концентрували, отримуючи заголовну сполуку (6,78 г, 14,8 ммол, 16,8 % виходу), як жовтий порошок. МС (ІЕР): 458,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

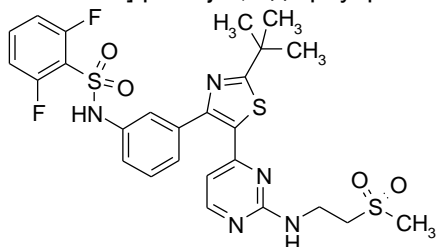
Приклад 1: 2,6-Дифлуор-N-{3-[2-(1-метилетил)-5-(2-[[2-(метилсульфоніл)етил]аміно]-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



Нерозбавлену суміш N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду (0,15 г, 0,30 ммол) та 2-аміноетил-метил-сульфону (0,20 г,

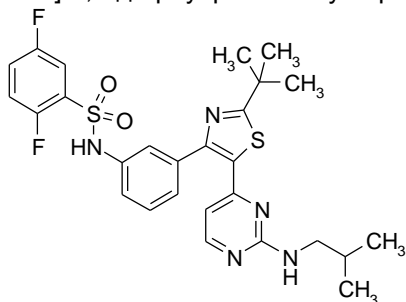
1,62 ммол) нагрівали при 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли 1М НСІ та екстрагували ДХМ двічі. Органічний шар сушили безводним магнію сульфатом та випарювали з силікагелем. Очистка ІSCO-хроматографією (0-40 % 1:9 MeOH:EtOAc у ДХМ) дала заголовну сполуку (74 мг, 40,0 % виходу), як білий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 11,04 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 7,46 (t, J=5,7 Гц, 1 H), 7,35 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,16-7,30 (m, 5 H), 6,09 (br. s., 1 H), 3,60-3,73 (m, 2 H), 3,34-3,38 (m, 2 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 594,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 2: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



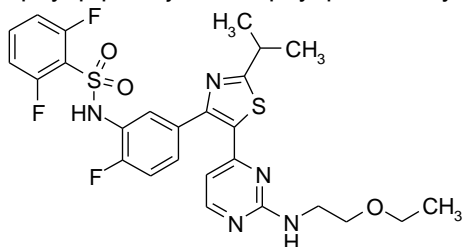
Способом, аналогічним описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,08 г, 0,15 ммол), 42 мг (43 % виходу) отримували заголовну сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 11,05 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,65-7,77 (m, 1 H), 7,45 (t, J=5,7 Гц, 1 H), 7,35 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,16-7,31 (m, 5 H), 6,06-6,20 (m, 1 H), 3,59-3,74 (m, 2 H), 3,33-3,40 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). МС (ІЕР): 608,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 3: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Суспензію N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,288 ммол) та ізобутиламіну (1 мл, 10,06 ммол) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та промивали розбавленою водною НСІ. ДХМ екстракт сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, випарювали з силікагелем та хроматографували (0-20 % MeOH у ДХМ). Отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (75 мг, 44 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,87 (s, 1 H), 7,96 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,40-7,62 (m, 3 H), 7,23-7,33 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,14 (d, J=7,7 Гц, 2 H), 6,00 (br. s., 1 H), 2,85-3,11 (m, 2 H), 1,67-1,87 (m, 1 H), 1,36 (s, 9 H), 0,82 (d, J=6,4 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 558,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

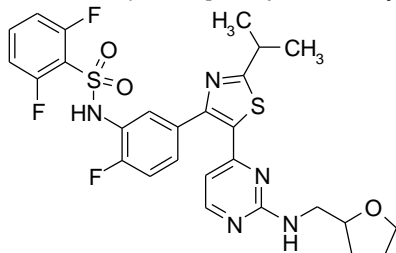
Приклад 4: N-{5-[5-(2-{[2-(Етилокси)етил]аміно}-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,150 г, 0,286 ммол) та 2-етоксіетиламін (0,5 мл, 4,77 ммол), отримували заголовну сполуку (64 мг, 36 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,92 (s, 1 H), 8,08 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,66-

7,77 (m, 1 H), 7,36-7,46 (m, 2 H), 7,20-7,32 (m, 4 H), 6,19 (s, 1 H), 3,35-3,51 (m, 6 H), 3,24-3,30 (m, 1 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H), 1,10 (q, J=6,7 Гц, 3 H). МС (ІЕР): 578,2 [M+H]⁺.

Приклад 5: 2,6-Дифлуор-N-[2-флуор-5-(2-(1-метилетил)-5-{2-[(тетрагідро-2-фуранілметил)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]бензенсульфонамід



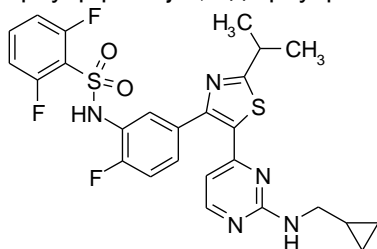
5

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,150 г, 0,286 ммол) та тетрагідрофуфуриламін (0,5 мл, 4,84 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (71 мг, 41 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,08 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,67-7,76 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=7,6, 2,2 Гц, 1 H), 7,37-7,41 (m, 1 H), 7,23-7,32 (m, 4 H), 6,19 (br. s., 1 H), 3,93-4,01 (m, 1 H), 3,72-3,80 (m, 1 H), 3,57-3,65 (m, 1 H), 3,35-3,41 (m, 1 H), 3,26-3,32 (m, 2 H), 1,74-1,93 (m, 3 H), 1,51-1,62 (m, 1 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 590,2 [M+H]⁺.

10

Приклад 6: N-{5-[5-{2-[(Циклопропілметил)аміно]-4-піримідиніл}-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

15

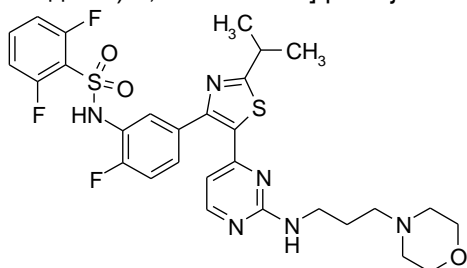


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (60 мг, 0,11 ммол) та 1-циклопропілметанамін (0,1 мл, приблизно. 1,4 ммол) отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (25 мг, 39 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,90 (s, 1 H), 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,59-7,79 (m, 1 H), 7,33-7,44 (m, 3 H), 7,20-7,29 (m, 3 H), 6,15 (br. s., 1 H), 3,00-3,15 (m, 2 H), 2,42-2,45 (m, 1 H), 1,34 (d, J=7,0 Гц, 6 H), 0,94-1,06 (m, 1 H), 0,34-0,42 (m, 2 H), 0,16-0,22 (m, 2 H). МС (ІЕР): 560,1 [M+H]⁺.

20

Приклад 7: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

25

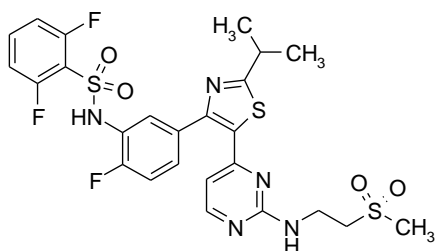


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (80 мг, 0,15 ммол) та 3-(4-морфолініл)-1-пропанамін (0,10 мл, приблизно. 6,9 ммол) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (85 мг, 89 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 8,01 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,52-7,67 (m, 1 H), 7,36 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1 H), 7,21-7,32 (m, 2 H), 7,07-7,21 (m, 3 H), 6,14 (br. s., 1 H), 3,57 (br. s., 4 H), 3,20-3,36 (m, 8 H), 2,36-2,41 (m, 1 H), 1,65 (br. s., 2 H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 633,5 [M+H]⁺.

30

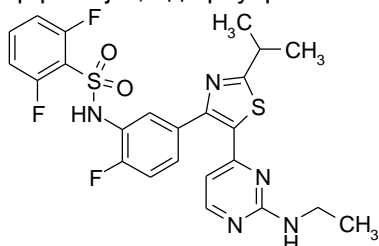
Приклад 8: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

35



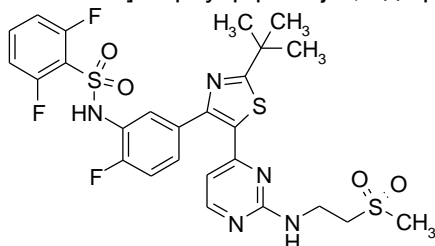
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (3,0 г, 5,71 ммол) та 2-аміноетил-метил-сульфон (2,82 г, 22,86 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (1,9 г, 53 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,93 (s, 1 H), 8,14 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,67-7,77 (m, 1 H), 7,48 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 7,38-7,46 (m, 2 H), 7,28 (q, J=9,2 Гц, 3 H), 6,22-6,31 (m, 1 H), 3,62-3,73 (m, 2 H), 3,34-3,40 (m, 2 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ІЕР): 612,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 9: N-{5-[5-[2-(Етиламіно)-4-піримідиніл]-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



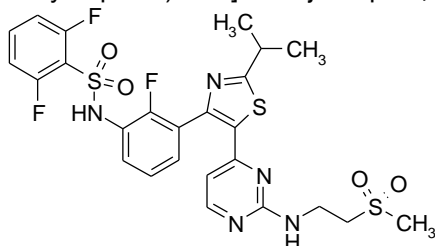
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,150 г, 0,286 ммол) та етиламін 2,0 М у ТГФ (2 мл, 4,00 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (74 мг, 49 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,92 (s, 1 H), 8,07 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,65-7,80 (m, 1 H), 7,44 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,21-7,33 (m, 4 H), 6,17 (br. s., 1 H), 3,16-3,31 (m, 3 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H), 1,10 (t, J=7,1 Гц, 3 H). МС (ІЕР): 534,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 10: N-{5-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



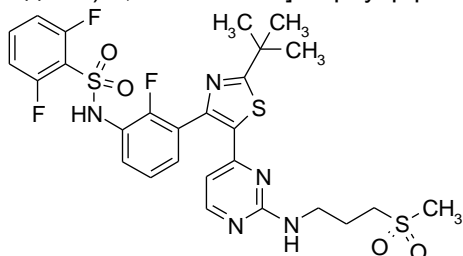
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,149 г, 0,276 ммол) та 2-аміноетил-метил-сульфон (0,3 г, 2,4 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (75 мг, 43 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,95 (s, 1 H), 8,14 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,65-7,79 (m, 1 H), 7,36-7,53 (m, 3 H), 7,22-7,34 (m, 3 H), 6,28 (br. s., 1 H), 3,60-3,75 (m, 2 H), 3,35-3,40 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). МС (ІЕР): 626,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 11: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

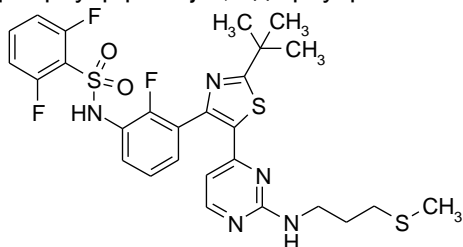


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,100 г, 0,190 ммол) та 2-аміноетил-метил-сульфон (0,100 г, 0,812 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (53 мг, 43 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,87 (s, 1 H), 8,09 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,62-7,74 (m, 1 H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,33-7,39 (m, 1 H), 7,20-7,32 (m, 3 H), 5,89-6,05 (m, 1 H), 3,63 (br. s., 2 H), 3,34-3,39 (m, 2 H), 3,25-3,31 (m, 1 H), 2,99-3,04 (m, 3 H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ІЕР): 613,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 12: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-{[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-{[3-(метилтіо)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

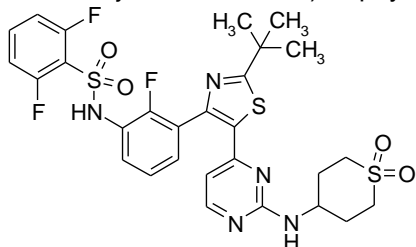


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (110 мг, 0,204 ммол) та [3-(метилтіо)пропіл]амін (200 мг, 1,90 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (124 мг, 90 % виходу). МС (ІЕР): 608,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

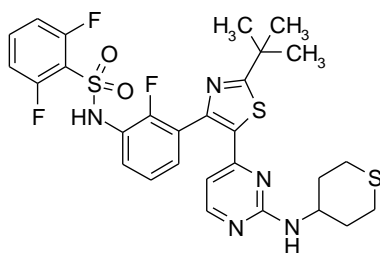
Етап В: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-{[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

До розчину оксону (376 мг, 0,612 ммол) у воді (5 мл) при 0 °С, додавали краплями розчин N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-{[3-(метилтіо)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (124 мг, 0,204 ммол) у 90 % EtOH (10 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, випарювали з силікагелем та хроматографували (0-40 % 1:9 MeOH:EtOAc у ДХМ). Отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (30 мг, 22 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,88 (s, 1 H), 8,04 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,58-7,77 (m, 2 H), 7,32-7,51 (m, 2 H), 7,13-7,34 (m, 3 H), 5,87-6,07 (m, 1 H), 3,19-3,30 (m, 2 H), 3,08-3,18 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 1,82-2,01 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H). МС (ІЕР): 640,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 13: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-[2-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіно)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-[2-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіно)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

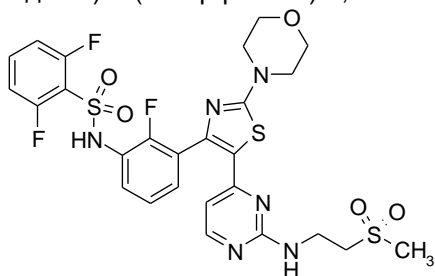


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,186 ммол) та тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амін (100 мг, 0,853 ммол) отримували заголовну сполуку як сиру жовту пінку та застосовуван безпосередньо на наступному етапі. МС (ІЕР): 620,2 [M+H]⁺.

Етап В: N-[3-(2-(1,1-Диметилетил)-5-{2-[(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)-2-флуорфеніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

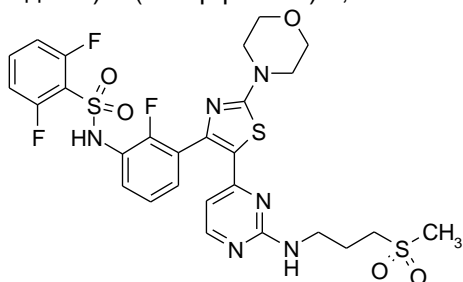
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 12, Етап В, застосовуючи сирий N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід та оксон (342 мг, 0,557 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (30 мг, 24 % виходу протягом 2 етапи). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,88 (s, 1 H), 8,08 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,60-7,75 (m, 1 H), 7,48 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,32-7,44 (m, 2H), 7,28 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,23 (t, J=9,1 Гц, 2 H), 6,01 (br. s., 1 H), 3,07-3,24 (m, 4 H), 1,91-2,19 (m, 5 H), 1,41 (s, 9 H). МС (ІЕР): 652,1 [M+H]⁺.

Приклад 14: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

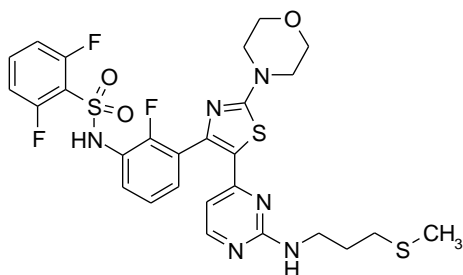


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,101 г, 0,178 ммол) та 2-аміноетил-метил-сульфон (0,30 г, 2,436 ммол) отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (72 мг, 61 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,87 (s, 1 H), 7,93 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,62-7,75 (m, 1 H), 7,36-7,51 (m, 1 H), 7,17-7,36 (m, 5 H), 5,72 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,71 (t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,59-3,68 (m, 2 H), 3,46 (t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,34 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H). МС (ІЕР): 655,2 [M+H]⁺.

Приклад 15: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-{[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



Етап А: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-{[3-(метилтіо)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

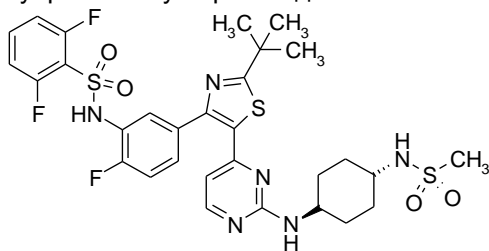


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,264 ммол) та 3-(метилтіо)-1-пропанамін (300 мг, 2,85 ммол), отримували заголовну сполуку як сирі жовту пінку та застосовуван безпосередньо на наступному етапі. МС (ІЕР): 637,2 [M+H]⁺.

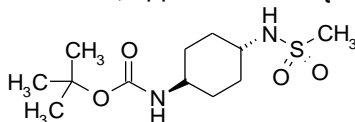
Етап В: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-{[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 12, Етап В, застосовуючи сирий 2,6-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-{[3-(метилтіо)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід та оксон (527 мг, 0,857 ммол) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (83 мг, 46 % виходу протягом 2 етапи). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,87 (s, 1 H), 7,88 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 7,59-7,76 (m, 1 H), 7,42 (td, J=7,3, 2,3 Гц, 1 H), 7,16-7,33 (m, 5 H), 5,67 (br. s., 1 H), 3,63-3,77 (m, 4 H), 3,39-3,51 (m, 4 H), 3,22-3,31 (m, 2 H), 3,08-3,19 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 1,82-2,00 (m, 2 H). МС (ІЕР): 669,2 [M+H]⁺.

Приклад 16: N-(5-{2-(1,1-Диметилетил)-5-[2-({транс-4-[(метилсульфоніл)аміно]циклогексил}аміно)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

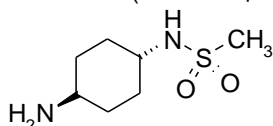


Етап А: 1,1-Диметилетил {4-[(метилсульфоніл)аміно]циклогексил}карбамат



Транс-N-вос-1,4-циклогександіамін (1,00 г, 4,67 ммол) розчиняли у ДХМ (50 мл). Далі, додавали ТЕА (1,301 мл, 9,33 ммол), а потім метансульфонілхлорид (0,397 мл, 5,13 ммол). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 22 год. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ (100 мл) та водою (25 мл). Фази відокремлювали та водну фазу екстрагували ДХМ (50 мл). Комбінований органічний шар сушили безводним магнію сульфатом протягом 20 год. протягом ночі. Фільтрували та випарювали до сухого стану, отримуючи заголовну сполуку з етапу А, як твердий матеріал (0,924 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 3,32 (s, 8 H), 2,89 (s, 3 H), 1,83-1,91 (m, 1 H), 1,70-1,78 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H).

Етап В: N-(4-Аміноциклогексил)метансульфонамід



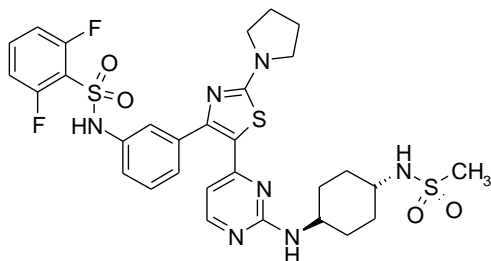
1,1-Диметилетил {4-[(метилсульфоніл)аміно]циклогексил}карбамат (0,922 г, 3,15 ммол) розчиняли у ДХМ (50 мл). ТФОК додавали (2,429 мл, 31,5 ммол) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Випарювали леткі матеріали та додавали ДХМ (50 мл), а потім випарювали леткі матеріали. Додавання/випарювання ДХМ повторювали кілька разів, отримуючи каштанового кольору напівтвердий матеріал. Залишковий напівтвердий матеріал обробляли діетил-етером (10 мл), після чого суспензію обробляли ультразвуком та розтирали у порошок, тоді фільтрували. Тверді матеріали розтирали у порошок

з діетил-етером (10 мл). Продукт сушили висмоктуванням, отримуючи заголовну сполуку 3 етапу В, як світло-рожевий твердий матеріал, (0,938 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мн $^{-1}$ 7,80 (br. s., 2 H), 7,07 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 3,01-3,14 (m, 1 H), 2,78-3,01 (m, 2 H), 1,80-2,02 (m, 4 H), 1,17-1,47 (m, 4 H).

5	Етап	С:	N-(5-{2-(1,1-Диметилетил)-5-[2-({транс-4-[(метилсульфоніл)аміно]циклогексил}аміно)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід
---	------	----	---

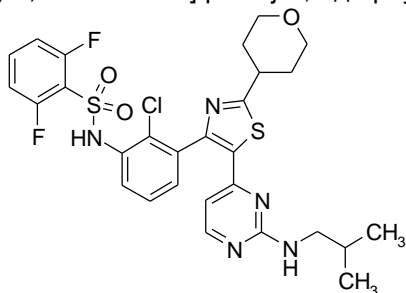
N-[5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (50 мг, 0,093 ммол) та N-(4-аміноциклогексил)-метансульфонамід (19,62 мг, 0,102 ммол) розчиняли у н-бутанолі (1 мл) та додавали TEA (0,052 мл, 0,371 ммол). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розчинник видаляли. Залишок очищали за допомогою кислотної ВЕРХ Gilson (градієнт 10-90 %, Ацетонітрил/Н₂О + ТФОК; колонка С18). Потрібні фракції поєднували та розчинник видаляли, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий матеріал (0,006g). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹: 10,95 (s, 1 H), 8,09 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,67-7,78 (m, 1 H), 7,41 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,28 (q, J=8,7 Гц, 2 H), 7,00 (dt, J=2,6, 1,3 Гц, 1 H), 6,10-6,28 (m, 1 H), 3,56-3,70 (m, 1 H), 3,41-3,52 (m, 1 H), 3,09 (td, J=4,2, 1,7 Гц, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,83-1,98 (m, 4 H), 1,21-1,50 (m, 13 H). МС (ІЕР): 695 [M+H]⁺.

Приклад 17: 2,6-Дифлуор-N-{3-[5-[2-({транс-4-[(метилсульфоніл)аміно]циклогексил)аміно)-4-
20 піримідиніл]-2-(1-піролідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

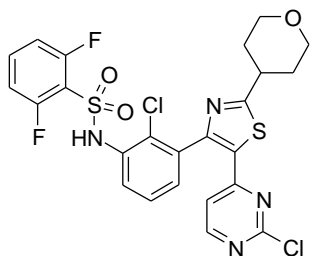


N-[3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піролідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід розчиняли у н-бутанолі та N-(4-аміноциклогексил)метансульфонамід (27,0 мг, 0,140 ммол) додавали при кімнатній температурі, а потім TEA (52,2 мкл, 0,375 ммол). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С протягом 12 год. Очищали за допомогою кислотної ВЕРХ Gilson (градієнт 10-90 %, Ацетонітрил/Н₂О + ТФОК; колонка С18). Потрібні фракції поєднували та промивали NaHCO₃, сушили безводним магнію сульфатом та розчинник видаляли, отримуючи заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (0,010 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 7,73 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,38-7,55 (m, 1 H), 7,11-7,31 (m, 2 H), 6,93-7,10 (m, 3 H), 6,72-6,88 (m, 1 H), 6,42-6,48 (m, 1 H), 6,28-6,35 (m, 1 H), 5,79-5,88 (m, 1 H), 3,52-3,63 (m, 1 H), 3,29-3,45 (m, 6 H), 3,05-3,16 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 1,77-2,02 (m, 6 H), 1,19-1,42 (m, 4 H). МС (ІЕР): 690 [M+H]⁺.

Приклад 18: N-{2-Хлор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



35 Етап А: N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

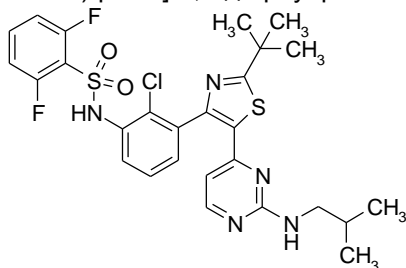


Перекристалізований NBS (1,56g, 8,8 ммол) додавали до суспензії N-{2-хлор-3-[(Е)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (4,02 г, 8,80 ммол) у DMA (15 мл) у льодяній бані. Реакційну суміш видаляли негайно з льодяної бані та давали нагрітися до кімнатної температури протягом 0,5 год. Тетрагідро-2Н-піран-4-карботіоамід (1,27 г, 8,80 ммол) додавали та реакційну суміш нагрівали в оливній бані (від кімнатної температури до 65 °С). Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл), що спричинювало осадження жовтого твердого матеріалу. Твердий матеріал тоді розчиняли додаванням EtOAc (100 мл) та фази відокремлювали. Водну фазу екстрагували EtOAc (50 мл). Комбіновану органічну фазу фільтрували та концентрували під вакуумом до сирого оранжевого залишку. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-100 % EtOAc/гексани, отримуючи заголовну сполуку з етапу А як ярко-жовтий твердий матеріал (2,56 г; 50,1 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,88 (s, 1 H), 8,55 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 7,62-7,74 (m, 1 H), 7,48-7,57 (m, 2 H), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,22 (t, J=9,1 Гц, 2 H), 6,54 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,92 (d, J=11,0 Гц, 2 H), 3,41-3,51 (m, 2 H), 2,03 (br. s., 2 H), 1,69-1,83 (m, J=12,1, 12,1, 11,9, 4,2 Гц, 2 H).

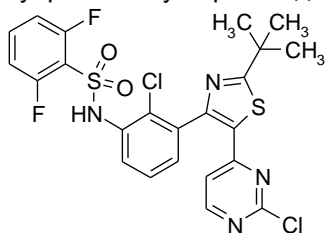
Етап В: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,26 ммол) та ізобутиламін (0,15 г, 2,01 ммол) поєднували у i-PrOH (3 мл) у герметичній посудині та нагрівали при 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували до жовтого твердого матеріалу, що розчиняли у ДХМ та доставляли до верху попередньо упакованого патрону (5 г) SiO₂. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-100 % ДХМ:MeOH:NH₄OH/ 84:15:1 у ДХМ. Утворений сирий жовтий продукт розчиняли ДХМ (10 мл) та додавання гексанів осаджувало заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал, що збирали та сушили на повітрі (0,100 г, 58,4 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,82 (s, 1 H), 8,01 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,62-7,73 (m, 1 H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,35 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 7,21 (t, J=9,0 Гц, 2 H), 5,66 (br. s., 1 H), 3,91 (ddd, J=9,6, 2,0, 1,8 Гц, 2 H), 3,41-3,50 (m, 2 H), 3,22-3,31 (m, 1 H), 2,97-3,09 (m, 2 H), 1,98 (dd, J=12,8, 1,9 Гц, 2 H), 1,84 (dt, J=13,5, 6,8 Гц, 1 H), 1,65-1,78 (m, 2 H), 0,87 (d, J=6,7 Гц, 6 H). МС (ІЕР) 620,2 [M+H]⁺.

Приклад 19: N-[2-Хлор-3-(2-(1,1-диметилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



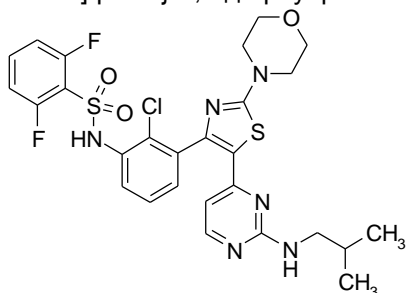
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап А, застосовуючи N-{2-хлор-3-[(Е)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (4,03 г, 8,80 ммол) та 2,2-диметилпропантіоамід (1,03 г, 8,80 ммол), отримували заголовну сполуку як

ярко-жовтий твердий матеріал (2,25 г; 43,7 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,87 (s, 1 H), 8,54 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,63-7,73 (m, 1 H), 7,42-7,57 (m, 3 H), 7,22 (t, $J=9,2$ Гц, 2 H), 6,53 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 1,42 (s, 9 H).

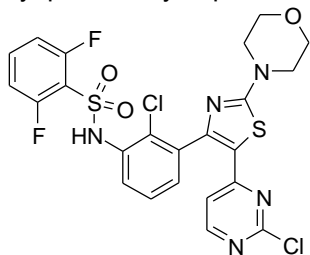
Етап В: N-[2-Хлор-3-(2-(1,1-диметилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,28 ммол) та ізобутиламін (0,15 г, 2,01 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (0,078 г, 45,4 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,81 (s, 1 H), 8,01 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,62-7,71 (m, 1 H), 7,49-7,53 (m, 1 H), 7,45 (t, $J=7,7$ Гц, 1 H), 7,29-7,39 (m, 2 H), 7,21 (t, $J=9,1$ Гц, 2 H), 5,65 (d, 1 H), 3,03 (br. s., 2 H), 1,84 (dt, $J=13,4$, 6,7 Гц, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 0,88 (d, $J=6,6$ Гц, 6 H). МС (ІЕР) 592,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 20: N-{2-Хлор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

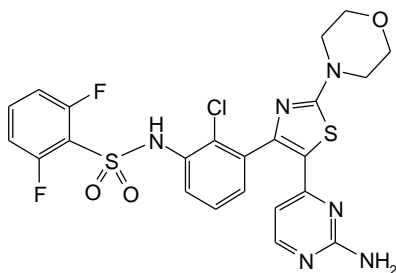


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап А, застосовуючи N-{2-хлор-3-[(Е)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (4,05 г, 8,83 ммол) та 4-морфолінкарботіоамід (1,29 г, 8,83 ммол), отримували заголовну сполуку як ярко-жовтий твердий матеріал (2,61 г; 48 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,87 (s, 1 H), 8,29 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 7,64-7,74 (m, 1 H), 7,46-7,56 (m, 2 H), 7,39 (dd, $J=7,1$, 1,7 Гц, 1 H), 7,23 (t, $J=9,1$ Гц, 2 H), 6,19 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 3,71 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H), 3,54 (t, $J=4,3$ Гц, 4 H).

Етап В: N-{2-Хлор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

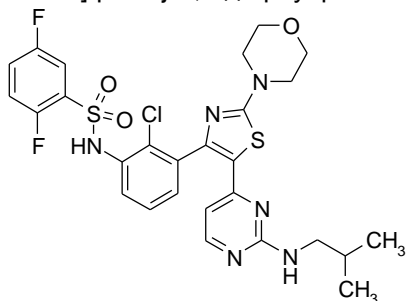
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,16 г, 0,27 ммол) та ізобутиламін (0,15 г, 2,01 ммол), отримували заголовну сполуку як блідо-жовтий твердий матеріал (0,026 г; 14,1 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,79 (s, 1 H), 7,84 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,60-7,72 (m, 1 H), 7,46-7,51 (m, 1 H), 7,43 (t, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,30 (d, $J=6,9$ Гц, 1 H), 7,21 (t, $J=9,1$ Гц, 2 H), 7,12 (d, $J=0,5$ Гц, 1 H), 5,42 (d, $J=4,9$ Гц, 1 H), 3,70 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H), 3,44 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H), 3,02 (t, $J=6,2$ Гц, 2 H), 0,87 (d, $J=6,7$ Гц, 9 H). МС (ІЕР) 621,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 21: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

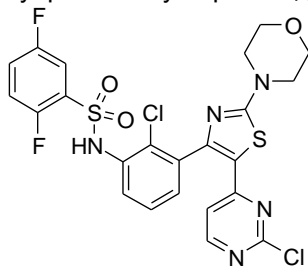


У герметичній посудині розміщали N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (300 мг, 0,513 ммол) та додавали NH_4OH (2 мл) та 1,4-діоксан (2 мл). Посудину герметизували та нагрівали при 100 °С протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджували, концентрували з силікагелем та залишок хроматографували на колонці, отримуючи заголовну сполуку (0,10 г, 35 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,81 (br. s., 1 H), 7,81 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,62-7,73 (m, 1 H), 7,39-7,52 (m, 2 H), 7,28-7,34 (m, 1 H), 7,21 (t, $J=9,1$ Гц, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,44 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 3,70 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,44 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H). МС (ЕР+): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 22: N-{2-Хлор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

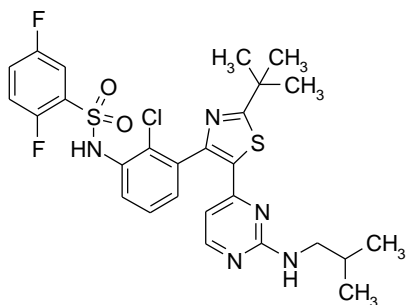


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап А, застосовуючи NBS (0,41 г, 2,29 ммол), N-{2-хлор-3-[(Е)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (1,0 г, 2,18 ммол) та 4-морфолінкарботіамід (0,35 г, 2,40 ммол) отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (1,27 г; 95 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,74 (s, 1 H), 8,31 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 7,28-7,75 (m, 8 H), 6,20 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 3,71 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,54 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H).

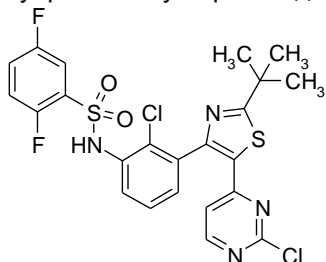
Етап В: N-{2-Хлор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,26 ммол) та ізобутиламін (0,19 г, 2,57 ммол) отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (0,132 г, 79 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,70 (br. s., 1 H), 7,84 (d, $J=4,9$ Гц, 1 H), 7,38-7,62 (m, 6 H), 7,29 (d, $J=7,1$ Гц, 1 H), 5,42 (d, $J=4,9$ Гц, 1 H), 3,70 (br. s., 4 H), 3,44 (br. s., 4 H), 3,02 (d, $J=5,8$ Гц, 2 H), 1,83 (ddd, $J=12,8, 6,7, 6,5$ Гц, 1 H), 0,87 (d, $J=6,5$ Гц, 6 H). m/z (ІЕР) 621,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 23: N-[2-Хлор-3-(2-(1,1-диметилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



5 До розчину N-{2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (3,0 г, 6,55 ммол) у DMA (25 мл) додавали NBS (1,165 г, 6,55 ммол). Після перемішування протягом 1 год. при кімнатній температурі додавали 2,2-диметилпропантіоамід (0,767 г, 6,55 ммол) та реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100 мл) та екстрагували 5 разів водою. Органічний

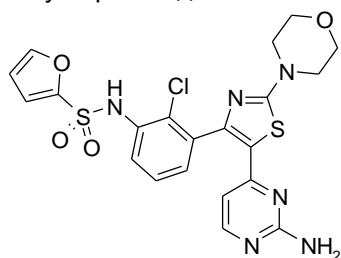
10 шар сушили безводним натрію сульфатом, абсорбували силікагелем, та очищали хроматографією на колонці, елюючи 0-50 % EtOAc/ДХМ. Потрібні фракції поєднували та концентрували, отримуючи 1,31 г (2,36 ммол, 36,0 % виходу) заголовної сполуки як жовтий порошок. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,74 (s, 1 H), 8,56 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 7,41-7,58 (m, 6 H), 6,57 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 1,42 (s, 9 H). МС (ІЕР): 555,0 [M+H]⁺.

15 Етап В: N-[2-Хлор-3-(2-(1,1-диметилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

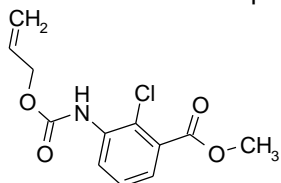
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,10 г; 0,18 ммол) та ізобутиламін (0,13 г; 1,81 ммол) отримували

20 заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (0,050 г, 44,6 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,70 (br. s., 1 H), 8,00 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,40-7,60 (m, 5 H), 7,28-7,37 (m, 2 H), 5,65 (d, 1 H), 3,01 (br. s., 2 H), 1,76-1,89 (m, J=13,3, 6,7, 6,7, 6,7, 6,7 Гц, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 0,87 (d, J=6,7 Гц, 6 H). МС (ІЕР) 592,2 [M+H]⁺.

25 Приклад 24: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід



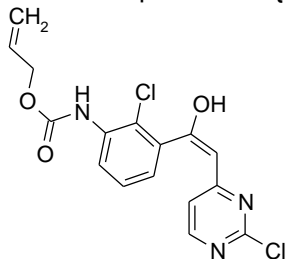
Етап А: Метил 2-хлор-3-[(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]амінобензоат



30 До розчину метил 3-аміно-2-хлорбензоату (29 г, 0,162 моль) у ТГФ (50 мл) та насиченого NaHCO₃ (200 мл) додавали 2-пропен-1-ілхлоридокарбонат (24 г, 0,194 моль) краплями при 0 °С.

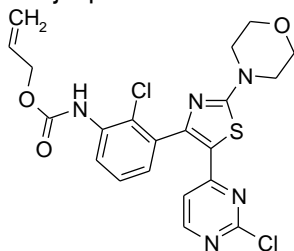
Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (2 × 200 мл). Органічний шар сушили безводним натрію сульфатом, та розчинник видаляли, отримуючи сирий продукт з етапу А, що було безпосередньо застосовувано на наступному етапі. (42 г, 96,3 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 8,30-8,37 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,35-7,43 (br, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 5,90-6,06 (m, 1H), 5,25-5,41 (m, 2H), 4,68-4,70 (m, 2H), 3,91 (s, 3H).

Етап В: 2-Пропен-1-іл {2-хлор-3-[(Е)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}карбамат



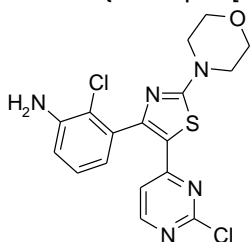
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 5, Етап В, застосовуючи метил 2-хлор-3-[[2-(пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно]бензоат (30 г, 0,11 моль) та 2-хлор-4-метилпіримідин (15,8 г, 0,12 моль) отримували заголовну сполуку з етапу В (29 г, 79,6 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 13,52-13,58 (br, 0,9H), 8,41-8,42 (m, 1H), 8,22-8,27 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 2,2 H), 7,21-7,24 (m, 1,2H), 6,85-6,88 (m, 1H), 5,91-6,02 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,23-5,40 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 2H).

Етап С: 2-Пропен-1-іл {2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}карбамат



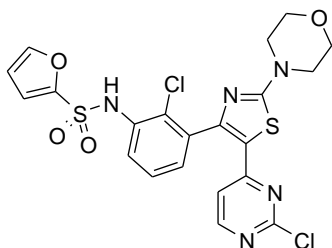
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап А, застосовуючи 2-пропен-1-іл {2-хлор-3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]феніл}карбамат (3,00 г, 8,19 ммоль), NBS (1,531 г, 8,60 ммоль) та 4-морфолінкарботіоамід (1,677 г, 11,47 ммоль) отримували заголовну сполуку з етапу С як оранжевий твердий матеріал (4,03 г, 7,86 ммоль, 96 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 9,29 (s, 1 H), 8,33 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,67-7,84 (m, 1 H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,29 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1 H), 6,41 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 5,83-6,08 (m, 1 H), 5,36 (dd, J=17,2, 1,5 Гц, 1 H), 5,23 (dd, J=10,4, 1,5 Гц, 1 H), 4,62 (d, J=5,3 Гц, 2 H), 3,73 (t, J=4,8 Гц, 4 H), 3,57 (t, J=4,8 Гц, 4 H). МС (ІЕР): 491,98 [M+H]⁺.

Етап D: {2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}амін



Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 13, застосовуючи 2-пропен-1-іл {2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}карбамат (2,50 г, 5,08 ммоль) заголовну сполуку з етапу D отримували як жовтий твердий матеріал (2,08 г, 4,99 ммоль, 98 % виходу). МС (ІЕР): 407,97 [M+H]⁺.

Етап Е: N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід

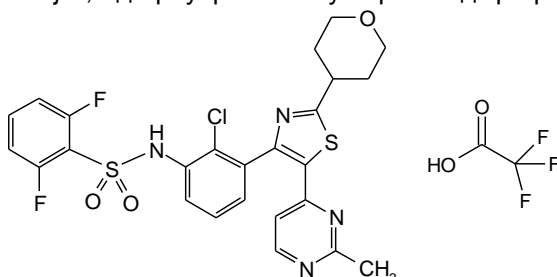


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи {2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}амін (1,03 г, 2,52 ммол) та 2-фурансульфонілхлорид (0,588 г, 3,53 ммол) заголовну сполуку з етапу Е отримували як білуватий твердий матеріал (430 мг, 0,735 ммол, 29,1 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,53 (s, 1 H), 8,38 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 7,91 (d, $J=0,9$ Гц, 1 H), 7,43-7,58 (m, 2 H), 7,31-7,43 (m, 1 H), 7,08 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 6,55 (dd, $J=3,5, 1,8$ Гц, 1 H), 6,18 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 3,71 (t, $J=4,8$ Гц, 4 H), 3,55 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H). МС (ІЕР): 537,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап F: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід

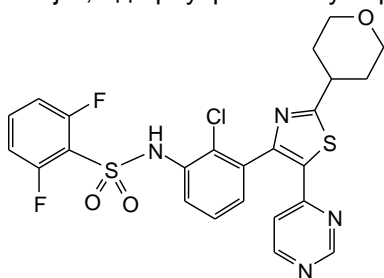
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 21, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід (0,100 г, 0,186 ммол) та амонію гідроксид (1,21 мл, 9,29 ммол), нагріваючи до 120 °С протягом 20 хвил у мікрохвильовому реакторі отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (54 мг, 0,104 ммол, 56,0 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,47 (s, 1 H), 7,90 (d, $J=5,5$ Гц, 2 H), 7,43 (d, $J=3,8$ Гц, 2 H), 7,30 (d, $J=3,3$ Гц, 1 H), 7,03 (d, $J=3,3$ Гц, 1 H), 6,43-6,62 (m, 3 H), 5,47 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 3,71 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,45 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H). МС (ІЕР): 519,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 25: N-{2-Хлор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід трифлуорацетат



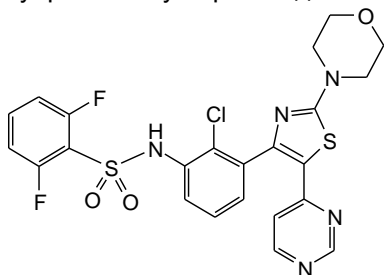
Розчин N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,16 г; 0,27 ммол) у 1,4-діоксані (4 мл) із $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,055 г, 0,075 ммол) дегазували протягом 5 хвил. До цієї суміші додавали 2,0 М диметилцинк у толуєні (0,4 мл, 0,80 ммол). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С. Через 2 год., реакційну суміш гасили повільно MeOH (25 мл). Реакційну суміш далі розбавляли ДХМ (50 мл), фільтрували через найлонову мембрану та випарювали до сирого жовтого залишку. Очистка завершували C-18 зворотно-фазовою колонкою з градієнтом 10-90 % MeCN/ H_2O (+0,1 % ТФОК) протягом 14 хвил, отримуючи заголовну сполуку як твердий матеріал кольору слонов'ячої кістки (0,051 г; 27,1 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,84 (s, 1 H), 8,45 (d, $J=5,4$ Гц, 1 H), 7,61-7,73 (m, 1 H), 7,51-7,55 (m, 1 H), 7,48 (t, $J=7,7$ Гц, 1 H), 7,41 (dd, $J=7,3, 1,9$ Гц, 1 H), 7,21 (t, $J=9,1$ Гц, 2 H), 6,35 (d, $J=5,4$ Гц, 1 H), 3,92 (ddd, $J=9,6, 2,0, 1,8$ Гц, 2 H), 3,46 (td, $J=11,5, 1,9$ Гц, 2 H), 3,25-3,35 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,01 (dd, $J=12,7, 2,0$ Гц, 2 H), 1,68-1,81 (m, 2 H). МС (ІЕР) 563,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 26: N-{2-Хлор-3-[5-(4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



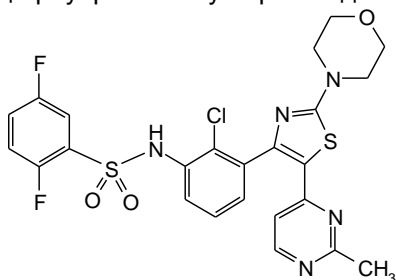
До розчину N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду (0,15 г, 0,26 ммол) та амонію форміату (0,17 г, 2,6 ммол) у EtOAc (7 мл) та MeOH (7 мл) додавали 20 % паладій гідроксид на вугіллі (0,17 г, 0,24 ммол). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 2 год. Паладій відфільтровували, застосовуючи найлонову мембрану. Фільтрат концентрували під вакуумом до сирого жовтого твердого матеріалу. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-100 % EtOAc/гексани. Утворений твердий матеріал розчиняли у ДХМ (5 мл) та додавали гексани, отримуючи заголовну сполуку як блідо-жовтий твердий матеріал (58 мг, 38,3 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,85 (s, 1 H), 9,11 (d, J=1,3 Гц, 1 H), 8,57 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 7,60-7,73 (m, 1 H), 7,52-7,55 (m, 1 H), 7,49 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,41-7,45 (m, 1 H), 7,20 (t, J=9,1 Гц, 2 H), 6,56 (dd, J=5,4, 1,3 Гц, 1 H), 3,92 (ddd, J=9,6, 2,0, 1,9 Гц, 2 H), 3,46 (td, J=11,6, 1,9 Гц, 2 H), 2,00 (dd, J=12,8, 1,9 Гц, 2 H), 1,68-1,80 (m, 2 H). *Note: Пік метину (-H) THP(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-групи перекрито піком води при 3,33 мн⁻¹, спричинюючи розширення. МС (ІЕР) 549,1 [M+H]⁺.

Приклад 27: N-{2-Хлор-3-[2-(4-морфолініл)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



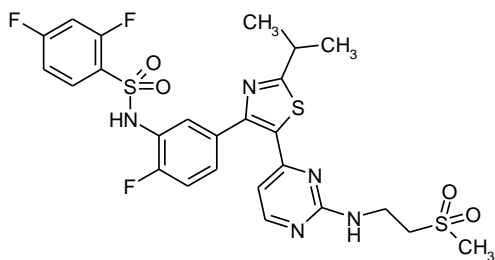
До розчину N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду (0,15 г, 0,26 ммол) та амонію форміату (0,16 г, 2,6 ммол) у EtOAc (7 мл) та MeOH (7 мл) додавали 20 % паладій гідроксид на вугіллі (0,16 г, 0,23 ммол). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 2 год. Паладій відфільтровували, застосовуючи найлонову мембрану. Фільтрат концентрували під вакуумом до сирого жовтого твердого матеріалу. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 10-100 % EtOAc/ гексани, отримуючи заголовну сполуку як ядро-жовтий твердий матеріал (0,045 г; 29,7 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,85 (s, 1 H), 8,96 (d, J=1,3 Гц, 1 H), 8,36 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 7,62-7,75 (m, 1 H), 7,44-7,55 (m, 2 H), 7,38 (d, J=6,1 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=9,1 Гц, 2 H), 6,25 (dd, J=5,6, 1,3 Гц, 1H), 3,66-3,76 (m, 4 H), 3,46-3,54 (m, 4 H). МС (ІЕР) 550,1 [M+H]⁺.

Приклад 28: N-{2-Хлор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

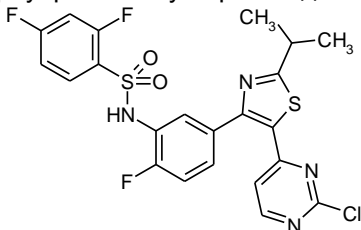


Розчин N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонаміду (0,15 г, 0,26 ммол) у 1,4-діоксані (3 мл) із PdCl₂(dppf) (0,047 г, 0,064 ммол) дегазували протягом 5 хвил. До цієї суміші додавали 2,0 М диметилцинк у толуені (0,39 мл, 0,77 ммол). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C. Після 2 год., реакційну суміш гасили повільно MeOH (15 мл) та тоді далі розбавляли ДХМ (50 мл), фільтрували через найлонову мембрану та випарювали до сирого жовтого залишку. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-100 % EtOAc/гексани, а потім 10 % EtOH/EtOAc. Утворений твердий матеріал розчиняли у ДХМ (10 мл) та додавали гексани (20 мл), отримуючи заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (0,02 г; 13,1 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,72 (s, 1 H), 8,26 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 7,51-7,60 (m, 2 H), 7,40-7,50 (m, 3 H), 7,32-7,39 (m, 1 H), 6,07 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 3,71 (t, J=4,8 Гц, 4 H), 3,48-3,53 (m, 4 H) *Note: The 2-Me груп перекрито під вод пік при 2,5 мн⁻¹. МС (ІЕР) 564,1 [M+H]⁺.

Приклад 29: 2,4-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



Етап А: N-{5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,4-дифлуорбензенсульфонамід

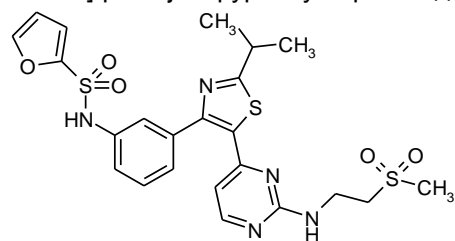


5 До розчину 5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуораніліну (12 г, 34,4 ммол) у ДХМ (100 мл) додавали піридин (8,2 г, 103 ммол). Суміш охолоджували до 0 °С. 2,4-Дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (7,32 г, 34,4 ммол) у ДХМ (30 мл) додавали краплями до суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Тоді реакційну суміш промивали водою (200 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 200 мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер:ДХМ 1:1), отримуючи заголовну сполуку (9,0 г, 49,8 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,63-10,70 (br, 1H), 8,55 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,71-7,82 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,08 (d, J=5,3, 1H), 3,27-3,37 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ЕР+): 525 [M+H]⁺.

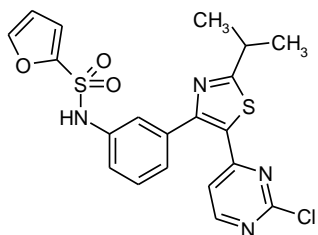
Етап В: 2,4-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

10 [2-(Метилсульфоніл)етил]амін (352 мг, 2,86 ммол) та N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,4-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,286 ммол) поєднували та нагрівали до 55 °С протягом ночі. Ізопропанол (1 мл) додавали до реакційної суміші та перемішували ще 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між ДХМ та 10 % водною НСІ. Органічний шар відокремлювали та сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували з силікагелем. Сирий продукт хроматографували на силікагелі, елюючи 100 % ДХМ – 6:4 [ДХМ:(9:1 ЕтОАс:МеОН)]. Чисті фракції поєднували та концентрували, отримуючи заголовну сполуку як білу пінку (82,1 мг; 45 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,65 (s, 1 H) 8,14 (d, J=4,2 Гц, 1 H) 7,72 (q, J=7,6 Гц, 1 H) 7,54 (t, J=9,7 Гц, 1 H) 7,47 (br. s., 1 H) 7,30-7,42 (m, 2 H) 7,11-7,30 (m, 2 H) 6,23 (d, J=1,2 Гц, 1 H) 3,64 (d, J=0,9 Гц, 2 H) 3,20-3,40 (m, 2 H охоплює пік води) 2,99 (s, 3 H) 1,33 (d, J=6,7 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 612,2 [M+H]⁺.

30 Приклад 30: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід

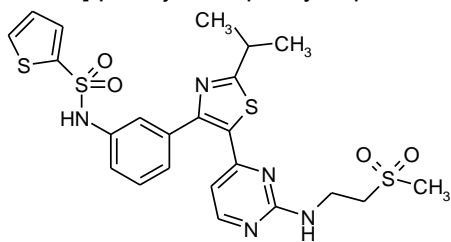


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедиату 14, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]анілін (3 г, 9,1 ммол) та фуран-2-сульфонілхлорид (1,81 г, 10,9 ммол) отримували заголовну сполуку (2,0 г, 48,9 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,74-10,87 (br, 1H), 8,53 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,98 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,57-6,60 (m, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 1,36 (d, $J=6,8$ Гц, 6H). МС (ЕР+): 661 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

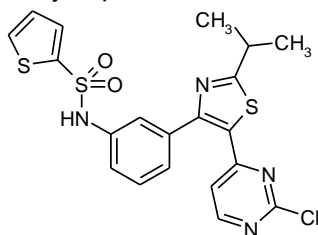
Етап В: N-{3-[2-(1-Метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-2-фурансульфонамід

[2-(Метилсульфоніл)етил]амін (267 мг, 2,169 ммол) та N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-2-фурансульфонамід (100 мг, 0,217 ммол) поєднували та нагрівали до 56 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли ДХМ та 10 % водною HCl . Шари відокремлювали та водний шар екстрагували двічі ДХМ. Комбіновані органічні шари сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували, отримуючи оливу. Оливу хроматографували на силікагелі, елюючи 100 % ДХМ до 4:6 [ДХМ:(9:1 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$)]. Чисті фракції поєднували та концентрували, отримуючи оливу. Діетил-етер додавали до оливи та концентрували, отримуючи заголовну сполуку як світло-коричневий твердий матеріал (25,1 мг, 20 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 нагрівали до 60 °С) δ млн $^{-1}$ 10,53-10,65 (m, 1H) 8,06-8,16 (m, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,30-7,42 (m, 1H) 7,16-7,30 (m, 4H) 7,05 (d, $J=3,6$ Гц, 1H) 6,53-6,65 (m, 1H) 6,14-6,27 (m, 1H) 3,59-3,74 (m, 2H) 3,24-3,43 (m, 3H) 2,97 (br. s., 3H) 1,36 (dd, $J=6,6$, 2,7 Гц, 6H). МС (ІЕР): 548,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 31: N-{3-[2-(1-Метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-2-тіофенсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-2-тіофенсульфонамід



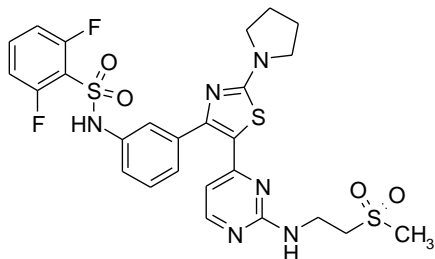
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедиату 14, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]анілін (600 мг, 1,8 ммол) та тіофен-2-сульфонілхлорид (331 мг, 1,1 ммол) отримували заголовну сполуку (760 мг, 87,8 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,27 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,13-7,17 (br, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,88 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,27-3,37 (m, 1H), 1,43 (d, $J=7,1$ Гц, 6H). МС (ЕР+): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-{3-[2-(1-Метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-2-тіофенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи 2-аміноетил-метилсульфон (258 мг, 2,096 ммол) та N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-2-тіофенсульфонамід (100 мг, 0,210 ммол) отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (20 мг, 17 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,49 (s, 1

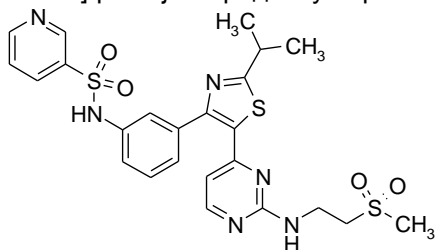
H) 8,07 (d, J=4,9 Гц, 1 H) 7,82-7,92 (m, 1 H) 7,46-7,52 (m, 1 H) 7,37-7,46 (m, 1 H) 7,28-7,36 (m, 1 H) 7,12-7,25 (m, 3 H) 7,04-7,12 (m, 1 H) 6,04-6,14 (m, 1 H) 3,55-3,69 (m, 2 H) 3,30-3,37 (m, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 1,32 (d, J=6,8 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 564,1[M+H]⁺.

Приклад 32: 2,6-Дифлуор-N-{3-[5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-2-(1-піролідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]бензенсульфонамід

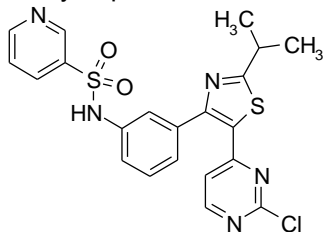


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи 2-аміноетил-метилсульфон (923 мг, 7,49 ммол) та N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піролідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (400 мг, 0,749 ммол) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (27 мг, 4 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,87-11,12 (m, 1 H) 7,75 (d, J=5,4 Гц, 1 H) 7,55-7,72 (m, 1 H) 7,24-7,38 (m, 1 H) 7,10-7,25 (m, 4 H) 7,08 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 5,57-5,85 (m, 1 H) 3,54-3,70 (m, 2 H) 3,29-3,43 (m, 7 H) 2,88-3,05 (m, 4 H) 1,86-2,04 (m, 3 H). МС (ІЕР): 621,1 [M+H]⁺.

Приклад 33: N-{3-[2-(1-Метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-піридинсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-піридинсульфонамід

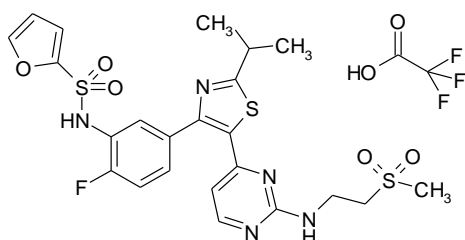


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]анілін (3 г, 9,1 ммол) та піридин-3-сульфонілхлорид (1,93 г, 10,9 ммол) отримували заголовну сполуку (3,1 г, 72 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,57-10,63 (br, 1H), 8,84 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,74-8,78 (m, 1H), 8,50 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,07-8,12 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 6,92 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,24-3,34 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ЕР+): 472 [M+H]⁺.

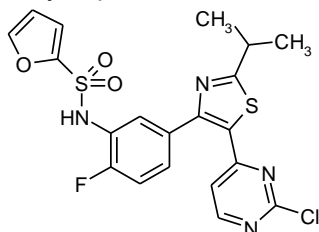
Етап В: N-{3-[2-(1-Метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-піридинсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи 2-аміноетил-метилсульфон (391 мг, 3,18 ммол) та N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-піридинсульфонамід (150 мг, 0,318 ммол) отримували заголовну сполуку як білу пінку (72 мг, 41 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,60 (s, 1 H) 8,84 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 8,76 (dd, J=4,8, 1,3 Гц, 1 H) 8,02-8,13 (m, 2 H) 7,58 (dd, J=7,9, 4,8 Гц, 1 H) 7,46 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 7,32 (t, J=8,2 Гц, 1 H) 7,12-7,27 (m, 3 H) 5,98-6,16 (m, 1 H) 3,64 (dd, J=2,4, 1,3 Гц, 2 H) 3,31-3,37 (m, 2 H) 3,16-3,29 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 1,33 (d, J=6,9 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 559,0 [M+H]⁺.

Приклад 34: N-{2-Флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід трифлуорацетат



Етап А: N-{5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід



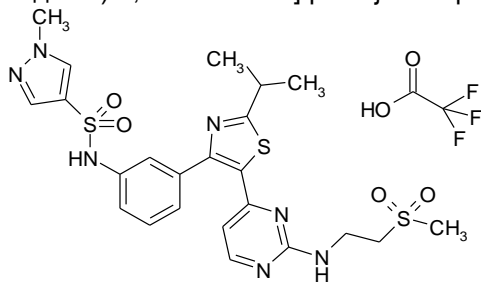
5 5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}амін (524 мг, 1,50 ммол) розчиняли у ДХМ (20 мл) та обробляли піридином (0,243 мл, 3,00 ммол). Через 5 хвил, 2-фурансульфонілхлорид (250 мг, 1,501 ммол) додавали при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли 2N водною HCl та екстрагували ДХМ. ДХМ-шар промивали розсолем та сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, додавали силікагель та концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі, елюючи 1:1 гексан:(6:4:0,5

10 Гексан:ДХМ:EtOAc). Отримували заголовну сполуку (88 мг, 12 % виходу). МС (ІЕР): 479,1[M+H]⁺.

Етап В: N-{2-Флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід трифлуорацетат

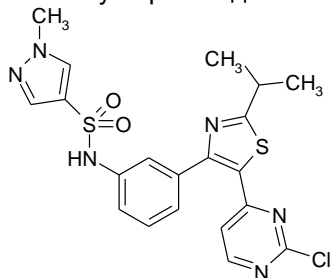
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід (85 мг, 0,177 ммол) та 2-аміноетил-метил-сульфон (250 мг, 2,03 ммол) отримували заголовну сполуку як білу пінку (35 мг, 29 % виходу) після очистки кислотною ВЕРХ Gilson (градієнт 10-90 %, Ацетонітрил/H₂O + ТФОК; Колонка C18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,59 (s, 1 H), 8,14 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,83-8,01 (m, 1 H), 7,41-7,47 (m, 1 H), 7,35-7,41 (m, 1 H), 7,33 (dd, J=7,5, 1,9 Гц, 1 H), 7,26 (t, J=9,3 Гц, 1 H), 6,97 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,57 (dd, J=3,4, 1,7 Гц, 1 H), 6,25 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 3,60-3,74 (m, 2 H), 3,15-3,40 (m, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 1,32 (d, J=6,9 Гц, 6 H). МС (ІЕР) вільну основу: 567,2 [M+H]⁺.

20 Приклад 35: 1-Метил-N-{3-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1H-піразол-4-сульфонамід трифлуорацетат



25

Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1-метил-1H-піразол-4-сульфонамід



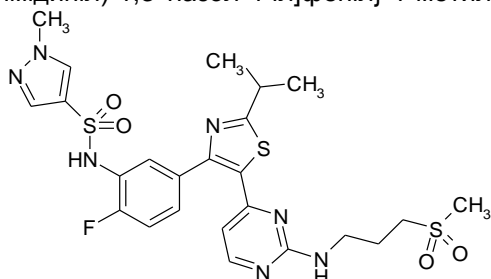
30 Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]анілін (600 мг, 1,8 ммол) та 1-метил-1H-піразол-4-

сульфонілхлорид (0,49 г, 2,7 ммол) отримували заголовну сполуку (500 мг, 58,6 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,31 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,72 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,31-3,41 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,8, 6H). МС (ЕР+): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

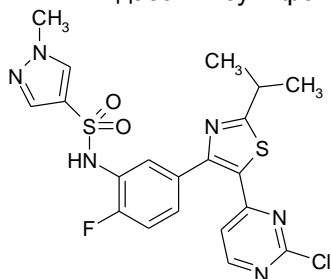
5 Етап В: 1-Метил-N-{3-[2-(1-метилетил)-5-(2-[[2-(метилсульфоніл)етил]аміно]-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1H-піразол-4-сульфонамід трифлуорацетат

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1-метил-1H-піразол-4-сульфонамід (100 мг, 0,211 ммол) та 2-аміноетил-метил-сульфон (259 мг, 2,105 ммол) отримували заголовну сполуку (75 мг, 50 % виходу), як жовту пінку після очистки кислотною ВЕРХ Gilson (градієнт 10-90 %, Ацетонітрил/ H_2O + ТФОК; Колонка C18). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,21 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,07 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,45(br. s., 1 H), 7,31 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,16-7,24 (m, 2 H), 7,14 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 6,15 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51-3,69 (m, 2 H), 3,17-3,36 (m, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 1,32 (d, J=6,9, 6H). МС (ІЕР) вільну основу: 562,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Приклад 36: N-{2-Флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-[[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно]-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід

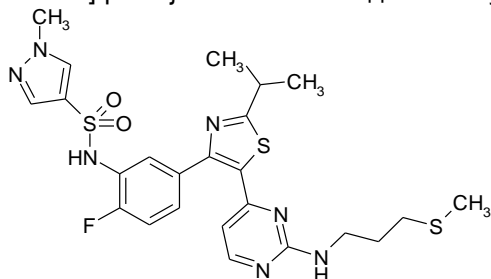


Етап А: N-{5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід



20 {5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}амін (160 мг, 0,459 ммол) розчиняли у ДМФ (3 мл) та додавали піридин (0,074 мл; 0,917 ммол). Реакційну суміш перемішували 5 хвил та додавали 1-метилімідазол-4-сульфонілхлорид (83 мг, 0,459 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 45 °С протягом 2 діб. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали силікагель, та концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі, елюючи 100 % ДХМ – 100 % EtOAc, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий матеріал (150 мг, 66 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,12 (br. s., 1 H), 8,49 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 7,52-7,83 (m, 2 H), 7,51(d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,28-7,43 (m, 1 H), 7,25 (t, J=9,3 Гц, 1 H), 7,05 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,00-3,23 (m, 1 H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 6 H).

30 Етап В: N-{2-Флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-[[3-(метилтіо)пропіл]аміно]-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід



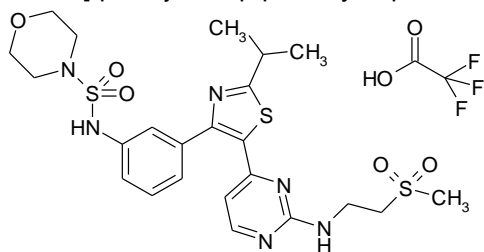
35 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід

(75 мг, 0,152 ммоль) та [3-(метилтіо)пропіл]амін (86 мг, 0,817 ммоль) заголовну сполуку з етапу В отримували як золотисту оливу (76 мг, 89 % виходу). МС (ІЕР): 561,4 [M+H]⁺.

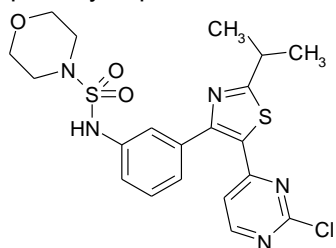
Етап С: N-{2-Флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1-метил-1Н-імідазол-4-сульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 12, Етап В, застосовуючи оксон (208 мг, 0,34 ммоль) та N-{2-Флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[3-(метилтіо)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1-метил-1Н-імідазол-4-сульфонамід [76 мг, 0,135 ммоль (отримано від поєднання багатьох партій аналогічно Етапу В)] отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (40 мг; 50 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,07 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,66 (d, J=6,3 Гц, 2 H), 7,39-7,55 (m, 1 H), 7,37 (t, J=5,6 Гц, 1 H), 7,11-7,31 (m, 2 H), 6,06-6,22 (m, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,30-3,39 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 1 H), 3,04-3,16 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 1,85-1,97 (m, 2 H), 1,32 (d, J=6,9 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 593,9 [M+H]⁺.

Приклад 37: N-{3-[2-(1-Метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-4-морфолінсульфонамід трифлуорацетат



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-4-морфолінсульфонамід

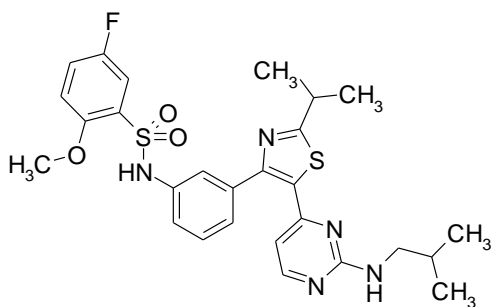


До розчину 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]аніліну (1,5 г, 4,5 ммоль) у піридині (15 мл) додавали морфолін-4-сульфонілхлорид (1,26 г, 6,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Тоді реакційну суміш промивали водою (50 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 50 мл). Органічний шар промивали розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (ДХМ:ЕтОAc 60:1), отримуючи заголовну сполуку з етапу А (297 мг, 13,8 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 8,30 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 6,98 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,58-3,64 (m, 4H), 3,22-3,33 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 4H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 6H). МС (ЕР⁺): 480 [M+H]⁺.

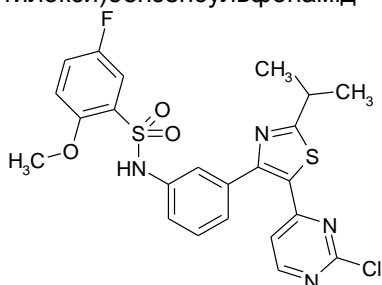
Етап В: N-{3-[2-(1-Метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-4-морфолінсульфонамід трифлуорацетат

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-4-морфолінсульфонамід (92 мг, 0,192 ммоль) та 2-аміноетил-метил-сульфон (189 мг, 1,533 ммоль) отримували заголовну сполуку (79 мг, 61 % виходу), як світло-жовтий твердий матеріал після очистки кислотною ВЕРХ Gilson (градієнт 10-90 %, Ацетонітрил/Н₂О + ТФОК; Колонка С18). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,09 (s, 1 H), 8,12 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,46 (br. s., 1 H), 7,35 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,19 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 6,28 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 3,63(d, J=6,0 Гц, 2 H), 3,41-3,53 (m, 4 H), 3,21-3,40 (m, 3 H), 2,99-3,05 (m, 4 H), 2,98 (s, 3 H), 1,33 (d, J=6,9 Гц, 6 H). МС (ІЕР) вільну основу: 566,2 [M+H]⁺.

Приклад 38: 5-Флуор-N-[3-(2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-2-(метилокси)бензенсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-5-флуор-2-(метилокси)бензенсульфонамід



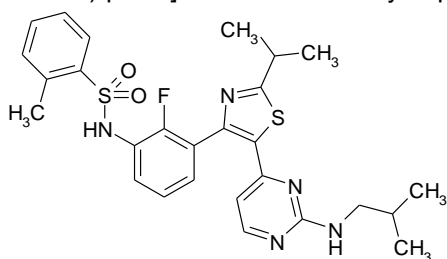
5 Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]анілін (309 мг, 0,934 ммол) та 5-флуор-2-(метилокси)бензенсульфонілхлорид (210 мг, 0,934 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А як білий твердий матеріал. (381 мг, 79 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,34 (s, 1 H), 8,42 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,39-7,54 (m, 2 H), 7,23-7,37 (m, 1 H), 7,09-7,23 (m, 4 H), 6,87 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,29-3,38 (m, 1 H), 1,33 (d, $J=6,9$ Гц, 6 H).

10 Етап В: 5-Флуор-N-[3-(2-(1-метилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2-(метилокси)бензенсульфонамід

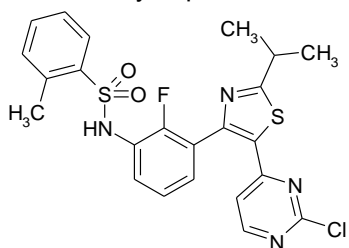
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-5-флуор-2-(метилокси)бензенсульфонамід (89 мг, 0,171 ммол) та ізобутиламін (0,172 мл, 1,715 ммол) отримували заголовну сполуку як жовту пінку (58 мг, 61 % виходу).

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,27 (s, 1 H), 7,92 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,36-7,52 (m, 2 H), 7,29 (t, $J=5,9$ Гц, 1 H), 7,09-7,26 (m, 4 H), 7,06 (d, $J=7,5$ Гц, 1 H), 5,92 (dd, $J=6,6, 0,9$ Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,15-3,27 (m, 1 H), 2,99 (d, $J=0,9$ Гц, 2 H), 1,71-1,87 (m, 1 H), 1,31 (d, $J=6,9$ Гц, 6 H), 0,82 (d, $J=6,7$ Гц, 6 H). МС (ІЕР): 556,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Приклад 39: N-[2-Флуор-3-(2-(1-метилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2-метилбензенсульфонамід



25 Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-метилбензенсульфонамід



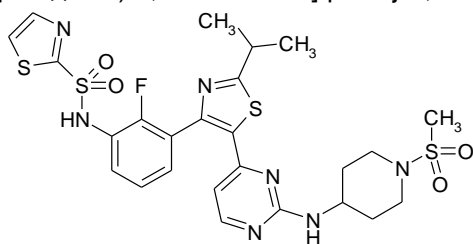
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-ізопропілтіазол-4-іл)-2-флуоранілін (350 мг, 1,003 ммол) та 2-

метилбензенсульфонілхлорид (0,145 мл, 1,00 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А як жовтий твердий матеріал (140 мг, 28 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,37 (s, 1 H), 8,35-8,65 (m, 1 H), 7,70 (d, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,11-7,50 (m, 6 H), 6,73 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 3,35-3,41 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,34 (d, $J=6,9$ Гц, 6 H).

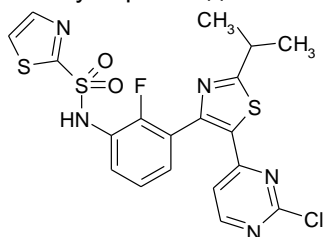
5 Етап В: N-[2-Флуор-3-(2-(1-метилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2-метилбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-метилбензенсульфонамід (70 мг, 0,139 ммол) та ізобутиламін (0,140 мл, 1,39 ммол) отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (45 мг, 60 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,37 (s, 1 H), 8,01 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,67-7,85 (m, 1 H), 7,41-7,59 (m, 1 H), 7,28-7,42 (m, 4 H), 7,15-7,28 (m, 2 H), 5,64-5,89 (m, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 2,88-3,13 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 1,72-1,91 (m, 1 H), 1,34 (d, $J=6,8$ Гц, 6 H), 0,86 (d, $J=6,1$ Гц, 6 H). МС (ІЕР): 540,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Приклад 40: N-{2-Флуор-3-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1,3-тіазол-2-сульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1,3-тіазол-2-сульфонамід

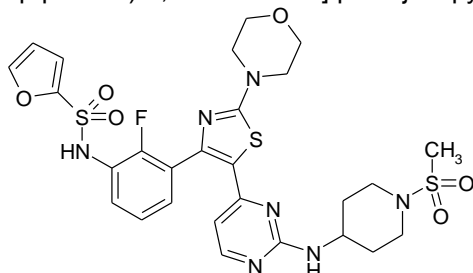


20 Сспособом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-ізопропілтіазол-4-іл)-2-флуоранілін (2,5 г, 7,2 ммол) та тіазол-2-сульфонілхлорид (1,45 г, 7,88 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (1,05 г, 30,0 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 11,01 (br. s., 2 H), 8,58 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 8,09 (d, $J=3,2$ Гц, 1 H), 8,01 (d, $J=2,8$ Гц, 1 H), 7,49-7,40 (m, 1 H), 7,31-7,25 (m, 1 H), 6,88 (d, $J=5,6$ Гц, 1 H), 3,35-3,30 (m, 1 H), 1,36 (d, $J=6,8$ Гц, 6 H). МС (ЕР+): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

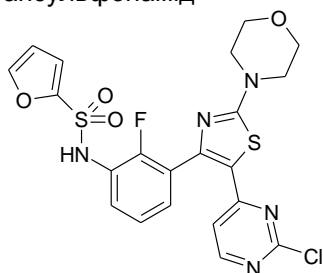
25 Етап В: N-{2-Флуор-3-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-1,3-тіазол-2-сульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1,3-тіазол-2-сульфонамід (70 мг, 0,141 ммол) та 1-(метилсульфоніл)-4-піперидинамін (126 мг, 0,706 ммол) отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (43 мг, 48 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,96 (d, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,08 (d, $J=4,3$ Гц, 1 H), 7,71-8,02 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 1 H), 7,25 (d, $J=7,7$ Гц, 1 H), 6,95-7,23 (m, 2 H), 5,90-6,23 (m, 1 H), 3,64-3,94 (m, 1 H), 3,37-3,64 (m, 3 H), 3,24 (br. s., 0 H), 2,65-2,93 (m, 5 H), 1,79-2,00 (m, 2 H), 1,39-1,59 (m, 2 H), 1,24-1,40 (m, 6 H). МС (ІЕР): 638,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Приклад 41: N-{2-Флуор-3-[5-(2-{[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно}-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід



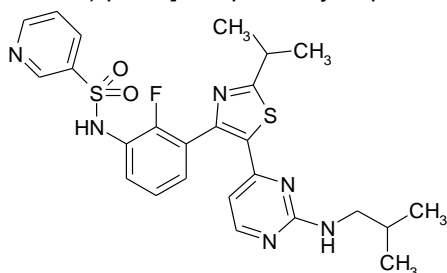
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінотіазол-4-іл)-2-флуоранілін (3,0 г, 7,6 ммол) та фуран-2-сульфонілхлорид (1,4 г, 8,4 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (2,5 г, 63 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,07 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,42-7,75 (br, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,02 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,37-6,42 (m, 2H), 3,50-3,57 (m, 4H), 3,72-3,78 (m, 4H). МС (ЕР+): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-[2-Флуор-3-[5-(2-[[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно]-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-2-фурансульфонамід

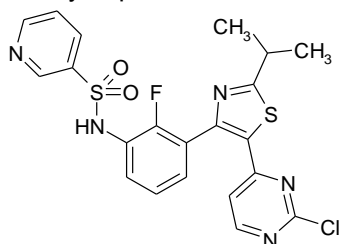
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід (91,2 мг, 0,175 ммол) та 1-(метилсульфоніл)-4-піперидинамін (249 мг, 1,398 ммол) отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (55 мг, 48 % виходу).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,57 (s, 1 H), 7,82-8,02 (m, 2 H), 7,34 (td, $J=7,3,1,8$ Гц, 1 H), 7,17-7,29 (m, 2 H), 6,95-7,15 (m, 2 H), 6,54 (dd, $J=3,2,1,7$ Гц, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 3,67 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H), 3,36-3,55 (m, 6 H), 2,64-2,95 (m, 5 H), 1,86 (d, $J=10,3$ Гц, 2 H), 1,48 (d, $J=10,4$ Гц, 2 H). МС (ІЕР): 664,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 42: N-[2-Флуор-3-(2-(1-метилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-3-піридинсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-піридинсульфонамід



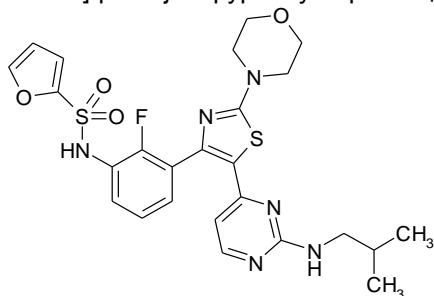
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-ізопропілтіазол-4-іл)-2-флуоранілін (3 г, 8,6 ммол) та піридин-3-сульфонілхлорид (1,68 г, 9,5 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (2,1 г, 75,3 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,97-9,01 (br, 1H), 8,76-8,79 (m, 1H), 8,35 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,08-8,12 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 6,69 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,29-3,38 (m, 1H), 1,44 (d, $J=6,8$ Гц, 6H). МС (ЕР+): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-[2-Флуор-3-(2-(1-метилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-3-піридинсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-піридинсульфонамід (150 мг, 0,306 ммол) та ізобутиламін (0,307 мл, 3,06 ммол) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (105 мг, 65 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,53 (s, 1 H), 8,83

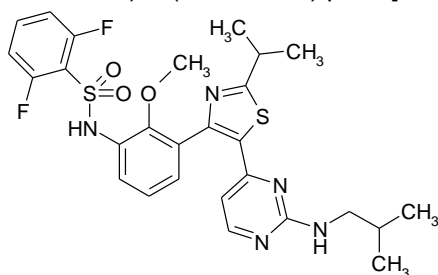
(d, J=2,2 Гц, 1 H), 8,73 (dd, J=4,8, 1,0 Гц, 1 H), 8,03-8,13 (m, 1 H), 7,99 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J=8,1, 4,9 Гц, 1 H), 7,31-7,41 (m, 1 H), 7,09-7,33 (m, 3 H), 5,67-5,93 (m, 1 H), 3,14-3,25 (m, 1 H), 2,84-3,09 (m, 2 H), 1,69-1,87 (m, 1 H), 1,30 (d, J=6,9 Гц, 6 H), 0,81 (d, J=5,3 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 527,2 [M+H]⁺.

- 5 Приклад 43: N-{2-флуор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід

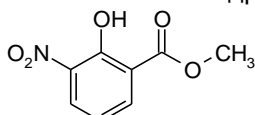


- 10 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід (150 мг, 0,287 ммол) та ізобутиламін (0,288 мл, 2,87 ммол) отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (88 мг, 55 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,56 (s, 1 H), 7,77-7,91 (m, 2 H), 7,30-7,41 (m, 1 H), 7,16-7,32 (m, 2 H), 7,10 (d, J=1,1 Гц, 1 H), 7,03 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 6,54 (dd, J=3,3, 1,7 Гц, 1 H), 3,66 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,41 (t, J=4,5 Гц, 4 H), 2,97 (br. s., 2 H), 1,78 (dt, J=13,4, 6,7 Гц, 1 H), 0,73-0,87 (m, 7 H). МС (ІЕР): 559,0 [M+H]⁺.

- 15 Приклад 44: 2,6-Дифлуор-N-[3-(2-(1-метилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)-2-(метилокси)феніл]бензенсульфонамід

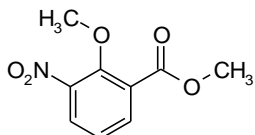


Етап А: Метил 2-гідрокси-3-нітробензоат



- 20 До розчину 2-гідрокси-3-нітробензойної кислоти (25 г, 136 ммол) у ДМФ (125 мл) додавали K₂CO₃ (37,8 г, 273 ммол). Тоді додавали диметилсульфат (48,2 г, 382 ммол) краплями до суміші при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тоді реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного NH₄Cl (800 мл) при 0 °С. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (500 мл × 2). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку з етапу А (26,8 г, 99,6 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 8,10-8,18 (m, 2H), 7,97-8,03 (br, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

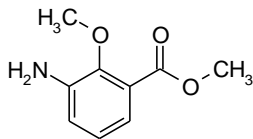
Етап В: Метил 2-метокси-3-нітробензоат



- 30 До розчину метил 2-гідрокси-3-нітробензоату (26,8 г, 136 ммол) у ДМФ (200 мл) додавали K₂CO₃ (61 г, 440 ммол). Тоді додавали краплями йодметан (62 г, 436 ммол) до суміші при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 45 °С протягом 5 год. Тоді суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали воду. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (500 мл × 2). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну

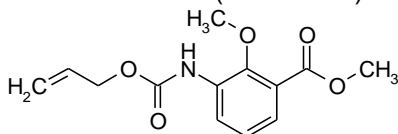
сполуку з етапу В (28,4 г, 98,8 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,10 (dd, $J=1,8$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, $J=1,3$ Гц, 8,2 Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=8,2$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Етап С: Метил 3-аміно-2-метоксибензоат



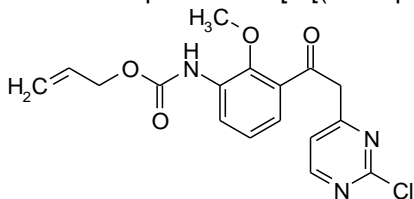
5 До розчину метил 2-метокси-3-нітробензоату (28,4 г, 134 ммол) у MeOH (150 мл) додавали нікель Рені (3 г). Суміш перемішували під воднем (50 фунт/кв.дюйм/25 °C) протягом 3,5 год. Катализатор фільтрували, та фільтрат концентрували під зменшеним тиском до сухого стану, отримуючи сирий продукт, що очищали перекристалізацією у EtOAc, отримуючи заголовну сполуку з етапу С, метил 3-аміно-2-метоксибензоат (23,5 г, 96,4 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 6,80-6,93 (m, 3H), 5,10-5,25 (br, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Етап D: Метил 2-(метилокси)-3-[(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]амінобензоат



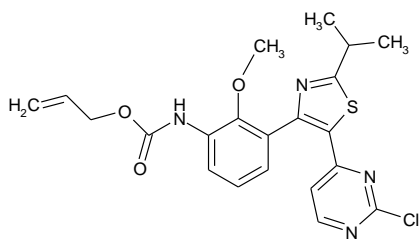
15 До розчину метил 3-аміно-2-метоксибензоату (94 г, 580 ммол) у ТГФ (1800 мл), додавали насичений NaHCO_3 (60,9 г, 725 ммол). Тоді додавали краплями при 0 °C 2-пропен-1-ілхлоридокарбонат (83,7 г, 696 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин екстрагували EtOAc (700 мл \times 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку з етапу D (123 г, 80 % виходу), що застосовували на наступному етапі безпосередньо. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,25-8,35 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,36-7,42 (br, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 5,91-6,07 (m, 1H), 5,75-5,90 (m, 2H), 4,63-4,70 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Етап E: 2-Пропен-1-іл [3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-(метилокси)феніл]карбамат



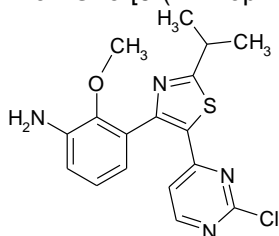
25 До розчину метил 2-(метилокси)-3-[(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]амінобензоату (123 г, 464 ммол) у сухому ТГФ (800 мл) при -10 °C, додавали краплями LiHMDS (1M у ТГФ, 1440 ммол, 1440 мл) та розчин перемішували протягом 1 год. при 0 °C. Розчин 2-хлор-4-метилпіримідину (72 г, 560 ммол) у ТГФ (150 мл) тоді додавали краплями до розчину естеру та основи при 0 °C протягом 20 хвил. Розчин перемішували 1 год. при кімнатній температурі. ТШХ показала завершену реакцію. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного NH_4Cl (800 мл) при 0 °C. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (1 л \times 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали флеш-колоною на силікагелі, елюючи ДХМ. Цей розчин випарювали, отримуючи твердий матеріал. Оранжевий твердий матеріал розтирали у порошок з невеликою кількістю EtOAc та фільтрували, промиваючи діетил-етером, отримуючи заголовну сполуку з етапу E (109,9 г, 67,8 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 13,64-13,68 (br, 1H), 8,38 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,87 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,92-6,15 (m, 1H), 5,23-5,40 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

40 Етап F: 2-Пропен-1-іл [3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)феніл]карбамат



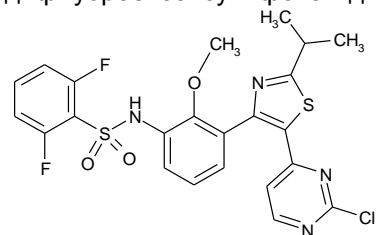
До розчину 2-пропен-1-іл [3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-(метилокси)феніл]карбамату (15,4 г, 42 ммол) у ДХМ (150 мл), додавали NBS (7,6 г, 42 ммол) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш тоді концентрували у вакуумі та утворену оливу розбавляли ДМСО (150 мл) та додавали 2-метилпропантіоамід (6,6 г 63,8 ммол). Реакція була завершеною після перемішування 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та органічний шар промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (ДХМ:петролейний етер 2:1), отримуючи заголовну сполуку з етапу F (12,1 г, 63,8 % виходу), що застосовували безпосередньо на наступному етапі.

Етап G: 3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)анілін



До розчину 2-пропен-1-іл [3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)феніл]карбамату (12,1 г, 22,5 ммол) у ДХМ (200 мл), додавали оцтову кислоту (3,8 мл, 66,6 ммол), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,45 г, 0,56 ммол). Тоді три-н-бутилстанум гідрид (8,5 мл, 33 ммол) додавали краплями до суміші при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого NaHCO₃ (200 мл) повільно. Два шари відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ (200 мл × 2). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що промивали петролейним етером (500 мл), отримуючи заголовну сполуку з етапу G (10 г, 60,8 % виходу), що застосовували безпосередньо на наступному етапі.

Етап H: N-[3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)феніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

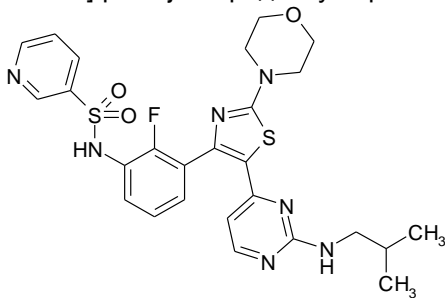


До розчину 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)аніліну (10 г, 28 ммол), у ДХМ (100 мл) додавали піридин (6,6 г, 83,7 ммол) та суміш охолоджували до 0 °С. 2, 6-Дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (5,9 г, 27,9 ммол) у ДХМ (100 мл) додавали краплями до суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Тоді реакційну суміш промивали водою (200 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 200 мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (:петролейний етер:ДХМ 1:1), отримуючи заголовну сполуку з етапу H (8,7 г, 58,2 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 8,21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,63-7,67 (br, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 6,58 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,35-3,40 (m, 4H), 1,44 (d, J=6,4 Гц, 6H). m/z (EP+): 537 [M+H]⁺.

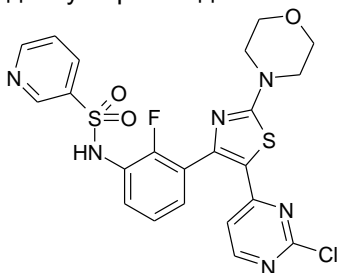
Етап I: 2,6-Дифлуор-N-[3-(2-(1-метилетил)-5-[2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл)-2-(метилокси)феніл]бензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-[3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)феніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,279 ммол) та ізобутиламін (0,140 мл, 1,397 ммол) отримували заголовну сполуку як білувату пінку (86,3 мг, 27 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,37 (s, 1 H), 7,94 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,54-7,73 (m, 1 H), 7,37 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 7,15-7,32 (m, 3 H), 6,99-7,17 (m, 2 H), 5,74 (dd, J=2,2, 1,1 Гц, 1 H), 3,24-3,28 (m, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 3,01 (br. s., 2 H), 1,81 (dt, J=13,3, 6,6 Гц, 1 H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 6 H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 574,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 45: N-{2-Флуор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-піридинсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-піридинсульфонамід

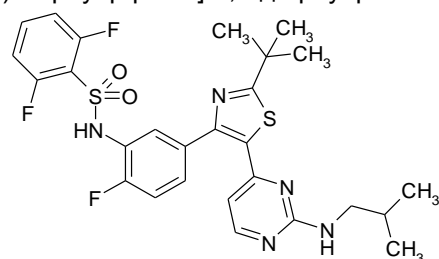


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінілтіазол-4-іл)-2-флуоранілін (3 г, 7,7 ммол) та піридин-3-сульфонілхлорид (1,49 г, 8,4 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (2,9 г, 71,5 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,55-10,60 (br, 1H), 8,82-8,86 (m, 1H), 8,72-8,76 (m, 1H), 8,30 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 6,47 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,47-3,57 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 4H). МС (ЕР+): 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-{2-Флуор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-піридинсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-піридинсульфонамід (155 мг, 0,291 ммол) та ізобутиламін (0,292 мл, 2,91 ммол) отримували заголовну сполуку як жовту пінку (83 мг, 50 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,53 (s, 1 H), 8,83 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 8,73 (dd, 1 H), 8,03-8,13 (m, 1 H), 7,83 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J=8,1, 4,9 Гц, 1 H), 7,31-7,44 (m, 1 H), 7,17-7,34 (m, 2 H), 7,09 (d, J=1,4 Гц, 1 H), 5,39-5,65 (m, 1 H), 3,66 (t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,36-3,49 (m, 4 H), 2,82-3,14 (m, 2 H), 1,77 (dt, J=13,3, 6,7 Гц, 1 H), 0,82 (d, J=6,6 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 570,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

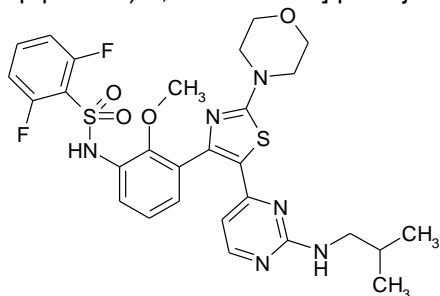
Приклад 46: N-[5-(2-(1,1-Диметилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)-2-флуорфеніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



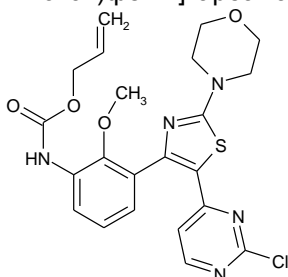
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В застосовуючи N-[5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (200 мг, 0,371 ммол) та ізобутиламін (0,372 мл,

3,71 ммол) отримували заголовну сполуку як білувату пінку (90 мг, 42 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,88 (s, 1 H), 8,03 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,61-7,78 (m, 1 H), 7,26-7,42 (m, 3 H), 7,14-7,27 (m, 3 H), 6,04-6,22 (m, 1 H), 2,89-3,07 (m, 2 H), 1,72-1,85 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H), 0,82 (d, $J=6,4$ Гц, 6 H). МС (ІЕР): 576,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Приклад 47: 2,6-Дифлуор-N-{2-(метилокси)-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



Етап А: 2-Пропен-1-іл [3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)феніл]карбамат



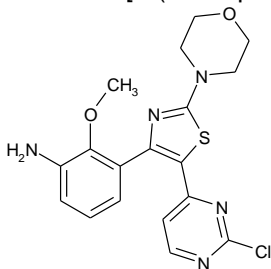
10

До розчину 2-пропен-1-іл [3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-(метилокси)феніл]карбамату (30 г, 82,9 ммол) у ДХМ (300 мл), додавали NBS (14,8 г, 82,9 ммол) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш тоді концентрували та утворену оливу розбавляли DMSO (240 мл) та додавали 4-морфолінкарботіоамід (14,8 г 101 ммол). Реакція була завершеною після перемішування 1 год. при кімнатній температурі. Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (ДХМ :петролейний етер 2:1), отримуючи продукт з етапу А (40 г, 98,8 % виходу), що застосовували безпосередньо на наступному етапі.

15

20

Етап В: 3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)анілін



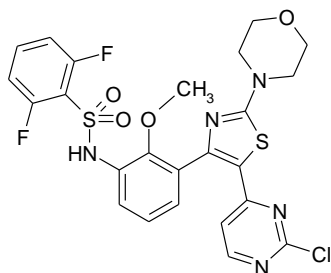
До розчину 2-пропен-1-іл [3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)феніл]карбамат (40 г, 99 ммол) у ДХМ (500 мл), додавали оцтову кислоту (11,3 мл, 197 ммол) та $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,3 г, 1,64 ммол). Тоді три-н-бутилстанум гідрид (37,3 мл, 145 ммол) додавали краплями до суміші при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш гасили повільним додаванням насиченого NaHCO_3 (200 мл). Два шари відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ (400 мл \times 2). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що промивали петролейним етером (500 мл), отримуючи заголовну сполуку з етапу В (26,1 г, 79,1 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,10 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 7,01 (dd, $J=7,5$ Гц, 8,1 Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=1,5$ Гц, 8,2 Гц, 1H), 6,68 (dd, $J=1,5$ Гц, 7,5 Гц, 1H), 6,61 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,86-3,95 (br, 2H), 3,78-3,82 (m, 4H), 3,58-3,63 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).

25

30

35

Етап С: N-[3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)феніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14

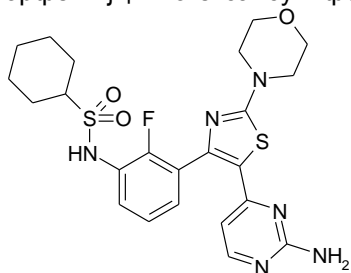
застосовуючи 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінотіазол-4-іл)-2-метоксіанілін (26,1 г, 64,7 ммол) та 2, 6-дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (13,8 г, 64,7 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу С (10,2 г, 27,2 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,23 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 4H), 6,40 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,67-3,78 (m, 4H), 3,50-3,61 (m, 4H), 3,18 (s, 3H). МС (ЕР+): 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап D: 2,6-Дифлуор-N-(2-(метилокси)-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

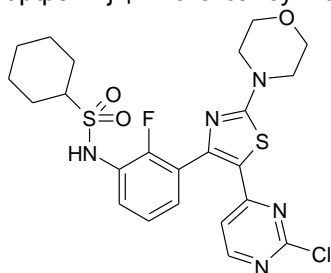
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В

застосовуючи N-[3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(метилокси)феніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,259 ммол) та ізобутиламін (0,259 мл, 2,59 ммол) отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (17,8 мг, 11 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,31 (s, 1 H), 7,78 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,59-7,70 (m, 1 H), 7,33 (dd, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1 H), 7,20 (t, $J=9,1$ Гц, 2 H), 6,97-7,15 (m, 3 H), 5,53 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 3,66 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,40 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H), 3,20 (s, 3 H), 2,99 (t, $J=6,3$ Гц, 2 H), 1,64-1,85 (m, 1 H), 0,83 (d, $J=6,6$ Гц, 6 H). МС (ІЕР): 617,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 48: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклогексансульфонамід



Етап A: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклогексансульфонамід

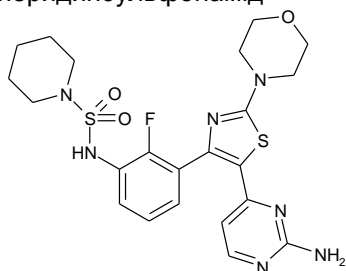


3-(5-(2-Хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінотіазол-4-іл)-2-флуоранілін (200 мг, 0,510 ммол) суспендували у піридині (2 мл) та через 5 хвिल додавали циклогексансульфонілхлорид (0,148 мл, 1,021 ммол). Суміш перемішували протягом ночі. Ще додавали циклогексансульфонілхлорид (0,100 мл, 0,69 ммол) та перемішували протягом ночі. Силікагель додавали у реакційну суміш та концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі, елюючи ДХМ та 9:1 (EtOAc:MeOH). Продукт хроматографували знов сумішшю 9:1 гексан:EtOAc з підвищенням градієнту до 1:1. Чисті фракції концентрували для отримання заголовної сполуки з етапу А (102 мг, 37 % виходу). Другу реакційну суміш отримували (46 мг, 17 % виходу) та поєднували для отримання заголовної сполуки з етапу А (148 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,70 (s, 1 H) 8,34 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H) 7,55 (td, $J=7,6, 2,0$ Гц, 2 H) 7,14-7,38 (m, 3 H) 6,65 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H) 3,68 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H) 3,52 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H) 2,79-3,04 (m, 1 H) 2,01 (d, $J=11,4$ Гц, 2 H) 1,69 (d, $J=13,0$ Гц, 3 H) 1,47-1,63 (m, 2 H) 1,26-1,42 (m, 3 H) 0,84 (t, $J=7,4$ Гц, 1 H).

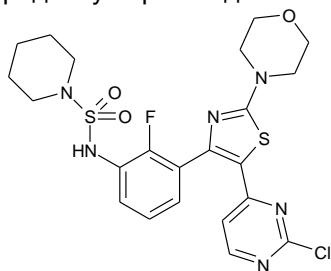
Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклогексансульфонамід

N-[3-(5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-{етил[2-(метилокси)етил]аміно}-1,3-тіазол-4-іл)-2-флуорфеніл]циклогексансульфонамід (148 мг, 0,275 ммол) суспендували у NH_4OH (4 мл) та нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 48 хвил. Реакційну суміш розбавляли водою та нейтралізували 5 % водною HCl та утворювався твердий матеріал. Твердий матеріал розбавляли ДХМ та вод. Органічний шар сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, додавали силікагель та концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі, елюючи 100 % ДХМ до 1:1 [ДХМ:(9:1 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$)]. Чисті фракції поєднували та концентрували. Продукт розтирали у порошок у діетил-етері та фільтрували, отримуючи заголовну сполуку як жовтий порошок (58 мг, 41 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,67 (s, 1 H), 7,87 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,43-7,62 (m, 1 H), 7,09-7,41 (m, 2 H), 6,35-6,74 (m, 2 H), 5,80 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 3,68 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H), 3,43 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H), 2,81-3,02 (m, 1 H), 1,69 (d, $J=12,5$ Гц, 2 H), 1,51 (br. s., 1 H), 1,33 (qd, $J=12,1, 2,2$ Гц, 2 H), 0,89-1,22 (m, 5 H). МС (ІЕР): 518,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 49: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-піперидинсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-піперидинсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14

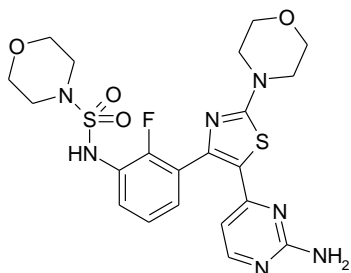
застосовуючи 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінілтіазол-4-іл)-2-флуоранілін (200 мг, 0,510 ммол) та 1-піперидинсульфонілхлорид (0,201 мл, 1,531 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А як жовту пінку (193 мг, 41 % та 29 % виходу, повторювали двічі). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,72 (s, 1 H), 8,15-8,44 (m, 1 H), 7,45-7,67 (m, 1 H), 7,22-7,42 (m, 2 H), 6,61 (d, $J=5,4$ Гц, 1 H), 3,68 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,52 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,03 (t, $J=5,0$ Гц, 4 H), 1,24-1,66 (m, 6 H).

Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-піперидинсульфонамід

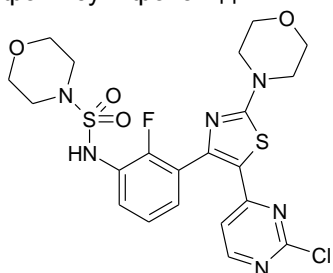
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 21

застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-піперидинсульфонамід (190 мг, 0,352 ммол) та NH_4OH (4 мл) у мікрохвильовому реакторі протягом 75 хвил при 120°C , отримували заголовну сполуку білуватий твердий матеріал (75 мг, 41 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,69 (s, 1 H) 7,83 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H) 7,51 (td, $J=7,4, 2,2$ Гц, 1 H) 7,05-7,38 (m, 2 H) 6,54 (s, 2 H) 5,79 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H) 3,68 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H) 3,43 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H), 3,01 (t, $J=5,0$ Гц, 4 H) 1,33-1,52 (m, 6 H). МС (ІЕР): 520,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 50: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-4-морфолінсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-4-морфолінсульфонамід



5 Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14

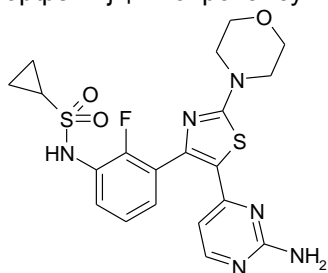
застосовуючи 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолініотіазол-4-іл)-2-флуоранілін (150 мг, 0,383 ммол) та 4-морфолінсульфонілхлорид (142 мг, 0,766 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А як жовту пінку (96 мг, 46 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,78-10,01 (m, 1 H), 8,34 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 7,58 (td, $J=7,4$, 2,4 Гц, 1 H), 7,17-7,41 (m, 2 H), 6,57-6,68 (m, 1 H), 3,68 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,42-3,63 (m, 8 H), 2,91-3,11 (m, 4 H).

10 Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-4-морфолінсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 21

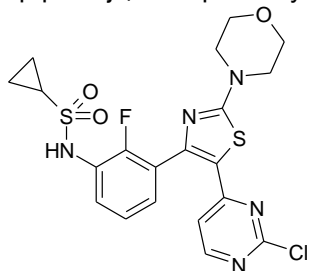
15 застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-4-морфолінсульфонамід (96 мг, 0,177 ммол) у NH_4OH (4 мл), нагрівали у мікрохвильовому реакторі протягом 40 хвил при 120 °С отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (20 мг, 22 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,86 (s, 1 H), 7,87 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,54 (td, $J=6,8$, 3,5 Гц, 1 H), 7,19-7,31 (m, 2 H), 6,54 (s, 2 H), 5,80 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 3,68 (t, $J=4,4$ Гц, 4 H), 3,48-3,55 (m, 4 H), 3,43 (t, $J=4,4$ Гц, 4 H), 2,96-3,03 (m, 4 H). МС (ІЕР): 521,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Приклад 51: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклопропансульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклопропансульфонамід

25



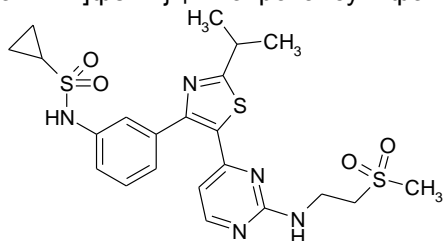
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14

застосовуючи 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінотіазол-4-іл)-2-флуоранілін (150 мг, 0,383 ммол) та циклопропансульфонілхлорид (0,039 мл, 0,383 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А як жовтий твердий матеріал (125 мг, 66 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,71 (s, 1 H), 8,27-8,39 (m, 1 H), 7,54 (td, $J=7,6$, 1,7 Гц, 1 H), 7,22-7,42 (m, 2 H), 6,62-6,72 (m, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 3,68 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,52 (t, $J=4,6$ Гц, 4 H), 2,59-2,70 (m, 1 H), 0,75-0,93 (m, 3 H).

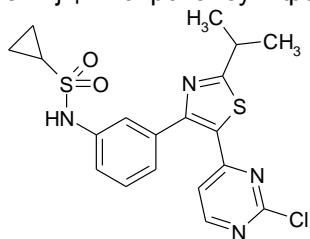
Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклопропансульфонамід

Суспензію N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклопропансульфонамід (125 мг, 0,252 ммол) та 7М аміак у MeOH (7 мл, 49 ммол) нагрівали у герметичній тубі до 80 °C протягом 2 діб. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та додавали силікагель та концентрували. Сирий продукт хроматографували на силікагелі, елюючи 100 % ДХМ до 1:1 [ДХМ:(9:1 EtOAc:MeOH)]. Чисті фракції концентрували, отримуючи сирий продукт як жовтий твердий матеріал (62 мг). Сирий продукт знов очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт ацетонітрил:вода з 0,1 %ТФОК у обох). Комбіновані чисті фракції концентрували і розподіляли між ДХМ та насиченим NaHCO_3 . ДХМ-шар відокремлювали та сушили безводним натрію сульфатом. Отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (26 мг, 21 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,67 (s, 1 H), 7,86 (d, $J=5,4$ Гц, 1 H), 7,49 (td, $J=7,4$, 2,2 Гц, 1 H), 7,11-7,38 (m, 2 H), 6,53 (s, 2 H), 5,84 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 3,68 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,43 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 2,53-2,68 (m, 1 H), 0,74-0,92 (m, 4 H). МС (ІЕР): 477,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 52: N-{3-[2-(1-Метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}циклопропансульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}циклопропансульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14

застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]анілін (1,0 г, 3,03 ммол) та циклопропансульфонілхлорид (465 мг, 3,32 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (1,24 г, 94,4 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,30 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,01 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,91-6,93 (br, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 2,46-2,53 (m, 1H), 1,44 (d, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,12-1,18 (m, 2H), 0,93-1,01 (m, 2H). МС (ІЕР+): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

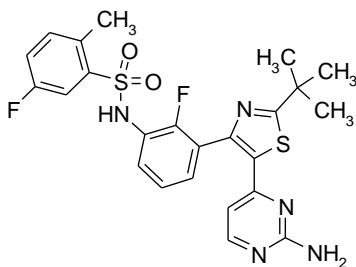
Етап В: N-{3-[2-(1-Метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}циклопропансульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1

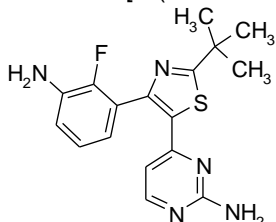
застосовуючи 2-аміноетил-метил-сульфон (396 мг, 3,22 ммол) та N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}циклопропансульфонамід (140 мг, 0,322 ммол) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (41 мг, 23 % виходу).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,84 (s, 1 H), 8,17 (d, $J=4,0$ Гц, 1 H), 7,48 (br. s., 1 H), 7,37 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,27 (d, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,34 (d, $J=3,5$ Гц, 1 H), 3,67 (d, $J=5,5$ Гц, 2 H), 3,35-3,44 (m, 2 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,54-2,64 (m, 1 H), 1,37 (d, $J=6,8$ Гц, 6 H), 0,92 (d, $J=6,2$ Гц, 4 H). МС (ІЕР): 522,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 53: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-5-флуор-2-метилбензенсульфонамід



Етап А: 4-[4-(3-Аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін

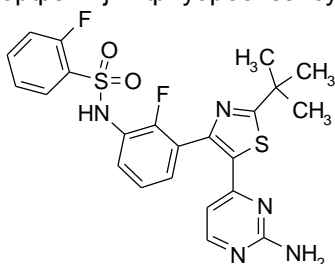


У мікрохвильовому реакторі 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (590 мг, 1,626 ммол) поєднували з NH_4OH 28-30 % (15 мл, 385 ммол) та 1,4-діоксаном (4 мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі протягом 40 хвил при 130 °С. Сирий продукт тоді розбавляли водою (100 мл), а потім екстрагували EtOAc (100 мл). EtOAc -шар промивали розсоллом тоді сушили безводним натрію сульфатом. Органічні тоді фільтрували та концентрували до сухого стану. Сирий матеріал розчиняли у ДХМ (2 мл), вводили до верху силікагелевої колонки і очищали, застосовуючи EtOAc та гексани. Потрібні фракції концентрували до сухого стану для отримання заголовної сполуки з етапу А, як бежевий порошок (490 мг, 1,355 ммол, 83 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,06 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 6,97 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 6,86 (t, $J=8,2$ Гц, 1 H), 6,71 (s, 2H), 6,58 (t, $J=6,2$ Гц, 1 H), 6,15 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 5,26 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-5-флуор-2-метилбензенсульфонамід

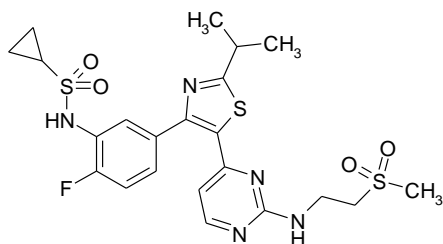
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14 застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (0,082 г, 0,239 ммол) та 2-метил 5-флуорбензенсульфонілхлорид (0,055 г, 0,263 ммол) отримували заголовну сполуку (57 мг, 0,11 ммол, 46 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,48 (s, 1 H), 7,91 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,44 (dd, $J=8,8, 2,6$ Гц, 1 H), 7,29-7,42 (m, 3 H), 7,16-7,29 (m, 2 H), 6,71 (s, 2H), 5,73 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,35 (s, 9 H). МС (E^+): 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 54: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-флуорбензенсульфонамід

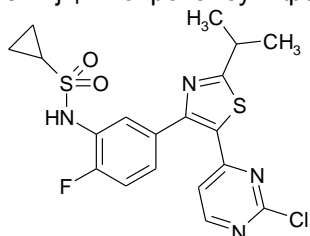


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14 застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (0,082 г, 0,239 ммол) та 2-флуорбензенсульфонілхлорид (0,051 г, 0,263 ммол) отримували заголовну сполуку, N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-флуорбензенсульфонамід (66 мг, 0,125 ммол, 52,4 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,57 (s, 1 H), 7,98 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,63-7,74 (m, 2 H), 7,36-7,46 (m, 2 H), 7,32 (t, $J=7,4$ Гц, 2 H), 7,20-7,29 (m, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 5,79 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 1,40 (s, 9 H). МС (E^+): 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 55: N-{2-флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}циклопропансульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}циклопропансульфонамід



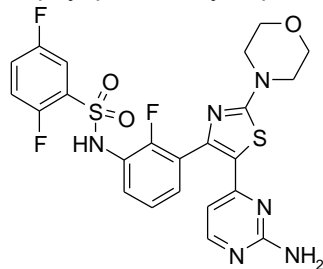
5 Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14 застосовуючи {5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}амін (283 мг, 0,811 ммол) та циклопропансульфонілхлорид (114 мг, 0,811 ммол) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (247 мг, 67 % виходу). МС (ІЕР): 453,3 [M+H]⁺.

10 Етап В: N-{2-Флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{2-(метилсульфоніл)етил}аміно)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл]феніл}циклопропансульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1 застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклопропансульфонамід (80 мг, 0,177 ммол) та 2-аміноетил-метил-сульфон (174

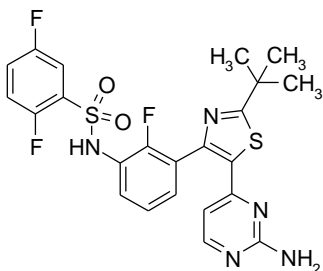
15 мг, 1,413 ммол) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (49 мг, 51 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 9,70 (s, 1 H), 8,13 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1 H), 7,44 (t, J=4,9 Гц, 1 H), 7,25-7,41 (m, 2 H), 6,33 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 3,62 (d, J=5,5 Гц, 2 H), 3,32 (br. s., 2H), 3,22-3,27 (m, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,52-2,68 (m, 1 H), 1,33 (d, J=6,9 Гц, 6 H), 0,71-0,96 (m, 4 H). МС (ІЕР): 540,1 [M+H]⁺.

20 Приклад 56: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



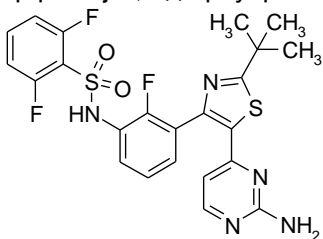
25 Суспензію N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (200 мг, 0,352 ммол) та аміак у MeOH 7M (7 мл, 49,0 ммол) нагрівали у герметичній тубі при 80 °C протягом 48 год. Реакційну суміш випарювали з силікагелем та хроматографували, 0-50 % 1:9 ацетон: CHCl₃ у EtOAc. Утворений твердий матеріал розтирали у порошок у MeOH, отримуючи заголовну сполуку (54 мг, 27 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,70 (br. s., 1 H), 7,78 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,40-7,59 (m, 3 H), 7,37 (td, J=7,4, 2,0 Гц, 1 H), 7,14-7,31 (m, 2 H), 6,52 (s, 2 H), 5,58 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 3,66 (t, J=4,6

30 Гц, 4 H), 3,40 (t, J=4,6 Гц, 4 H). МС (ІЕР): 549,1 [M+H]⁺.
Приклад 57: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 51, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (200 мг, 0,371 ммол) та аміак у MeOH 7М (6 мл, 42,0 ммол) та нагрівання до 80 °С протягом ночі, отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (158 мг, 78 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,70 (s, 1 H), 7,93 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,40-7,56 (m, 3 H), 7,35-7,41 (m, 1 H), 7,28-7,35 (m, 1 H), 7,20-7,28 (m, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 5,79 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 1,35 (s, 9 H). МС (ІЕР): 520,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 58a: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

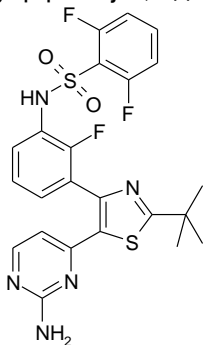


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 51, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (196 мг, 0,364 ммол) та аміак у метанолі 7М (8 мл, 56,0 ммол) та нагрівання до 90 °С протягом 24 год., отримували заголовну сполуку, N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (94 мг, 47 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,83 (s, 1 H), 7,93 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,55-7,70 (m, 1 H), 7,35-7,43 (m, 1 H), 7,31 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 7,14-7,27 (m, 3 H), 6,70 (s, 2 H), 5,79 (d, J=5,13 Гц, 1 H), 1,35 (s, 9 H). МС (ІЕР): 519,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

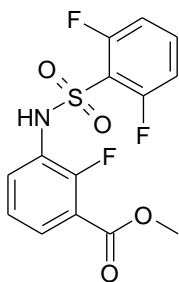
Приклад 58b: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

19,6 мг N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (можна отримувати згідно з прикладом 58a) поєднували з 500 мкл етилацетату у склянці 2-мл при кімнатній температурі. Суспензію температурно циклювали між 0-40 °С протягом 48 годин. Утвореній суспензії давали охолонути до кімнатної температури та тверді матеріали збирали вакуумним фільтруванням. Тверді матеріали аналізували аналізами Раман, РДП, ДСК/ТГА, що визначали кристалічну форму відмінну від кристалічної форми, що є результатом Прикладу 58a, вище.

Приклад 58с: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

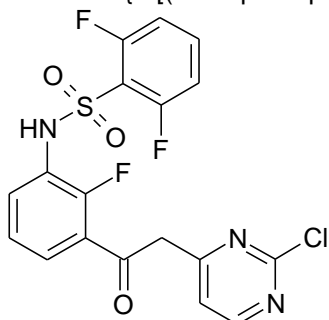


Етап А: метил 3-[[2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно]-2-флуорбензоат



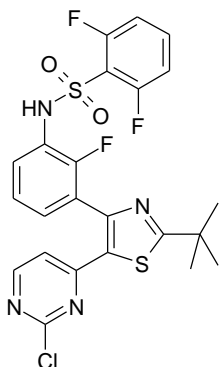
Метил 3-аміно-2-флуорбензоат (50 г, 1 екв) завантажували у реактор, а потім дихлорметан (250 мл, 5 об.). Вміст перемішували та охолоджували до $\sim 15^{\circ}\text{C}$ та додавали піридин (26,2 мл, 1,1 екв). Після додавання піридину, вміст реактору доводили до $\sim 15^{\circ}\text{C}$ та додавання 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлорид (39,7 мл, 1,0 екв) починали через лійку. Температуру при додаванні тримали $<25^{\circ}\text{C}$. Після повного додавання, вміст реактору нагрівали до $20-25^{\circ}\text{C}$ та тримали протягом ночі. Етилацетат (150 мл) додавали та дихлорметан видаляли відгонкою. Після завершення відгонки, реакційну суміш тоді розбавляли етилацетатом (5 об.) та концентрували. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 об.) та водою (4 об.) та вміст нагрівали до $50-55^{\circ}\text{C}$ при перемішуванні, доки усі тверді матеріали не розчинилися. Шари осідали та їх відокремлювали. Органічний шар розбавляли водою (4 об.) та вміст нагрівали до $50-55^{\circ}$ протягом 20-30 хвил. Шари осідали та тоді їх відокремлювали та етилацетатний шар випарювали під зменшеним тиском до ~ 3 об'ємів. Етилацетат (5 об.) додавали та знов випарювали під зменшеним тиском до ~ 3 об'ємів. Циклогексан (9 об.) тоді додавали у реактор та вміст нагрівали при кипінні під зворотним холодильником протягом 30 хвил і охолоджували до 0°C . Тверді матеріали фільтрували та промивали циклогексаном (2×100 мл). Тверді матеріали сушили на повітрі протягом ночі, отримуючи метил 3-((2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно-2-флуорбензоат (94,1 г, 91 %).

Етап В: N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Метил 3-((2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно-2-флуорбензоат (490 г, 1 екв.), отримуваний загалом згідно з етапом А, вище, розчиняли у ТГФ (2,45 л, 5 об.), перемішували та охолоджували до $0-3^{\circ}\text{C}$. 1М літію біс(триметилсиліл)амід у ТГФ (5,25 л, 3,7 екв.) завантажували до реакційної суміші, а потім додавали 2-хлор-4-метилпіримідин (238 г, 1,3 екв.) у ТГФ (2,45 л, 5 об.). Реакційну суміш тоді перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш гасили 4,5М HCl (3,92 л, 8 об.). Водний шар видаляли та викидали. Органічний шар концентрували під зменшеним тиском до ~ 2 л. ІПАС (ізопропілацетат) (2,45 л) додавали до реакційної суміші, котру тоді концентрували до ~ 2 л. ІПАС (0,5 л) та МТВЕ (2,45 л) додавали та перемішували протягом ночі під азотом. Тверді матеріали фільтрували. Тверді матеріали та фільтрат додавали разом та перемішували протягом кількох годин. Тверді матеріали фільтрували та промивали МТВЕ (~ 5 об.). Тверді матеріали розміщали у вакуумній шафі при 50°C протягом ночі. Тверді матеріали сушили у вакуумній шафі при 30°C протягом уїкенду, отримуючи N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (479 г, 72 %).

Етап С: N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

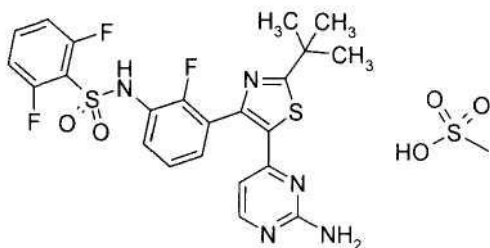


У реактор завантажували N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (30 г, 1 екв), а потім дихлорметан (300 мл). Реакційну суспензію охолоджували до $\sim 10^{\circ}\text{C}$ та додавали N-бромсукцинімід ("NBS") (12,09 г, 1 екв) 3 приблизно рівними порціями, перемішуючи протягом 10-15 хвилин між кожними додаваннями. Після кінцевого додавання NBS, реакційну суміш нагрівали до $\sim 20^{\circ}\text{C}$ та перемішували протягом 45 хвил. Воду (5 об.) тоді додавали до реакційної посудини та суміш перемішували і тоді шари відокремлювали. Воду (5 об.) знов додавали до дихлорметанового шару та суміш перемішували та шари відокремлювали. Дихлорметанові шари концентрували до ~ 120 мл. Етилацетат (7 об.) додавали до реакційної суміші та концентрували до ~ 120 мл. Диметилацетамід (270 мл) тоді додавали до реакційної суміші та охолоджували до $\sim 10^{\circ}\text{C}$. 2,2-Диметилпропантіоамід (1,3 г, 0,5 екв) 2 рівними порціями додавали у вміст реактору при перемішуванні протягом ~ 5 хвилин між додаваннями. Реакційну суміш нагрівали до $20-25^{\circ}\text{C}$. Через 45 хвил, вміст посудини нагрівали до 75°C та тримали протягом 1,75 годин. Реакційну суміш тоді охолоджували до 5°C та повільно завантажували воду (270 мл), тримаючи температуру нижче 30°C . Етилацетат (4 об.) тоді завантажували та суміш перемішували та шари відокремлювали. Етилацетат (7 об.) знов завантажували до водного шару та вміст перемішували та відокремлювали. Етилацетат (7 об.) завантажували знов до водного шару та вміст перемішували та відокремлювали. Органічні шари поєднували та промивали водою (4 об.) 4 рази та перемішували протягом ночі при $20-25^{\circ}\text{C}$. Органічні шари тоді концентрували при нагріванні та вакуумували до 120 мл. Вміст посудини тоді нагрівали до 50°C та гептани (120 мл) додавали повільно. Після додавання гептанів, вміст посудини нагрівали при кипінні під зворотним холодильником тоді охолоджували до 0°C та тримали протягом ~ 2 годин. Тверді матеріали фільтрували та промивали гептанами (2×2 об.). Твердий продукт тоді сушили під вакуумом при 30°C , отримуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (28,8 г, 80 %).

Етап D: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

У герметичному реакторі суміш N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (120 г) отриманого згідно з етапом C, вище, та амонію гідроксид (28-30 %, 2,4 л, 20 об.) нагрівали у герметичному реакторі під тиском до $98-103^{\circ}\text{C}$ та перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували повільно до кімнатної температури (20°C) та перемішували протягом ночі. Тверді матеріали фільтрували та промивали мінімальною кількістю маточнику та сушили під вакуумом. Тверді матеріали додавали до суміші EtOAc (15 об.) / вод (2 об.) та нагрівали до повного розчинення при $60-70^{\circ}\text{C}$ та водний шар видаляли та викидали. EtOAc-шар завантажували водою (1 об.) та нейтралізували водн. HCl до $\sim \text{pH } 5,4-5,5$ та додавали воду (1 об.). Водний шар видаляли та викидали при $60-70^{\circ}\text{C}$. Органічний шар промивали водою (1 об.) при $60-70^{\circ}\text{C}$ та водний шар видаляли та викидали. Органічний шар фільтрували при 60°C та концентрували до 3 об'ємів. EtOAc (6 об.) завантажували у суміш та нагрівали і перемішували при 72°C протягом 10 хвил, тоді охолоджували до 20°C та перемішували протягом ночі. EtOAc видаляли вакуумною відгонкою для концентрування реакційної суміші до ~ 3 об'ємів. Реакційну суміш тримали при $\sim 65-70^{\circ}\text{C}$ для ~ 30 хвил. Отримували кристали, що мають однакову кристалічну форму, як у прикладі 58b (способом прикладу 58b), вище, і завантажували суспензію. Гептан (9 об.) повільно додавали при $65-70^{\circ}\text{C}$. Суспензію перемішували при $65-70^{\circ}\text{C}$ протягом 2-3 годин та тоді охолоджували повільно до $0-5^{\circ}\text{C}$. Продукт фільтрували, промивали сумішшю EtOAc/гептан (3/1 за об'ємом, 4 об.) та сушили при 45°C під вакуумом, отримуючи N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (102,3 г, 88 %).

Приклад 58d: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід метансульфонат

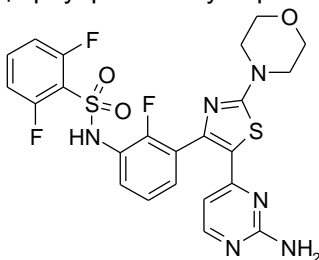


До розчину N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (204 мг, 0,393 ммол) в ізопропанолі (2 мл), додавали метансульфонової кислоти (0,131 мл, 0,393 ммол) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суспензію білого осаду фільтрували та промивали діетил-етером, отримуючи заголовний продукт як білий кристалічний твердий матеріал (210 мг, 83 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн $^{-1}$ 10,85 (s, 1 H) 7,92-8,05 (m, 1 H) 7,56-7,72 (m, 1 H) 6,91-7,50 (m, 7 H) 5,83-5,98 (m, 1 H) 2,18-2,32 (m, 3 H) 1,36 (s, 9 H). МС (ІЕР): 520,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 58е: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід метансульфонат

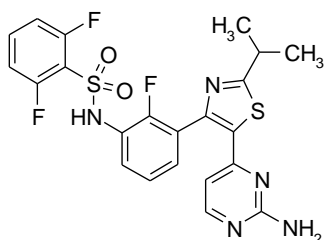
N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (можна отримувати згідно з прикладом 58а) (2,37 г, 4,56 ммол) поєднували з попередньо фільтрованим ацетонітрилом (5,25 об., 12,4 мл). Попередньо фільтрований розчин метансульфонової кислоти (1,1 екв., 5,02 ммол, 0,48 г) у H_2O (0,75 екв., 1,78 мл) додавали при 20 °С. Температуру утвореної суміш підвищували до 50-60 °С при низькій швидкості перемішування. коли температура суміші досягла 50-60 °С, зернисту суспензію N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід метансульфонат (1,0 мас. % суспендований у 0,2 об. попередньо фільтрованого ацетонітрилу) додавали, та суміш витримували при швидкості перемішування для утримання твердих матеріалів від осідання при 50-60 °С протягом 2 годин. Суміш тоді охолоджували до 0-5 °С при 0,25 °С/хвил та тримали при 0-5 °С протягом 6 годин. Суміш фільтрували та вологий брикет промивали двічі попередньо фільтрованим ацетонітрилом. Перша промивка містила 14,2 мл (6 об.) попередньо фільтрованого ацетонітрилу та друга промивка містила 9,5 мл (4 об.) попередньо фільтрованого ацетонітрилу. Вологий твердий матеріал сушили при 50 °С під вакуумом, отримуючи 2,39 г (85,1 % виходу) продукту.

Приклад 59: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



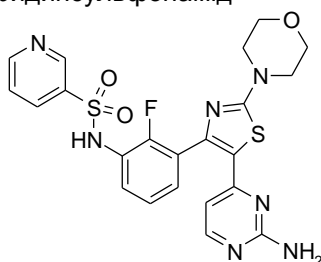
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 51, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (250 мг, 0,440 ммол) та аміак у MeOH 7M (7 мл, 49,0 ммол) отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (187 мг, 72 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн $^{-1}$ 10,82 (br. s., 1 H), 7,78 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,55-7,71 (m, 1 H), 7,31-7,43 (m, 1 H), 7,10-7,30 (m, 4 H), 6,52 (s, 2 H), 5,59 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 3,66 (t, $J=4,3$ Гц, 4 H), 3,40 (d, $J=4,5$ Гц, 4 H). МС (ІЕР): 549,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 60: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

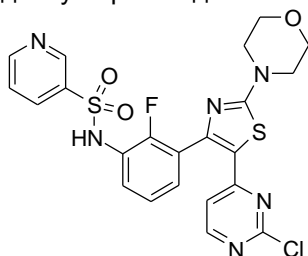


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 51, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (200 мг, 0,381 ммол) та аміак у MeOH 7M (6 мл, 42,0 ммол) та нагрівання до 45 °C протягом ночі, отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (128 мг, 63 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,84 (s, 1 H), 7,93 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,55-7,70 (m, 1 H), 7,34-7,43 (m, 1 H), 7,30 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 7,13-7,27 (m, 3 H), 6,71 (s, 2 H), 5,79 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 3,17-3,27 (m, 1 H), 1,30 (d, J=6,9 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 506,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 61: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-піридинсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-піридинсульфонамід

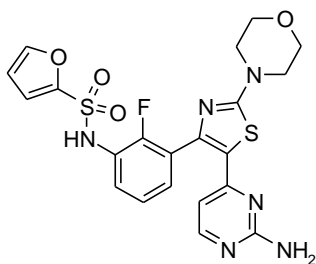


До розчину 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінілтіазол-4-іл)-2-флуораніліну (3 г, 7,7 ммол) у піридині (15 мл) додавали піридин-3-сульфонілхлорид (1,49 г, 8,4 ммол) краплями до суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивали водою (100 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 100 мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер:EtOAc 5:1), отримуючи заголовну сполуку з етапу А (2,9 г, 71,5 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,55-10,60 (br, 1H), 8,82-8,86 (m, 1H), 8,72-8,76 (m, 1H), 8,30 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 6,47 (d, J=5,3 Гц, 1H) 3,47-3,57 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 4H). МС (ЕР+): 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

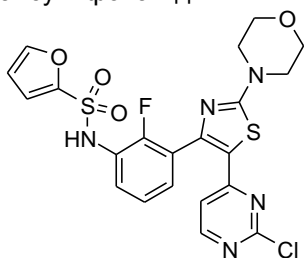
Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-піридинсульфонамід

Суспензію N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-піридинсульфонамід (195 мг, 0,366 ммол) та аміак у i-PrOH 2M (8 мл, 16,0 ммол) нагрівали у герметичній тубі при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш випарювали з силікагелем та хроматографували (10-100 % 1:9 MeOH:EtOAc у ДХМ). Отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал після розтирання у порошок у діетил-етері (88 мг, 45 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,56 (s, 1 H), 8,84 (d, J=1,7 Гц, 1 H), 8,75 (dd, J=4,7, 1,0 Гц, 1 H), 7,99-8,15 (m, 1 H), 7,82 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,55 (dd, J=7,9, 5,0 Гц, 1 H), 7,33-7,46 (m, 1 H), 7,24 (d, J=6,3 Гц, 2 H), 6,55 (br. s., 2 H), 5,56 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 3,59-3,72 (m, 4 H), 3,34-3,49 (m, 4 H). МС (ІЕР): 514,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 62: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід

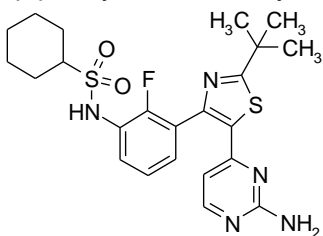


5 До розчину 3-(5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-2-морфолінілтіазол-4-іл)-2-флуораніліну (3 г, 7,6 ммол) у ДХМ (50 мл) додавали піридин (10 мл). Суміш охолоджували до 0 °С. Фуран-2-сульфонілхлорид (1,4 г, 8,4 ммол) у ДХМ (5 мл) додавали краплями до суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тоді реакційну суміш промивали водою (100 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 100 мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (:петролейний етер:EtOAc 4:1), отримуючи заголовну сполуку з етапу А (2,5 г, 63 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 8,07 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,42-7,75 (br, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,02 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,37-6,42 (m, 2H), 3,50-3,57 (m, 4H), 3,72-3,78 (m, 4H).
10
15 МС (ЕР+): 522 [M+H]⁺.

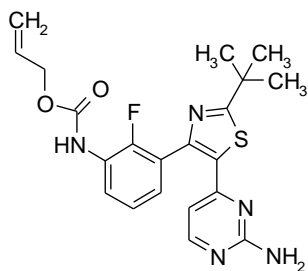
Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід

Суспензію N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід (150 мг, 0,287 ммол) та NH₄OH (5 мл, 128 ммол) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 40 хвил. РХ-МС показала потрібний продукт. Реакційну суміш нейтралізували 5N HCl та екстрагували ДХМ × 2. Сиру суміш випарювали з силікагелем та хроматографували (10-50 % 1:9 MeOH:EtOAc у ДХМ). Отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал після розтирання у порошок у MeOH (102 мг, 68 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 10,57 (s, 1 H), 7,78-7,94 (m, 2 H), 7,34 (td, J=7,4, 2,0 Гц, 1 H), 7,14-7,30 (m, 2 H), 7,03 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,44-6,61 (m, 3 H), 5,64 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,67 (t, J=4,7 Гц, 4 H), 3,41 (t, J=4,6 Гц, 4 H). МС (ІЕР): 502,2 [M-H]⁻.
20
25

Приклад 63: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклогексансульфонамід

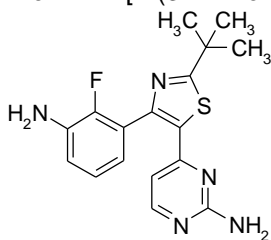


30 Етап А: 2-Пропен-1-іл {3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат



Розчин 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамату (535 мг, 1,197 ммол) та аміаку у MeOH 7 Н (6 мл, 42,0 ммол) нагрівали до 80 °С протягом 24 год. Сиру реакційну суміш випарювали з силікагелем та хроматографували, (0-15 % MeOH у ДХМ). Отримували заголовну сполуку як жовту пінку (233 мг, 41 % виходу). МС (ІЕР): 428,1 [M+H]⁺.

Етап В: 4-[4-(3-Аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін

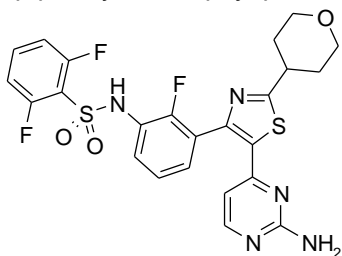


Розчин 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамату (220 мг, 0,515 ммол) у ТВАФ (1 мл, 1,0 ммол) у 1М ТГФ нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130 °С протягом 10 хвил. Сиру реакційну суміш випарювали з силікагелем та хроматографували (1:9:90 NH₄ОН:MeOH:ДХМ у ДХМ 10-80 %). Отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (100 мг, 56 % виходу). МС (ІЕР): 344,1 [M+H]⁺.

Етап С: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}циклогексансульфонамід

До розчину 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинаміну (100 мг, 0,291 ммол) у ДХМ (2 мл), додавали піридин (0,4 мл, 4,95 ммол), а потім циклогексилсульфонілхлорид (0,042 мл, 0,291 ммол). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли та концентрували, залишок тримали при кімнатній температурі протягом ночі. Залишок тоді випарювали з силікагелем та хроматографували (1:9 MeOH:EtOAc у ДХМ). Отримували заголовну сполуку після розтирання у порошок у діетил-етері (50 мг, 33 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 9,65 (s, 1 H), 8,02 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,52 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,33 (t, J=6,4 Гц, 1 H), 7,26 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 6,01 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 2,79-2,92 (m, 1 H), 1,92-2,05 (m, 2 H), 1,68 (d, J=12,6 Гц, 2 H), 1,47-1,57 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,22-1,36 (m, 2 H), 1,07-1,24 (m, 3 H). МС (ІЕР): 490,2 [M+H]⁺.

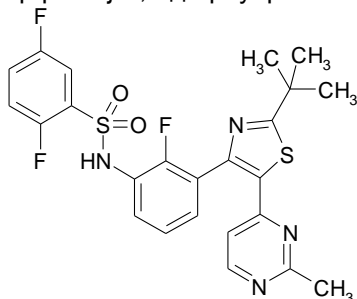
Приклад 64: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Суспензію N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду (20,7 г, 36,5 ммол) та аміаку (500 мл) нагрівали у сталевому реакторі до 100 °С. Через 3 год., реакційну суміш охолоджували та перевіряли ВЕРХ. Реакційну суміш концентрували. Реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂ (300 мл) та водою (300 мл) тоді підкислювали 6 N HCl до pH = 1. Суміш екстрагували 1 % MeOH у CH₂Cl₂ (4x). Шар CH₂Cl₂ сушили безводним натрію сульфатом та фільтрували і концентрували до 400 мл. Етанол (400 мл) додавали до реакційної суміші та концентрували до сухого стану. Етанол (400 мл) додавали знов до реакційної суміші та концентрували до сухого стану. Етанол (500 мл) додавали до реакційної суміші та гріли при кипінні під зворотним холодильником. Через 4 год. реакційну

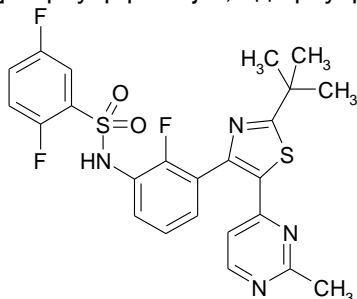
суміш охолоджували до 0 °С, фільтрували, та промивали EtOH. Продукт сушили під вакуумом при 60 °С протягом 2 діб. Отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (17 г, 85 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 10,90 (br. s., 1 H), 7,98 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,56-7,84 (m, 1 H), 6,93-7,54 (m, 5 H), 6,77 (br. s., 2 H), 5,85 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 3,92 (d, J=9,9 Гц, 2 H), 3,46 (t, J=11,2 Гц, 2 H), 3,20-3,32 (m, 1 H), 1,90-2,06 (m, 2 H), 1,57-1,81 (m, 2 H). МС (ІЕР): 548,10 [M+H]⁺.

Приклад 65: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



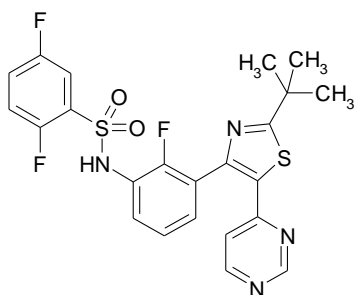
До суспензії N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (200 мг, 0,371 ммол) та тетракіс (трифенілфосфін)паладію (8,6 мг, 7,4 мкмол) у ТГФ (5 мл) додавали 2 М розчину метилцинк хлориду ТГФ (0,371 мл, 0,742 ммол). Суспензію перемішували протягом 16 год. при 60 °С. Реакційну суміш розподіляли між водою та EtOAc, та водний шар екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні шари сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та очищали хроматографією на колонці, елюючи 0-100 % EtOAc/ДХМ. Потрібні фракції поєднували та концентрували, отримуючи 90 мг (0,174 ммол, 46,8 % виходу) заголовної сполуки як білий порошок. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (s, 1 H), 8,47 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,52-7,58 (m, 1 H), 7,40-7,50 (m, 4 H), 7,29 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 6,64 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). МС (ІЕР): 520,0 [M+H]⁺.

Приклад 65 (альтернативн): N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



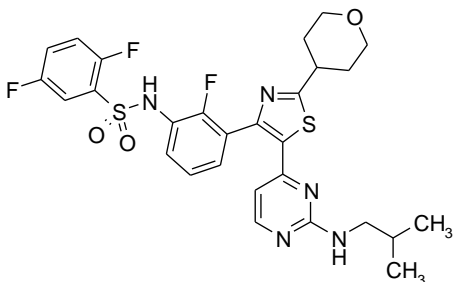
До суспензії N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (21,54 г, 40 ммол) у 1,4-діоксані (300 мл) продували аргон протягом 10 хвил. Реакційну суміш обробляли 2N диметилцинком у толуєні (40 мл, 80 ммол) під аргонном. Реакційну суміш обробляли адуктом PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,326 г, 0,400 ммол) та нагрівали до 80 °С. Через 2 год., реакційну суміш перевіряли ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та повільно додавали MeOH, доки не погасили реакційну суміш. Після гасіння реакційну суміш розбавляли NaHCO₃ (200 мл) та екстрагували EtOAc (3х, 200 мл). EtOAc-шари перемішували з активованим вугіллям (darco G-60, 100 меш, порошок) протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар SiO₂ (3" × 3") та промивали EtOAc. Реакційну суміш концентрували. IPA (350 мл) до реакційної суміші та нагрівали при кипінні під зворотним холодильником. Через 2 год., реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували та промивали IPA та вод (200 мл). Продукт сушили під вакуумом при 60 °С протягом 2 доби. Отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (17,5 г, 80 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (s, 1 H), 8,47 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,52-7,58 (m, 1 H), 7,40-7,50 (m, 4 H), 7,29 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 6,64 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). МС (ІЕР): 519 [M+H]⁺.

Приклад 66: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



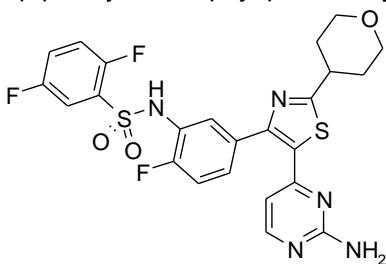
До розчину N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,186 ммол) та ТЕА (52 мкл, 0,371 ммол) у EtOH (5 мл) та MeOH (1 мл) додавали 10 мас% паладію на вугіллі (50 мг, 0,048 ммол). Суспензію переносили у посудину гідрогенування, та вводили у апарат гідрогенування Фішера-Портера. Посудину завантажували H₂ (50 фунт/кв.дюйм) та перемішували при кімнатній температурі протягом 72 год. Реакційну суміш фільтрували через броунмілерит та концентрували, отримуючи 90 мг (0,178 ммол, 96 %) заголовної сполуки як білий порошок. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,75 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,60 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,53-7,57 (m, 1 H), 7,40-7,50 (m, 4 H), 7,30 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 6,89 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 1,43 (s, 9 H). МС (ІЕР): 504,6 [M+H]⁺.

Приклад 67: 2,5-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



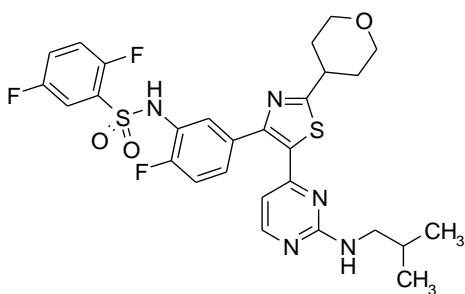
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,150 г, 0,265 ммол) та ізобутиламін (1,052 мл, 10,58 ммол) отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (108 мг, 0,166 ммол, 62,9 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,77 (s, 1 H), 8,02 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,44-7,64 (m, 3 H), 7,31-7,44 (m, 3 H), 7,27 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 5,68-6,07 (m, 1 H), 3,83-3,96 (m, 2 H), 3,38-3,55 (m, 2 H), 3,21-3,32 (m, 1 H), 2,87-3,18 (m, 2 H), 1,92-2,06 (m, 2 H), 1,61-1,92 (m, 3 H), 0,74-0,99 (m, 6 H). МС (ІЕР): 604,20 [M+H]⁺.

Приклад 68: N-{5-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



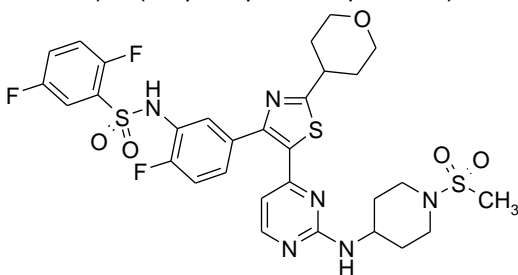
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 51, Етап В, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,120 г, 0,212 ммол) та аміак (7 Н розчин у MeOH, 4,54 мл, 31,7 ммол) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (71 мг, 0,13 ммол, 60 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,80 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,45-7,71 (m, 3 H), 7,34-7,45 (m, 2 H), 7,23-7,34 (m, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 6,19 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 3,88-4,03 (m, 2 H), 3,40-3,56 (m, 2 H), 3,21-3,31 (m, 1 H), 1,92-2,07 (m, 2 H), 1,63-1,82 (m, 2 H). МС (ІЕР): 548,11 [M+H]⁺.

Приклад 69: 2,5-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



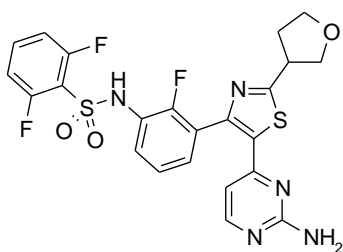
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (120 мг, 0,212 ммол) та ізобутиламін (1,1 мл, 11 ммол) отримували заголовну сполуку як світло-оранжевий твердий матеріал (94 мг, 0,16 ммол, 74 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 10,81 (br. s., 1 H), 7,83-8,30 (m, 1 H), 7,43-7,71 (m, 3 H), 7,30-7,43 (m, 3 H), 7,15-7,30 (m, 1 H), 5,97-6,36 (m, 1 H), 3,73-4,07 (m, 2 H), 3,47 (t, J=11,0 Гц, 2 H), 3,20-3,31 (m, 1 H), 2,94-3,16 (m, 2 H), 1,93-2,08 (m, 2 H), 1,61-1,89 (m, 3 H), 0,75-0,93 (m, 6 H). МС (ІЕР): 604,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 70: 2,5-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[5-(2-{1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл}аміно)-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

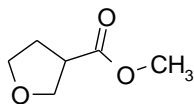


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (120 мг, 0,212 ммол) та 1-(метилсульфоніл)-4-піперидинамін (377 мг, 2,12 ммол) у ТГФ (1 мл) отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (89 мг, 0,12 ммол, 59 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 10,83 (s, 1 H), 8,14 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,46-7,73 (m, 3 H), 7,34-7,45 (m, 3 H), 7,22-7,34 (m, 1 H), 5,99-6,51 (m, 1 H), 3,95 (dd, J=11,4, 2,0 Гц, 2 H), 3,41-3,58 (m, 4 H), 3,18-3,33 (m, 1 H), 2,69-2,93 (m, 5 H), 1,81-2,06 (m, 5 H), 1,66-1,81 (m, 2 H), 1,42-1,65 (m, 2 H). МС (ІЕР): 709,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 71: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-3-фураніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



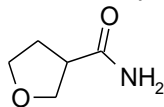
Етап А: Метил тетрагідро-3-фуранкарбоксилат



До розчину тетрагідро-3-фуранкарбонової кислоти (10,00 г, 86,0 ммол) у MeOH (172 мл) додавали сульфатну кислоту (13,8 мл, 258 ммол). Реакційну суміш нагрівали при кипінні під зворотним холодильником протягом 18 год. Реакційну суміш тоді охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Залишок розподіляли між водою (500 мл) та ДХМ (200 мл). Фази відокремлювали та водну фракцію екстрагували ДХМ (200 мл). Комбіновані органічні фракції промивали насиченим водним NaHCO_3 (200 мл) та розсолем (200 мл), сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи метил тетрагідро-3-фуранкарбоксилат (10,1 г, 78 ммол, 90 % виходу), як блідо-жовту оливу. ^1H ЯМР (400 МГц,

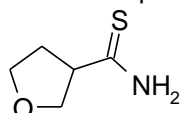
CDCl_3) δ млн⁻¹ 3,99 (t, J=8,4 Гц, 1 H), 3,86-3,95 (m, 2 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,01-3,18 (m, 1 H), 2,03-2,32 (m, 2 H).

Етап В: Тетрагідро-3-фуранкарбоксамід



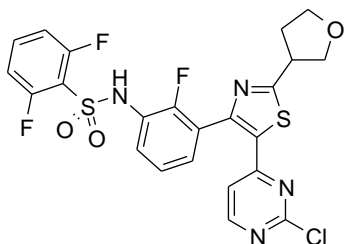
5 Розчин метил тетрагідро-3-фуранкарбоксилату (10,1 г, 78 ммол) і аміак (7 Н розчин у MeOH, 55,5 мл, 388 ммол) нагрівали до 80 °С протягом 72 год. Реакційну суміш тоді концентрували та сушили протягом 16 год. під високим вакуумом, отримуючи тетрагідро-3-фуранкарбоксамід (7,73 г, 67,1 ммол, 86 % виходу), як білуватий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн⁻¹ 5,12-6,10 (m, 2 H), 3,86-4,05 (m, 3 H), 3,74-3,86 (m, 1 H), 2,84-3,04 (m, J=7,1, 6,8, 6,6, 6,6 Гц, 1 H), 2,00-2,31 (m, 2 H).

Етап С: Тетрагідро-3-фуранкарботіоамід



15 Розчин тетрагідро-3-фуранкарбоксаміду (7,73 г, 67,1 ммол) та реагенту Лоуссона (13,6 г, 33,6 ммол) у ТГФ (90 мл) нагрівали при кипінні під зворотним холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у насичений водний NaHCO_3 (250 мл) та екстрагували діетил-етером (4 × 100 мл). Комбіновані органічні екстракти сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Очистка хроматографією (20 до 100 % EtOAc:гексани) дала тетрагідро-3-фуранкарботіоамід (3,78 г, 28,8 ммол, 42,9 % виходу), як білий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн⁻¹ 7,35 (br. s., 2 H), 3,95-4,30 (m, 2 H), 3,70-3,94 (m, 2 H), 3,40-3,69 (m, 1 H), 2,28-2,52 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 1 H).

Етап D: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-3-фураніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

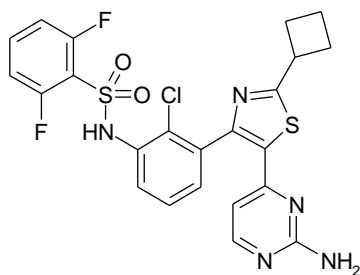


25 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап А, застосовуючи N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (1,00 г, 2,26 ммол), NBS (0,423 г, 2,38 ммол) та тетрагідро-3-фуранкарботіоамід (0,386 г, 2,94 ммол) заголовну сполуку з етапу D отримували як оранжевий твердий матеріал (890 мг, 1,42 ммол, 62,6 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн⁻¹ 10,94 (s, 1 H), 8,56 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,59-7,83 (m, 1 H), 7,40-7,55 (m, 2 H), 7,33 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,24 (t, J=9,1 Гц, 2 H), 6,87 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,98-4,09 (m, 1 H), 3,71-3,99 (m, 4 H), 2,35-2,48 (m, 1 H), 2,09-2,28 (m, 1 H). МС (ІЕР) 553,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

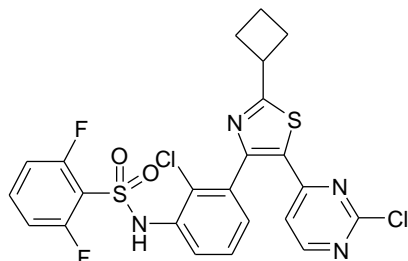
Етап E: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-3-фураніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

35 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 51, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-3-фураніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,100 г, 0,181 ммол) та аміак (7 Н розчин у MeOH, 3,88 мл, 27,1 ммол) отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (53 мг, 0,099 ммол, 55 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн⁻¹ 10,90 (s, 1 H), 7,99 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,62-7,79 (m, 1 H), 7,40-7,49 (m, 1 H), 7,36 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 7,17-7,33 (m, 3 H), 6,78 (br. s., 2 H), 5,84 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 3,96-4,09 (m, 1 H), 3,73-3,95 (m, 4 H), 2,34-2,47 (m, 1 H), 2,05-2,22 (m, 1 H). МС (ІЕР) 534,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Приклад 72: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-циклобутил-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-циклобутил-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

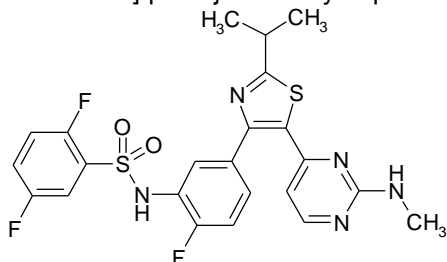


5 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап А, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-циклобутил-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (1,2 г, 2,5 ммол), NBS (0,45 г, 2,5 ммол) та циклобутанкарботіоамід (0,29 г, 2,5 ммол) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (0,75 г, 1,6 ммол, 54 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 10,92-10,69 (m, 1H), 8,32-8,85 (m, 1H), 7,83-7,57 (m, 1H), 7,59-7,31 (m, 3H), 7,33-7,07 (m, 2H), 6,49 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,89 (квінт, J=8,5 Гц, 1H), 2,67-2,14 (m, 4H), 2,14-1,79 (m, 2H). МС (ІЕР): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-циклобутил-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

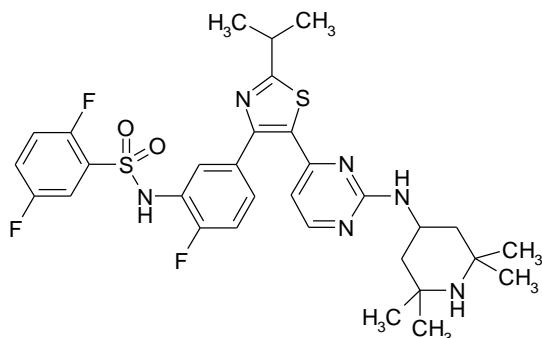
15 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 51, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-циклобутил-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,20 г, 0,36 ммол) та 7 Н аміак у MeOH (10 мл, 70 ммол) отримували заголовну сполуку (0,030 г, 0,056 ммол, 15 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 10,80 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=14,3, 2,0 Гц, 1H), 7,55-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,18 (t, J=9,1 Гц, 2H), 6,72 (br, 2 H), 5,61 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,83 (квінт, J=8,4 Гц, 1H), 3,45-3,19 (m, 1H), 2,38 (q, J=8,5 Гц, 1H), 2,24 (квінт, J=9,1 Гц, 1H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,86 (q, J=9,4 Гц, 1H), 1,06 (t, J=7,0 Гц, 1H). МС (ІЕР): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 73: 2,5-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[5-[2-(метиламіно)-4-піримідиніл]-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



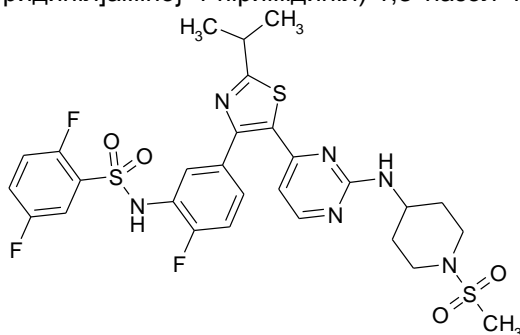
25 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,10 г, 0,190 ммол) та метиламін у ТГФ (1,0 мл, 2,0 ммол) отримували заголовну сполуку (0,082 г, 0,16 ммол, 83 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,75 (1H, s), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,59-7,40 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 2H), 6,16 (br. s., 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,71 (br, 3H), 1,31 (d, J=7,0 Гц, 6H). МС (ІЕР): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Приклад 74: 2,5-Дифлуор-N-{2-флуор-5-(2-(1-метилетил)-5-[2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл)феніл}бензенсульфонамід



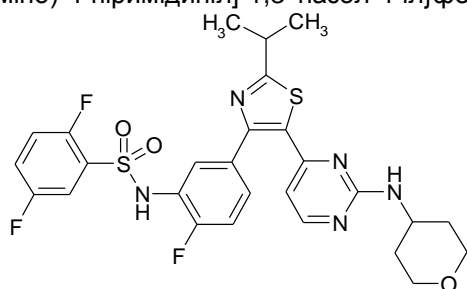
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,10 г, 0,19 ммол) та 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинамін (0,30 г, 1,9 ммол) отримували заголовну сполуку (0,035 г, 0,054 ммол, 29 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,88 (s, 1H), 8,95-8,72 (m, 1H), 8,20 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,95-7,72 (m, 1H), 7,72-7,20 (m, 6H), 6,43-6,20 (m, 1H), 2,05 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,75-1,27 (m, 22H). МС (ІЕР): 645 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 75: 2,5-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-[[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно]-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



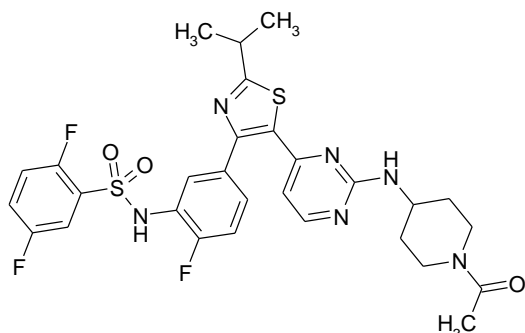
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,30 г, 0,57 ммол), 1-(метилсульфоніл)-4-піперидинамін (0,3 г, 1,7 ммол) та ТГФ (1 мл) отримували заголовну сполуку (0,32 г, 0,48 ммол, 84 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,82 (s, 1H), 8,13 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,71-7,44 (m, 3H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,29 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,83-2,64 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,67-1,44 (m, 2H), 1,36 (d, $J=6,8$ Гц, 6H). МС (ІЕР): 667 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 76: 2,5-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-[2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



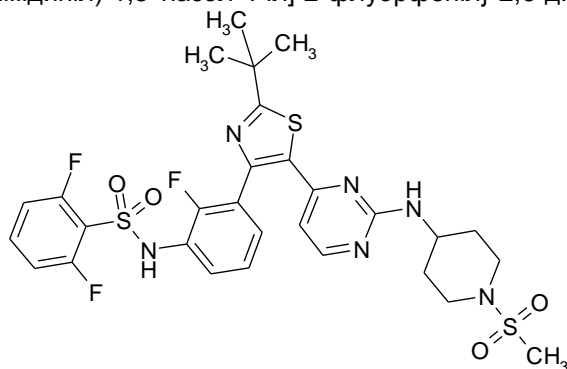
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,10 г, 0,19 ммол) та тетрагідро-2H-піран-4-амін (0,19 г, 1,90 ммол) у ТГФ (1 мл) отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (0,094 г, 0,16 ммол, 84 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,02 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,55-7,38 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,28-7,11 (m, 3H), 7,11-6,88 (m, 2H), 6,22 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,06 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,02-3,92 (m, 4H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,29 (квінт, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,00 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 1,41 (d, $J=7,0$ Гц, 6H). МС (ІЕР): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 77: N-{5-[5-[2-((1-ацетил-4-піперидиніл)аміно)-4-піримідиніл]-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



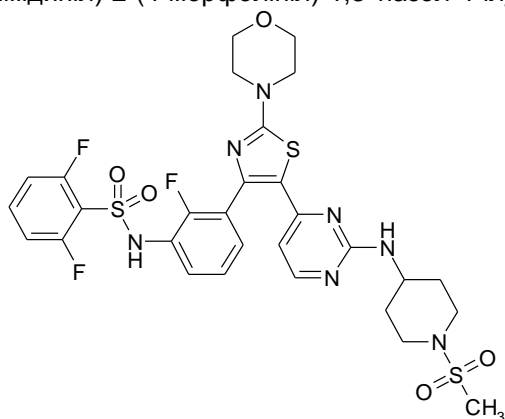
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,10 г, 0,19 ммол) та 1-ацетил-4-піперидинамін (0,27 г, 1,9 ммол) у ТГФ (1 мл) отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (0,075 г, 0,12 ммол, 62 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,82 (s, 1H), 8,12 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,68-7,43 (m, 3H), 7,44-7,17 (m, 5H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,44-3,20 (m, 2H), 2,66-2,32 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,35-1,10 (m, 2H). МС (ІЕР): 631 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 78: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-{[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,10 г, 0,19 ммол) та 1-(метилсульфоніл)-4-піперидинамін (0,30 г, 1,7 ммол) у 2,2,2-трифлуоретанол (2 мл) отримували заголовну сполуку (0,026 г, 0,038 ммол, 20 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,84 (s, 1H), 8,03 (br. s., 1H), 7,72-7,54 (m, 1H), 7,47-7,06 (m, 7H), 3,53-3,38 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,83-2,72 (m, 3H), 1,91-1,73 (m, 2H), 1,58-1,32 (m, 2H), 1,36 (s, 9H). МС (ІЕР): 681 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

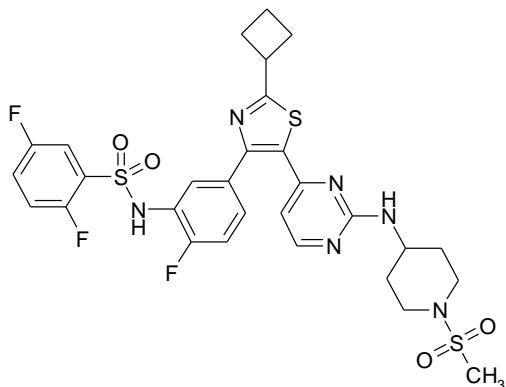
Приклад 79: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-{[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно}-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,107 г, 0,188 ммол) та 1-(метилсульфоніл)-4-піперидинамін (0,3 г, 1,68 ммол) у 2,2,2-трифлуоретанол (2 мл) отримували заголовну сполуку (0,020 г, 0,028 ммол, 15 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,83 (s, 1H), 7,85 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,42-7,33

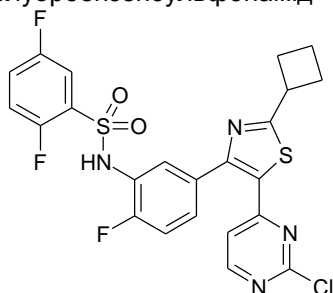
(m, 2H), 7,30-7,03 (m, 4H), 5,47-5,86 (m, 1H) 3,72-3,31 (m, 11H), 2,91-2,73 (m, 5H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H). МС (ІЕР): 710 [M+H]⁺.

Приклад 80: N-{5-[2-Циклобутил-5-(2-{[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



5

Етап А: N-{5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-циклобутил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

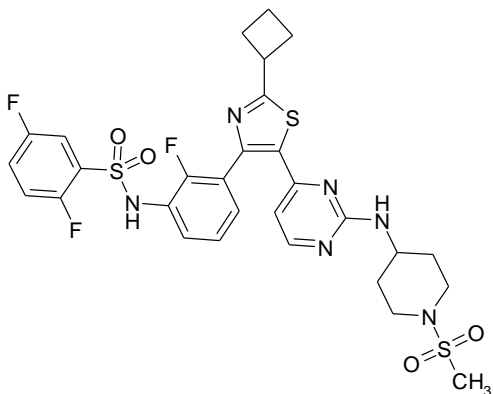


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап А, застосовуючи N-{5-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (1,34 г, 3,03 ммол), NBS (0,540 г, 3,03 ммол), циклобутанкарботіоамід (0,349 г, 3,03 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (0,5 г, 0,931 ммол, 30,7 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,74 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,58-7,33 (m, 6H), 7,28 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,83 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,89 (квінт, J=8,6 Гц, 1H), 2,43-2,19 (m, 4H), 2,08-1,92 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H). МС (ІЕР): 537 [M+H]⁺.

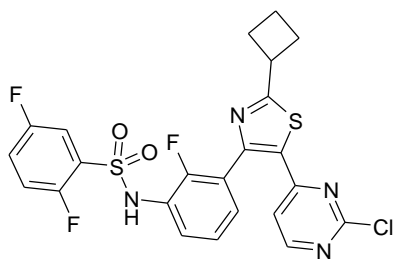
Етап В: N-{5-[2-Циклобутил-5-(2-{[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-циклобутил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,10 г, 0,19 ммол), додаючи 1-(метилсульфоніл)-4-піперидинамін (0,33 г, 1,9 ммол) та ТГФ (2 мл) отримували заголовну сполуку (0,12 г, 0,18 ммол, 98 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,77 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,64-7,19 (m, 7H), 6,34-6,01 (m, 1H), 3,83 (квінт, J=8,5 Гц, 1H), 3,72-3,40 (m, 2H), 2,91-2,64 (m, 5H), 2,43-2,15 (m, 6H), 2,08-1,77 (m, 3H), 1,63-1,33 (m, 2H). МС (ІЕР): 679 [M+H]⁺.

Приклад 81: N-{3-[2-Циклобутил-5-(2-{[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-циклобутил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

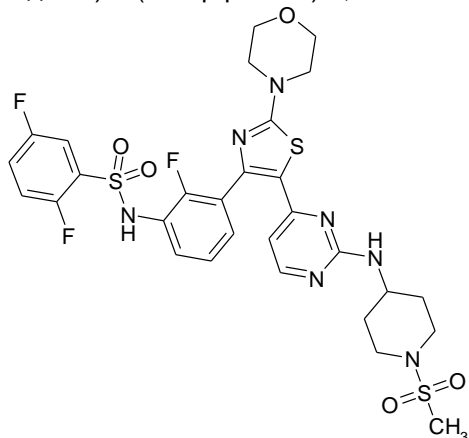


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап А, застосовуючи N-(3-(2-(2-хлорпіримідин-4-іл)ацетил)-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (1,1 г, 2,5 ммол), NBS (0,44 г, 2,5 ммол) циклобутанкарботіоамід (0,29 г, 2,5 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (0,30 г, 0,56 ммол, 22 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,80 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,63-7,22 (m, 6H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,89 (квінт, J=8,5 Гц, 1H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 2H), 2,13-1,94 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H). МС (ІЕР): 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-(3-[2-Циклобутил-5-(2-[[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно]-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

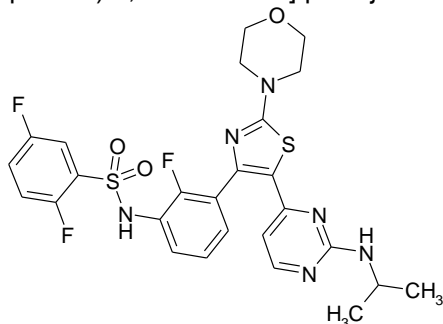
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-(3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-циклобутил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,10 г, 0,19 ммол) та 1-(метилсульфоніл)-4-піперидинамін (0,33 г, 1,9 ммол) у ТГФ (2 мл) отримували заголовну сполуку (0,075 г, 0,11 ммол, 59 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,72 (s, 1H), 8,08-7,97 (m, 1H), 7,59-7,18 (m, 7H), 6,17-5,73 (m, 1H), 3,84 (квінт, J=8,4 Гц, 1H), 3,60-3,39 (m, 2H), 2,93-2,62 (m, 7H), 2,43-2,12 (m, 4H), 2,10-1,68 (m, 3H), 1,64-1,29 (m, 2H), m/z (ІЕР): 679 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 82: 2,5-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-[[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]аміно]-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



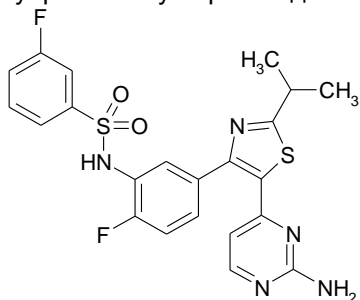
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-(3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,2 г, 0,352 ммол) та 1-(метилсульфоніл)-4-піперидинамін (0,314 г, 1,76 ммол) у ТГФ (1 мл) отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (0,14 г, 0,197 ммол, 56,0 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,75 (s, 1H), 7,90 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,45-7,63 (m, 3H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 1H), 3,38-3,78 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 2,56-3,18 (m, 4H), 1,38-2,43 (m, 8H). МС (ІЕР): 710 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 83: 2,5-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-[[1-метилетил]аміно]-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

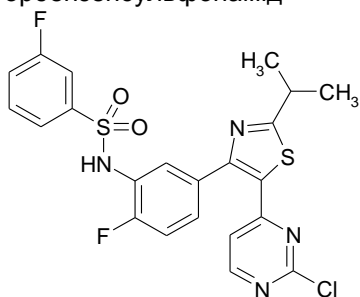


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,20 г, 0,35 ммол) та ізопропіламін (2 мл) отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (0,15 г, 0,25 ммол, 72 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 14,28 (br. s., 1H), 8,35 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67-7,51 (m, 2H), 7,47 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,33-7,07 (m, 3H), 5,90 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,08 (dq, J=13,3, 6,7 Гц, 1H), 3,88-3,73 (m, 4H), 3,71-3,52 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 6H). МС (ІЕР): 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 84: N-{5-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{5-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід

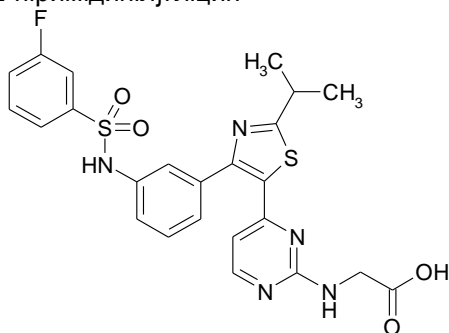


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (12 г, 34,5 ммол) та 3-флуорбензенсульфонілхлорид (8,72 г, 44,8 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (9,3 г, 53,4 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,35 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,20-7,37 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 6,83-7,00 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ЕР+): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

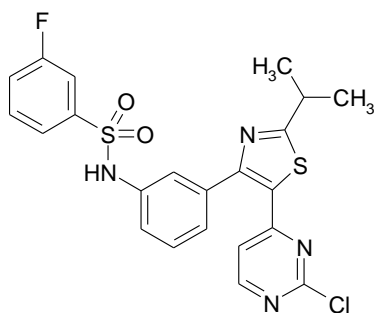
Етап В: N-{5-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 51, Етап В, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,20 ммол) та 7 Н аміак у MeOH (2 мл) отримували заголовну сполуку як білий порошок (46 мг, 0,09 ммол, 47,2 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,48 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,62 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,26 (t, J=10,4 Гц, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,17 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ІЕР): 487,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 85: N-{4-[4-(3-[(3-Флуорфеніл)сульфоніл]аміно)феніл]-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідиніл}гліцин



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-флуорбензенсульфонамід

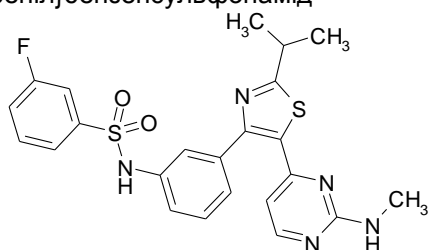


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]анілін (1,0 г, 3,0 ммол) та 3-флуорбензенсульфонілхлорид (0,60 мл, 4,5 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (1,46 г, 2,99 ммол, 100 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,56 (s, 1 H), 8,51 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 7,48-7,65 (m, 4 H), 7,37 (t, $J=7,7$ Гц, 1 H), 7,20-7,28 (m, 3 H), 6,97 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 3,30-3,37 (m, 1 H), 1,38 (d, $J=7,0$ Гц, 6 H). МС (ІЕР): 489,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-(4-((3-((3-Флуорфеніл)сульфоніл)аміно)феніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл)-2-піримідиніл)гліцин

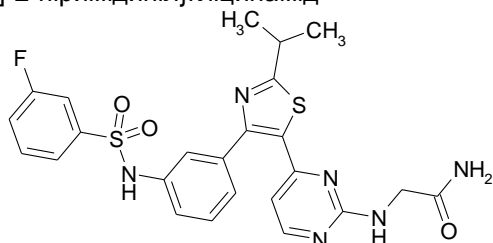
До розчину N-(3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл)-3-флуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,20 ммол) в 1-бутанолі (5 мл) додавали гліцин (153 мг, 2,0 ммол) та K_2CO_3 (566 мг, 4,0 ммол). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 год., тоді розподіляли між водою та EtOAc. рН водного шару доводили до нижче 4 1 N HCl, та водний шар екстрагували EtOAc. Цей органічний шар сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи заголовну сполуку як білий порошок (24 мг, 0,05 ммол, 22,8 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, $J=4,5$ Гц, 1 H), 7,46-7,64 (m, 5 H), 7,33 (t, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,18-7,24 (m, 3 H), 6,07 (s, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,25-3,29 (m, 1 H), 1,36 (d, $J=6,7$ Гц, 6 H). МС (ІЕР): 528,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 86: 3-Флуор-N-{3-[5-[2-(метиламіно)-4-піримідиніл]-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-(3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл)-3-флуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,20 ммол), метиламін (2,0 М у ТГФ, 2,0 мл, 4,0 ммол) та K_2CO_3 (283 мг, 2,0 ммол) в 1-бутанолі (5 мл) отримували заголовну сполуку як білий порошок (100 мг, 0,21 ммол, 100 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,51 (s, 1 H), 8,02 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,57-7,65 (m, 2 H), 7,48-7,53 (m, 2 H), 7,33 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,19-7,22 (m, 4 H), 6,04 (s, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 1,36 (d, $J=6,7$ Гц, 6 H); m/z (ІЕР): 485,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

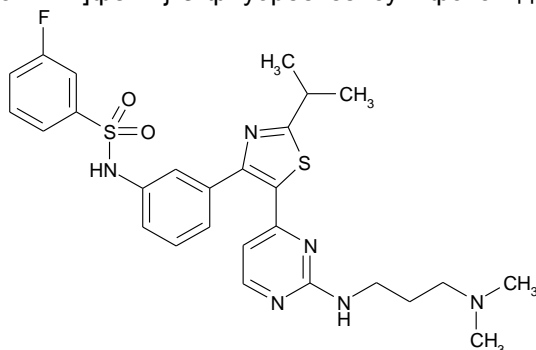
Приклад 87: N2-(4-((3-((3-Флуорфеніл)сульфоніл)аміно)феніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл)-2-піримідиніл)гліцинамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 86, Етап В, застосовуючи N-(3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл)-3-флуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,20 ммол) та гліцинамід гідрохлорид (225 мг, 2,0 ммол) та K_2CO_3 (566 мг, 4,0 ммол) в 1-бутанолі (5 мл) отримували заголовну сполуку як білий порошок (29 мг, 27,6 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,51 (s, 1 H), 8,02 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,57-7,65 (m, 2 H), 7,48-7,53 (m, 2 H),

7,33 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,19-7,22 (m, 4 H), 6,04 (s, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 1,36 (d, J=6,7 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 527,1 [M+H]⁺.

Приклад 88: N-{3-[5-(2-{[3-(Диметиламіно)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-флуорбензенсульфонамід

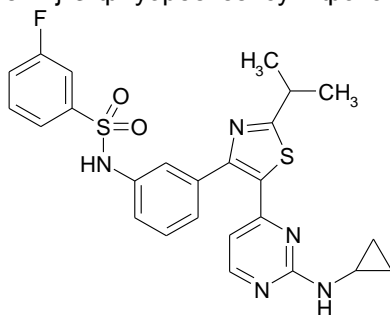


5

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-флуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,20 ммол), N,N-диметил-1,3-пропандіамін (260 мкл, 2,0 ммол) та K₂CO₃ (283 мг, 2,0 ммол) в 1-бутанолі (5 мл) отримували заголовну сполуку як білий порошок (84 мг, 0,15 ммол, 75,8 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,01 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,45-7,63 (m, 4 H), 7,28-7,32 (m, 2 H), 7,15-7,20 (m, 3 H), 6,04 (s, 1 H), 3,24-3,31 (m, 3 H), 2,31 (t, J=7,1 Гц, 2 H), 2,17 (s, 6 H), 1,66 (t, J=7,0 Гц, 2 H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 555,3 [M+H]⁺.

10

Приклад 89: N-{3-[5-[2-(Циклопропіламіно)-4-піримідиніл]-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-флуорбензенсульфонамід

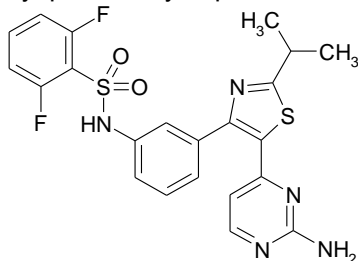


15

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-флуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,20 ммол) та циклопропіламін (141 мкл, 2,0 ммол) та K₂CO₃ (283 мг, 2,0 ммол) в 1-бутанолі (5 мл) отримували заголовну сполуку як білий порошок (43 мг, 0,08 ммол, 42,2 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,51 (s, 1 H), 8,05 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,48-7,65 (m, 5 H), 7,33 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 7,19-7,23 (m, 3 H), 6,09 (d, J=4,7 Гц, 1 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 2,67 (bs, 1 H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 6 H), 0,63 (d, J=4,7 Гц, 2 H), 0,46 (bs, 2 H). МС (ІЕР): 510,4 [M+H]⁺.

20

Приклад 90: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

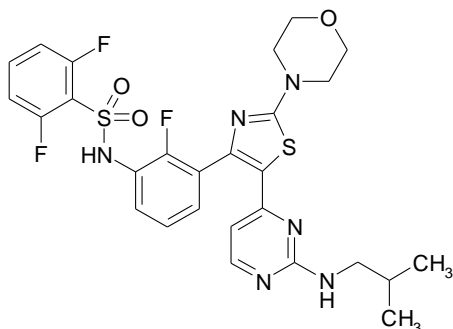


25

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 51, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (200 мг, 0,39 ммол) у 7 Н аміаку у MeOH (2 мл) отримували заголовну сполуку як білий порошок (0,16 г, 0,328 ммол, 84,2 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,03 (s, 1 H), 7,95 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,68-7,72 (m, 1 H), 7,35 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,18-7,28 (m, 5 H), 6,76 (s, 2 H), 6,00 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 3,25-3,31 (m, 1 H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 488,1 [M+H]⁺.

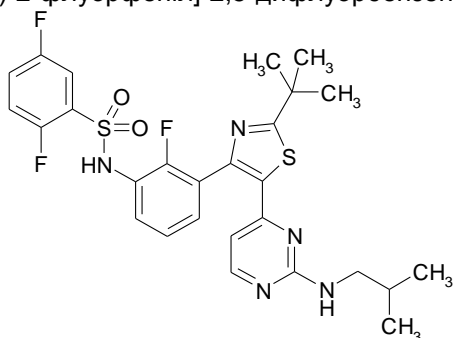
30

Приклад 91: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



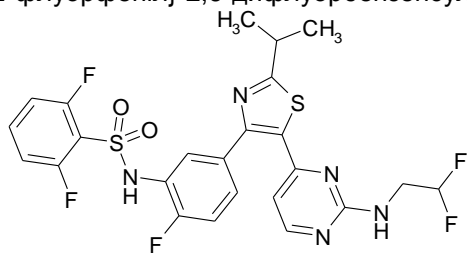
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,176 ммол) та ізобутиламін (2 мл) отримували заголовну сполуку як жовтий порошок (90 мг, 0,149 ммол, 85 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 1 H), 7,86 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,67 (t, $J=6,1$ Гц, 1 H), 7,42 (t, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,21-7,31 (m, 4 H), 7,14 (bs, 1 H), 5,62 (bs, 1 H), 3,71 (t, $J=4,7$ Гц, 4 H), 3,45 (t, $J=4,8$ Гц, 4 H), 3,02 (bs, 2 H), 1,78-1,86 (m, 1 H), 0,87 (d, $J=6,6$ Гц, 6 H). МС (ІЕР): 603 [M-H] $^-$.

Приклад 92: N-{3-(2-(1,1-Диметилетил)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



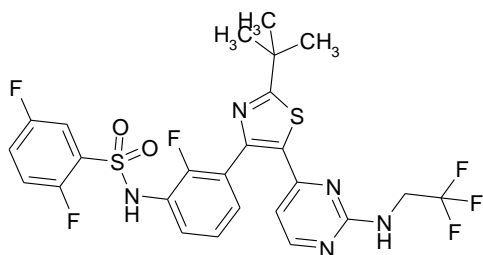
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,186 ммол) та ізобутиламін (2 мл) отримували заголовну сполуку як білий порошок (52 мг, 48,7 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,76 (s, 1 H), 8,04 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 7,35-7,57 (m, 6 H), 7,28 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 5,84 (bs, 1 H), 2,95 (bs, 2 H), 1,80 (bs, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 0,86 (d, $J=5,5$ Гц, 6 H). МС (ІЕР): 574 [M-H] $^-$.

Приклад 93: N-{5-[5-{2-[(2,2-Дифлуоретил)аміно]-4-піримідиніл}-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



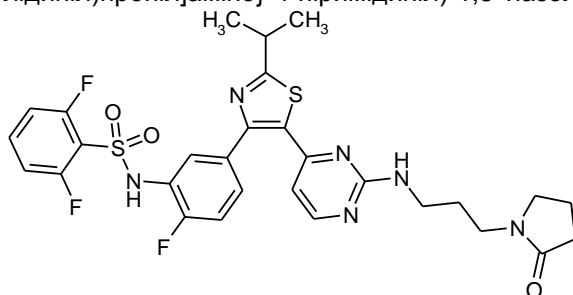
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,190 ммол) та 2,2-дифлуоретиламін (300 μL , 3,92 ммол) отримували заголовну сполуку як білий порошок (57 мг, 0,100 ммол, 52,5 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,94 (s, 1 H), 8,15 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,65-7,75 (m, 2 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,27 (q, $J=7,5$ Гц, 3 H), 6,30 (bs, 1 H), 3,63 (bs, 2 H), 3,27-3,31 (m, 1 H), 1,36 (d, $J=7,0$ Гц, 6 H). МС (ІЕР): 569,9 [M+H] $^+$.

Приклад 94: N-{3-(2-(1,1-Диметилетил)-5-{2-[(2,2,2-трифлуоретил)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



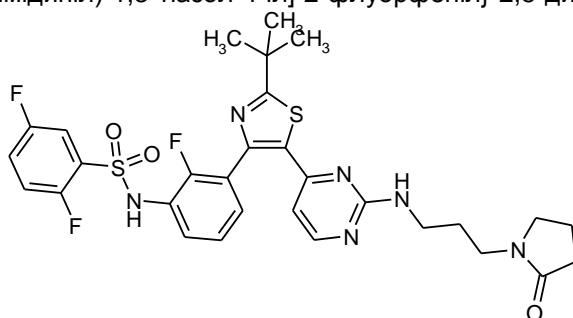
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 18, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,190 ммол) та 2,2,2-трифлуоретиламін (0,5 мл, 0,190 ммол) заголовну сполуку, отримували як білий порошок (70 мг, 0,116 ммол, 62,7 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,78 (s, 1 H), 8,49 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 7,37-7,51 (m, 4 H), 7,21-7,29 (m, 2 H), 6,72 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 4,85 (q, $J=8,9$ Гц, 2 H), 1,42 (s, 9 H). МС (ІЕР): 602,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 95: 2,6-Дифлуор-N-{2-флуор-5-[2-(1-метилетил)-5-(2-{[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



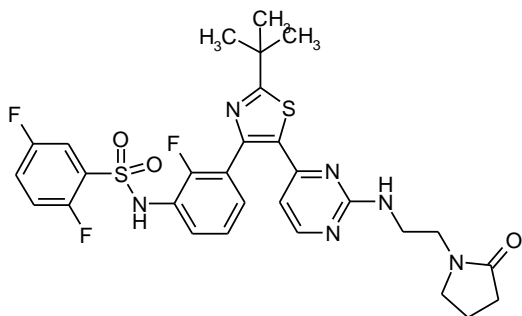
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{5-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-метилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,29 ммол) та 1-(3-амінопропіл)-2-піролідинон (0,60 мл, 4,3 ммол) отримували заголовну сполуку (0,070 г, 37 % виходу); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,92 (s, 1 H), 8,08 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 7,65-7,79 (m, 1 H), 7,35-7,49 (m, 2 H), 7,19-7,34 (m, 4 H), 6,11-6,26 (m, 1 H), 3,22 (t, $J=6,8$ Гц, 4 H), 2,21 (t, $J=8,1$ Гц, 2 H), 1,91 (квінт, $J=7,6$ Гц, 2 H), 1,63-1,74 (m, 2 H), 1,36 (d, $J=6,9$ Гц, 6 H). МС (ЕР+): 631 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 96: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-{[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



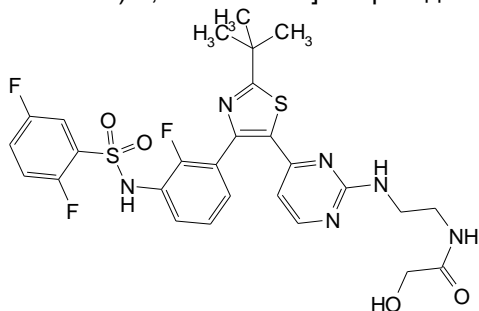
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,20 г, 0,37 ммол) та 1-(3-амінопропіл)-2-піролідинон (0,52 мл, 3,7 ммол) отримували заголовну сполуку (0,20 г, 80 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,15-7,64 (m, 7 H), 5,81-5,98 (m, 1 H), 3,21 (t, $J=6,6$ Гц, 2 H), 3,07-3,16 (m, 2 H), 2,21 (t, $J=8,0$ Гц, 2 H), 1,92 (квінт, $J=7,4$ Гц, 2 H), 1,66 (br. s., 2 H), 1,40 (s, 9 H). МС (ЕР+): 645 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 97: N-{3-[2-(1,1-Диметилетил)-5-(2-{[2-(2-оксо-1-піролідиніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

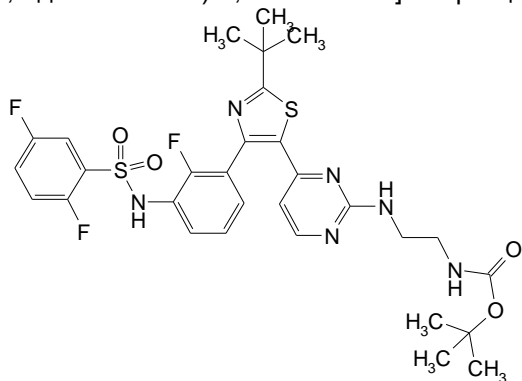


Суміш N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,28 ммол), 1-(2-аміноетил)-2-піролідинону (0,18 г, 0,83 ммол) та DIEA (0,10 мл, 0,56 ммол) у MeOH (0,5 мл) нагрівали при 50 °C протягом 2 год. РХ-МС-аналіз визначав, що реакція йшла дуже повільно, ще один еквівалент аміну та DIEA додавали та реакційну суміш нагрівали протягом ночі. РХ-МС-аналіз визначав, що реакція ще не прогресувала достатньо і реакційну суміш нагрівали протягом ночі знов. РХ-МС-аналіз визначав, що реакція прогресувала достатньо і реакційну суміш концентрували з силікагелем та очищали флеш-хроматографією, отримуючи безбарвну рідину. Продукт розчиняли у ДХМ та промивали НСІ (10 % водн.) для видалення залишкового DIEA та органічні сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (0,12 г, 67 % виходу); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,77 (s, 1 H), 8,07 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,22-7,65 (m, 7 H), 3,21-3,45 (m, 6 H), 2,11-2,22 (m, 2 H), 1,82-1,93 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H). МС (ЕР⁺): 631 [M+H]⁺.

Приклад 98: N-[2-({4-[4-(3-((2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно)-2-флуорфеніл]-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідиніл)аміно)етил]-2-гідроксіацетамід

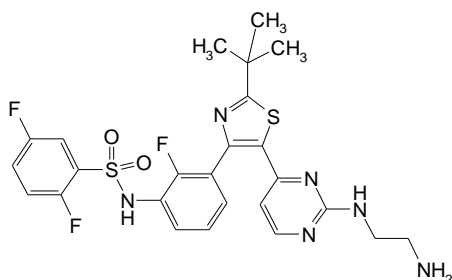


Етап А: 1,1-Диметилетил [2-({4-[4-(3-((2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно)-2-флуорфеніл]-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідиніл)аміно)етил]карбамат



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 1, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,30 г, 0,56 ммол), 1,1-диметилетил (2-аміноетил)карбамат (0,089 г, 0,56 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (0,34 г, 88 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,13-7,67 (m, 7 H), 6,85 (br. s., 1 H), 5,80-6,02 (m, 1 H), 3,16-3,28 (m, 2 H), 2,99-3,13 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,37 (s, 9 H); m/z (ЕР⁺): 663 [M+H]⁺.

Етап В: N-{3-[5-{2-[(2-Аміноетил)аміно]-4-піримідиніл}-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

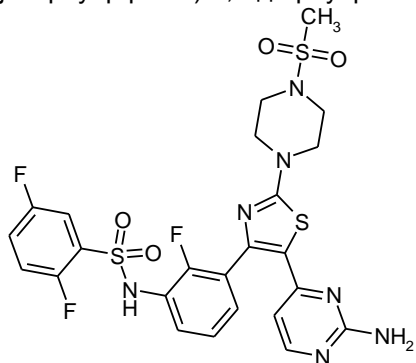


4 Н розчин HCl у 1,4-діоксані (1,7 мл, 7,1 ммол) додавали при перемішуванні до розчину 1,1-диметилетил [2-({4-[4-(3-[(2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідиніл)аміно)етил]карбамату (0,31 г, 0,47 ммол) (композитні партії отримувані, як описано у попередньому етапі) у ДХМ (10 мл) при кімнатній температурі. MeOH (1 мл) додавали для допомоги розчинності. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Леткі матеріали видаляли та залишок сушили у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку з етапу В (0,31 г, кількісний вихід), як гідрохлорид, що застосовували без наступної очистки; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,77 (s, 1 H), 7,93-8,18 (m, 4 H), 7,20-7,69 (m, 7 H), 3,37-3,53 (m, 2 H), 2,96 (d, J=5,1 Гц, 2 H), 1,41 (s, 9 H). МС (ЕР $^+$): 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

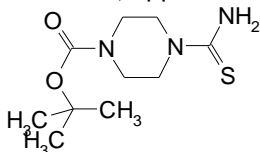
Етап С: N-[2-({4-[4-(3-[(2,5-Дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідиніл)аміно)етил]-2-гідроксіацетамід

Суміш гліколевої кислоти (0,040 г, 0,50 ммол), HATU (0,19 г, 0,50 ммол) та DIEA (0,09 мл, 0,50 ммол) у ДМФ (1 мл) додавали при перемішуванні до розчину N-{3-[5-{2-[(2-аміноетил)аміно]-4-піримідиніл}-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,25 ммол) та DIEA (0,09 мл, 0,50 ммол) у ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. РХ-МС-аналіз визначав приблизно 50 % перетворення у продукт. Ще 2,0 еквіваленти активованої гліколевої кислоти додавали та реакційну суміш перемішували ще 1 год. РХ-МС-аналіз визначав, що вихідний матеріал був ще не повністю витраченим і ще 2,0 еквіваленти активованої гліколевої кислоти додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 1 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою (x 5) та насиченим водним розсол (x 2). Органічний шар сушили безводним магнезію сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували з силікагелем та очищали флеш-хроматографією, отримуючи заголовну сполуку (0,072 г, 44 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,75 (br. s., 1 H), 8,04 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,77-7,98 (m, 1 H), 7,15-7,65 (m, 7 H), 5,81-6,01 (m, 1 H), 5,49 (t, J=5,2 Гц, 1 H), 3,80 (d, J=5,3 Гц, 2 H), 3,29 (br. s., 2 H), 1,40 (s, 9 H). МС (ЕР $^+$): 621 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 99: N-(3-{5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1-піперазиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



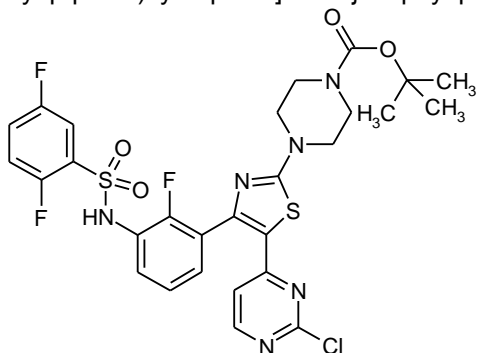
Етап А: 1,1-Диметилетил 4-(амінокарбонотіоїл)-1-піперазинкарбоксилат



1,1-Диметилетил 1-піперазинкарбоксилат (24 г, 129 ммол) у ТГФ (1 л) обробляли 4 Н HCl у діоксан (32,2 мл, 129 ммол), та додавали тиоціанат (12,52 г, 129 ммол) у мінімальній кількості води. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, леткі матеріали видаляли під зменшеним тиском. Залишок переносили у MeOH та фільтрували для видалення неорганічних солей та розчинник видаляли у вакуумі та цикл повторювали 3 рази. Тоді

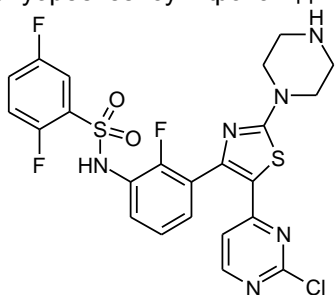
переносили у ДХМ та фільтрували та концентрували, отримуючи заголовну сполуку з етапу А (29 г, 92 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,74 (br. s., 2 H), 3,50 (br. s., 4 H), 3,07 (t, J=5,0 Гц, 4 H), 1,40 (s, 9 H).

Етап В: 1,1-Диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-[(2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперазинкарбоксилат



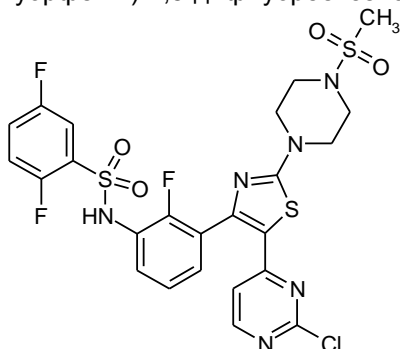
NBS (0,21 г, 1,2 ммол) додавали при перемішуванні до розчину N-(3-(2-(2-хлорпіримідин-4-іл)ацетил)-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонаміду (0,50 г, 1,13 ммол) у DMA (5,5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвил, тоді додавали 1,1-диметилетил 4-(амінокарбонатіоїл)-1-піперазинкарбоксилат (0,55 г, 2,26 ммол) та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. РХ-МС-аналіз визначав, що реакція прогресувала достатньо, реакційну суміш виливали у воду та ярко-жовтий осад збирали фільтруванням. Брикет розчиняли у ДХМ, сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували та фільтрат концентрували з силікагелем. Очистка флеш-хроматографією дала заголовну сполуку з етапу В (0,36 г, 45 % виходу), як жовтий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,79 (s, 1 H), 8,32 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,25-7,64 (m, 6 H), 6,47 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 3,53-3,58 (m, 4 H), 3,43-3,51 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H).

Етап С: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піперазиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



4 Н розчин HCl у 1,4-діоксані (1,1 мл, 4,3 ммол) додавали при перемішуванні до розчину 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-[(2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперазинкарбоксилату (0,36 г, 0,54 ммол) у ДХМ (8 мл) та MeOH (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. РХ-МС-аналіз визначав повне споживання вихідного матеріалу. Леткі матеріали видаляли у вакуумі, отримуючи HCl-сіль потрібного продукту з етапу С (0,40 г, 100 % виходу), що передавали далі без наступної очистки. МС (ЕР+): 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап D: N-(3-{5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1-піперазиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



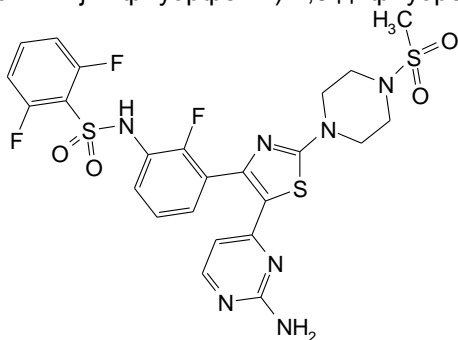
Метансульфонілхлорид (0,05 мл, 0,7 ммол) додавали при перемішуванні до розчину N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піперазиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,40 г, 0,66 ммол) та ТЕА (0,32 мл, 2,3 ммол) у ДХМ (10 мл) при кімнатній температурі. РХ-МС-аналіз визначав чисте перетворення у продукт. Реакційну суміш

гасили водою та екстрагували ДХМ. Комбіновані органічні екстракти сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та фільтрат концентрували з силікагелем. Очистка флеш-хроматографією дала заголовну сполуку з етапу D (0,14 г, 30 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,80 (s, 1 H), 8,34 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,25-7,63 (m, 5 H), 6,50 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,69 (br. s., 4 H), 3,27 (br. s., 4 H), 2,93 (s, 3 H).

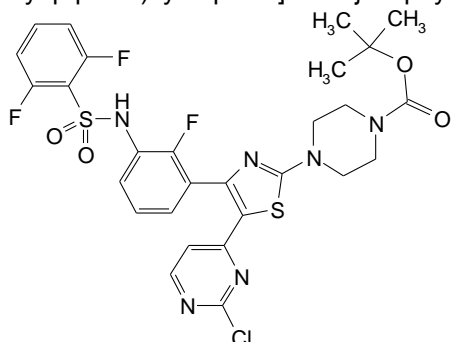
Етап E: N-(3-{5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1-піперазиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

Розчин N-(3-{5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1-піперазиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,14 г, 0,22 ммол) у NH_4OH (2,5 мл, 65 ммол) герметизували у мікрохвильовому реакторі та опромінювали при 140 °C протягом 12 хвил. РХ-МС-аналіз свідчив про повне перетворення у продукт. Реакційну суміш переносили у круглодонну колбу з ДХМ та MeOH. Утворювався осад, леткі матеріали у вакуумі видаляли та осад збирали вакуумним фільтруванням. Блідо-жовтий твердий матеріал сушили у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (0,14 г, 100 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,76 (br. s., 1 H), 7,84 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,46-7,61 (m, 3 H), 7,38-7,46 (m, 1 H), 7,22-7,34 (m, 2 H), 6,59 (br. s., 2 H), 5,64 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 3,60 (br. s., 4 H), 3,26 (br. s., 4 H), 2,92 (s, 3 H). МС (EP+): 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 100: N-(3-{5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1-піперазиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

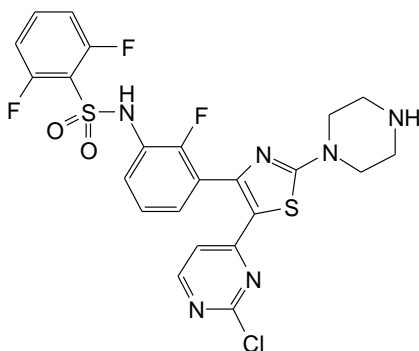


Етап A: 1,1-Диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-{[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперазинкарбоксилат



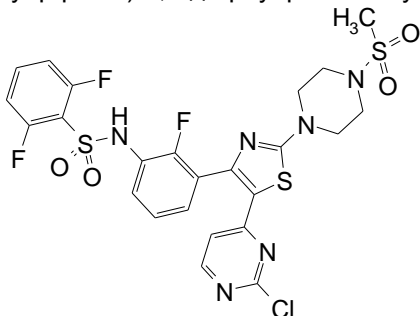
Способом, аналогічним інтермедіату 6, застосовуючи N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (2,00 г, 4,53 ммол), NBS (0,85 г, 4,75 ммол) та 1,1-диметилетил 4-(амінокарбонотіол)-1-піперазинкарбоксилат (2,22 г, 9,05 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу A (1,16 г, 38 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,93 (s, 1 H), 8,30 (d, J=5,49 Гц, 1 H), 7,62-7,76 (m, 1 H), 7,46 (td, J=7,46, 1,28 Гц, 1 H), 7,38 (t, J=6,09 Гц, 1 H), 7,32 (t, J=7,78 Гц, 1 H), 7,25 (t, J=9,11 Гц, 2 H), 6,46 (d, J=5,40 Гц, 1 H), 3,56 (br. s., 4 H), 3,47 (br. s., 4 H), 1,42 (s, 9 H). m/z (EP+): 668 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап B: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піперазиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-{[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперазинкарбоксилат (1,13 г, 1,694 ммол) у ДХМ (20 мл) обробляли ТФОК (20 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш концентрували та залишок розтирали у порошок з ДХМ та гексаном, отримуючи (1,10 г, 95 % виходу) заголовної сполуки з етапу В. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,95 (br. s., 1 H), 9,04 (br. s., 1 H), 8,34 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,63-7,76 (m, 1 H), 7,42-7,49 (m, 1 H), 7,38 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,26 (t, J=9,2 Гц, 2 H), 6,52 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 3,77 (d, J=4,8 Гц, 4 H), 3,27 (br. s., 4 H). m/z (EP+): 568 [M+H] $^+$.

Етап С: N-(3-{5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1-піперазиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

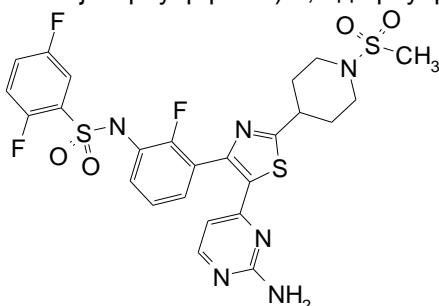


N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піперазиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,50 г, 0,734 ммол) у ДХМ (10 мл) обробляли метансульфонілхлоридом (0,074 мл, 0,954 ммол) та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Силікагель додавали та концентрували. Залишок хроматографували на колонці з сумішшю ЕОАс/ДХМ, отримуючи заголовну сполуку з етапу С (0,38 г, 96 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,93 (s, 1 H), 8,32 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,64-7,74 (m, 1 H), 7,42-7,50 (m, 1 H), 7,39 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 7,25 (t, J=9,1 Гц, 2 H), 6,49 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 3,63-3,76 (m, 4 H), 3,27 (t, J=4,7 Гц, 4 H), 2,93 (s, 3 H). m/z (EP+): 646 [M+H] $^+$.

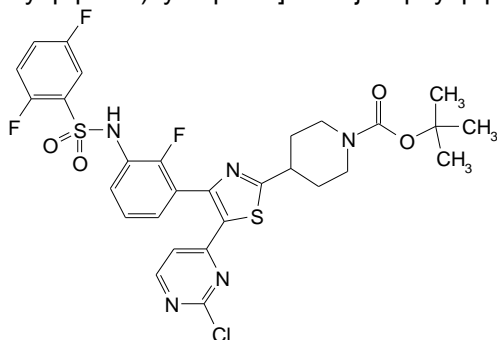
Етап D: N-(3-{5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1-піперазиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним прикладу 51, Етап В, застосовуючи N-(3-{5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1-піперазиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,140 г, 0,217 ммол) та 7М аміак у MeOH (25 мл) отримували заголовну сполуку (0,041 г, 30 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,88 (br. s., 1 H), 7,84 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,63-7,73 (m, 1 H), 7,37-7,48 (m, 1 H), 7,17-7,34 (m, 4 H), 6,58 (br. s., 2 H), 5,65 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 3,60 (br. s., 4 H), 3,26 (br. s., 4 H), 2,92 (s, 3 H). m/z (EP+): 626 [M+H] $^+$.

Приклад 101: N-(3-{5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

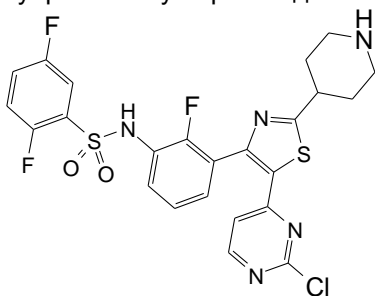


Етап А: 1,1-Диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-((2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно)-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат



Способом, аналогічним інтермедіату 6, застосовуючи N-(3-(2-(2-хлорпіримідин-4-іл)ацетил)-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (4,80 г, 10,86 ммол) та 1,1-диметилетил 4-(амінокарбонотіол)-1-піперидинкарбоксилат (3,19 г, 13,04 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (4,31 г, 60 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,78 (s, 1 H), 8,57 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,36-7,68 (m, 5 H), 7,32 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 6,90 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 4,01 (d, J=11,4 Гц, 2 H), 3,20-3,34 (m, 1 H), 2,92 (d, J=12,6 Гц, 2 H), 2,07 (d, J=11,3 Гц, 2 H), 1,52-1,70 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H). m/z (EP+): 667 [M+H] $^{+}$.

Етап В: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

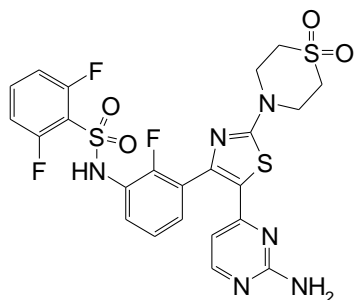


Способом, аналогічним прикладу 100, Етап В, застосовуючи 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-((2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно)-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат (2,00 г, 3,00 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу В (1,80 г, 88 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,81 (s, 1 H), 8,86 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 8,48-8,66 (m, 2 H), 7,38-7,65 (m, 5 H), 7,33 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 3,32-3,54 (m, 2 H), 2,97-3,15 (m, 2 H), 2,26 (d, J=12,2 Гц, 2 H), 1,80-1,97 (m, 2 H). m/z (EP+): 567 [M+H] $^{+}$.

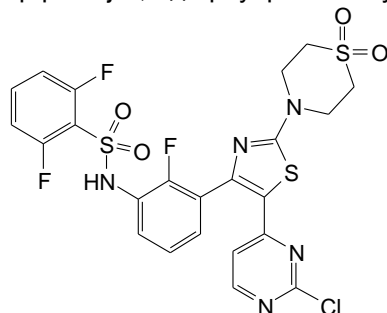
Етап С: N-(3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

До N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамиду (0,30 г, 0,441 ммол) у ДХМ (5 мл) додавали метансульфонілхлорид (0,038 мл, 0,485 ммол) при кімнатній температурі та перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували з силікагелем та хроматографували, отримуючи сульфонамід (0,17 г, 0,261 ммол), що обробляли NH_4OH (6 мл, 154 ммол) та опромінювали мікрохвилями при 130 °C протягом 30 хвил. Реакційну суміш концентрували з силікагелем та хроматографували на колонці, отримуючи заголовну сполуку (0,12 г, 71 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 10,77 (s, 1 H), 7,99 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,20-7,62 (m, 6 H), 6,78 (s, 2 H), 5,85 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 3,63 (d, J=12,1 Гц, 2 H), 3,10-3,23 (m, 1 H), 2,84-2,96 (m, 5 H), 2,18 (d, J=11,1 Гц, 2 H), 1,66-1,82 (m, 2 H). m/z (EP+): 625 [M+H] $^{+}$.

Приклад 102: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

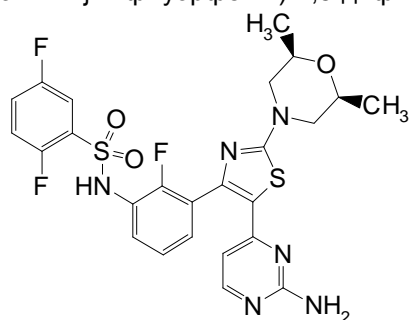


5 Способом, аналогічним інтермедіату 6, застосовуючи N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (1,5 г, 3,40 ммол), NBS (0,60 г, 3,40 ммол) та 4-тіоморфолінкарботіоамід 1,1-діоксид (0,80 г, 4,12 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (1,88 г, 90 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,94 (br. s., 1 H), 8,34 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,59-7,78 (m, 1 H), 7,37-7,52 (m, 2 H), 7,32 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,25 (t, J=9,1 Гц, 2 H), 6,55 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 4,04 (br. s., 4 H), 3,32 (br. s., 4 H). m/z (EP+): 617 [M+H] $^{+}$.

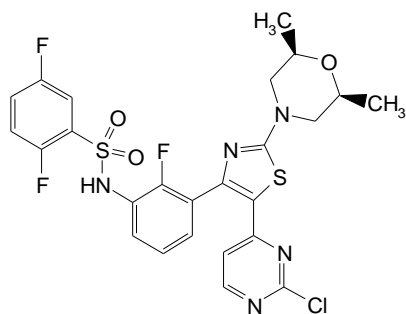
10 Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

15 Способом, аналогічним прикладу 51, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,30 г, 0,487 ммол) та 7 М аміак (20 мл) отримували заголовну сполуку (0,11 г, 38 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,88 (br. s., 1 H), 7,85 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,63-7,75 (m, 1 H), 7,42 (td, J=7,5, 1,7 Гц, 1 H), 7,19-7,36 (m, 4 H), 6,60 (br. s., 2 H), 5,68 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 3,97 (br. s., 4 H), 3,29 (br. s., 4 H). m/z (EP+): 597 [M+H] $^{+}$.

20 Приклад 103: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-[(2R, 6S)-2,6-диметил-4-морфолініл]-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-[(2R, 6S)-2,6-диметил-4-морфолініл]-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

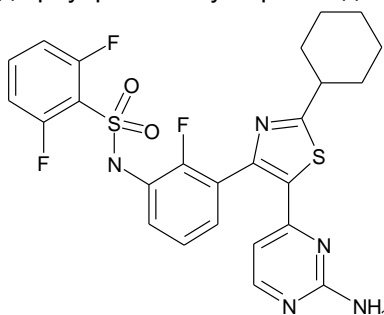


До N-(3-(2-(2-хлорпіримідин-4-іл)ацетил)-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (1,5 г, 3,40 ммол) додавали DMA (10 мл) та NBS (0,61 г, 3427 ммол). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвил, додавали (2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолінкарботіоамід (0,800 г, 4,59 ммол) та перемішували протягом ще 2 год. Воду додавали та твердий матеріал збирали фільтруванням та сушили протягом 2 діб, отримуючи заголовну сполуку з етапу А (1,80 г, 89 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,80 (s, 1 H), 8,31 (d, $J=5,4$ Гц, 1 H), 7,49-7,63 (m, 3 H), 7,45 (t, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,39 (t, $J=6,4$ Гц, 1 H), 7,31 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 6,46 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 3,88 (d, $J=11,4$ Гц, 1 H), 3,66 (br. s., 1 H), 2,94 (s, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 1,14 (d, $J=6,0$ Гц, 6 H). m/z (EP+): 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

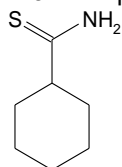
Етап В: N-(3-{5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолініл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

У герметичній посудині розміщали N-(3-{5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолініл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,30 г, 0,503 ммол) та NH_4OH (3 мл, 77 ммол) та додавали 1,4-діоксан (3 мл). Посудину герметизували та нагрівали при 100 °C протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджували, концентрували з силікагелем та залишок хроматографували на колонці, отримуючи заголовну сполуку (0,22 г, 75 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,77 (br. s., 1 H), 7,82 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,46-7,65 (m, 3 H), 7,37-7,46 (m, 1 H), 7,27 (t, $J=6,7$ Гц, 2 H), 6,54 (br. s., 2 H), 5,62 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 3,77 (d, $J=12,2$ Гц, 2 H), 3,60-3,73 (m, 2 H), 2,73 (t, $J=11,6$ Гц, 2 H), 1,14 (d, $J=6,0$ Гц, 6 H). m/z (EP+): 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 104: N-(3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-циклогексил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

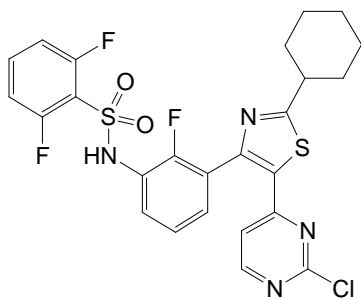


Етап А: Циклогексанкарботіоамід



Циклогексанкарбоксамід (1 г, 7,86 ммол) та реагент Лоуссона (2 г, 4,94 ммол) у ТГФ (50 мл) нагрівали при 70 °C протягом 3 год. Силікагель додавали та леткі матеріали видаляли під зменшеним тиском. Залишок хроматографували на колонці з сумішшю EtOAc/ДХМ, отримуючи циклогексанкарботіоамід (0,557 г, 49 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 7,67 (br. s., 1 H), 6,91 (br. s., 1 H), 2,56 (tt, $J=11,8$, 3,3 Гц, 1 H), 1,90-2,02 (m, 2 H), 1,78-1,90 (m, 2 H), 1,71 (d, $J=12,0$ Гц, 1 H), 1,51 (qd, $J=12,3$, 2,8 Гц, 2 H), 1,16-1,40 (m, 3 H), e/z (EP+): 144 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-(3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-циклогексил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

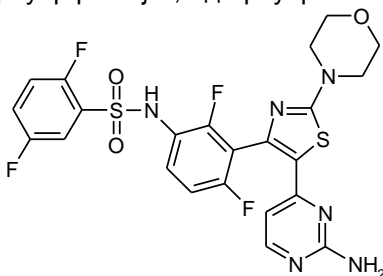


Способом, аналогічним інтермедіату 6, застосовуючи N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,45 г, 1,019 ммол) та циклогексанкарботіоамід (0,18 мг, 1,23 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу В (0,38 г, 66 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,92 (s, 1 H), 8,54 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,61-7,75 (m, 1 H), 7,39-7,50 (m, 2 H), 7,32 (t, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,24 (t, $J=9,1$ Гц, 2 H), 6,86 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 2,96-3,12 (m, 1 H), 2,09 (d, $J=10,6$ Гц, 2 H), 1,78 (dd, $J=9,7, 3,2$ Гц, 2 H), 1,68 (d, $J=12,5$ Гц, 1 H), 1,47-1,61 (m, 2 H), 1,33-1,45 (m, 2 H), 1,21-1,32 (m, 1 H). m/z (EP+): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

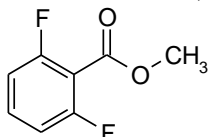
Етап С: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-циклогексил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним прикладу 21, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-циклогексил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,10 г, 0,177 ммол) та NH_4OH (3 мл) отримували заголовну сполуку (0,055 г, 57 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,88 (br. s., 1 H), 7,97 (br. s., 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,09-7,57 (m, 5 H), 6,75 (br. s., 2 H), 5,84 (br. s., 1 H), 2,98 (d, $J=0,5$ Гц, 1 H), 2,06 (br. s., 2 H), 1,59-1,91 (m, 3 H), 1,06-1,59 (m, 5 H). m/z (EP+): 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 105: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

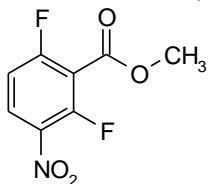


Етап А: Метил 2,6-дифлуорбензоат



До суспензії карбонової кислоти (50 г, 316 ммол) у MeOH (800 мл) додавали TsOH (6 г, 10 %), суміш нагрівали при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. ТШХ показує завершення реакції. Розчинник видаляли під зменшеним тиском. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали насиченим NaHCO_3 та розсолем послідовно. Органічний шар відокремлювали, сушили безводним натрію сульфатом та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи метил 2,6-дифлуорбензоат (41 г, 75,9 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 7,37-7,46 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

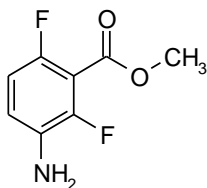
Етап В: Метил 2,6-дифлуор-3-нітробензоат



Димильну нітратну кислоту (11 г, 174 ммол) додавали до розчину метил 2,6-дифлуорбензоату (25 г, 145 ммол) у концентрованій сульфатній кислоті (50 мл) при 0 °C, та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил при 0 °C. Реакційну суміш виливали у лід/воду.

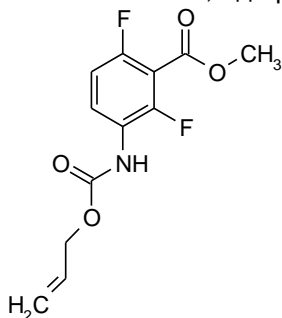
Осад відфільтровували висмоктуванням, отримуючи потрібний продукт з етапу В (25,1 г, 80,6 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,13-8,20 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 3,93 (s, 3H).

Етап С: Метил 3-аміно-2,6-дифлуорбензоат



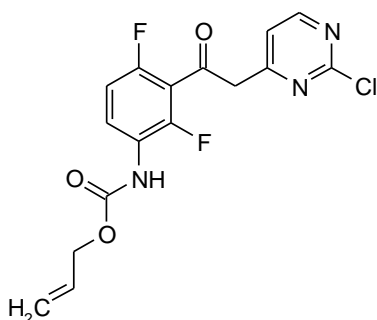
5 До розчину метил 2,6-дифлуор-3-нітробензоату (25 г, 115 ммол) у MeOH (150 мл) додавали 5 % паладій на вугіллі (2,5 г). Суміш перемішували під воднем (50 фунт/кв.дюйм/25 °C) протягом 12 год. Каталізатор фільтрували, та фільтрат концентрували під зменшеним тиском до сухого стану, отримуючи продукт з етапу С (20 г, 93,0 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 6,95-7,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H)

10 Етап D: Метил 2,6-дифлуор-3-[(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно}бензоат



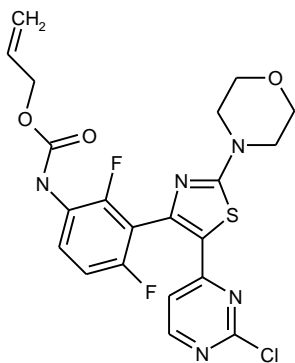
15 До розчину метил 3-аміно-2,6-дифлуорбензоату (75 г, 401 ммол) у ТГФ (300 мл), додавали насичений NaHCO_3 (1400 мл). Тоді додавали краплями 2-пропен-1-ілхлоридокарбонат (67,0 г, 561 ммол) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин екстрагували EtOAc (500 мл \times 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку з етапу D (92,5 г, 85,6 % виходу), що застосовували на наступному етапі безпосередньо. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 8,05-8,20 (br, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 5,86-6,01 (m, 1H), 5,21-5,40 (m, 2H), 4,54-4,69 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

20 Етап E: 2-Пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2,4-дифлуорфеніл}карбамат



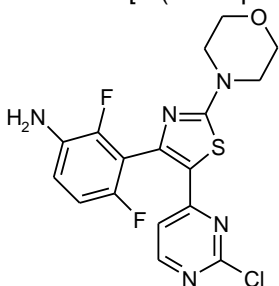
25 Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 11, застосовуючи метил 2,6-дифлуор-3-[(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно}бензоат (80 г, 295 ммол) та 2-хлор-4-метилпіримідин (41,6г, 324 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу E (65 г, 60,2 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,49-9,60 (m, 1H), 8,72-8,77 (m, 0,3 H), 8,58-8,64 (m, 0,6 H), 7,57-7,83 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 1H), 5,89-6,01 (m, 1H), 5,75-5,82 (m, 0,6 H), 5,20-5,40 (m, 2H), 4,55-4,62 (m, 2H), m/z (EP+): 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап F: 2-Пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}карбамат



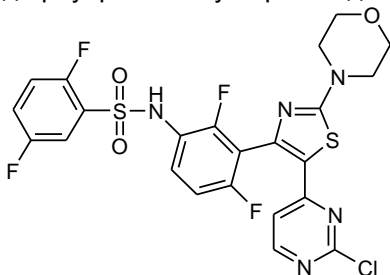
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 6, застосовуючи 2-пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2,4-дифлуорфеніл}карбамат (4,0 г, 10,88 ммол), NBS (2,033 г, 11,42 ммол) та 4-морфолінкарботіоамід (1,749 г, 11,97 ммол) заголовну сполуку з етапу F отримували як жовтий твердий матеріал (5,11 г, 95 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,56 (br. s., 1 H), 8,41-8,51 (m, 1 H), 7,83 (d, $J=5,9$ Гц, 1 H), 7,27 (t, $J=8,7$ Гц, 1 H), 6,76 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 5,88-6,03 (m, 1 H), 5,34 (d, $J=17,2$ Гц, 1 H), 5,22 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=5,1$ Гц, 2 H), 3,70-3,76 (m, 4 H), 3,57 (d, $J=4,4$ Гц, 4 H). МС (ІЕР): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап G: 3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуоранілін



Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 13, застосовуючи 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}карбамат (5,11 г, 10,35 ммол) заголовну сполуку з етапу G отримували як світло-жовтий твердий матеріал (2,71 г 64 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,44 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 6,90-7,00 (m, 2 H), 6,73 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,71-3,76 (m, 4 H), 3,54-3,60 (m, 4 H). МС (ІЕР): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап H: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



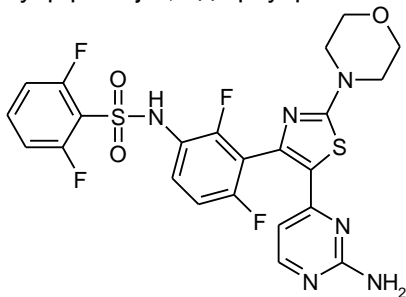
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуоранілін (900 мг, 2,196 ммол) та 2,5-дифлуорбензенсульфонілхлорид (0,355 мл, 2,64 ммол) заголовну сполуку з етапу H отримували як світло-жовтий твердий матеріал (774 мг, 60 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,41 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 7,48-7,57 (m, 4 H), 7,29 (t, $J=8,8$ Гц, 1 H), 6,57 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 3,70-3,74 (m, 4 H), 3,52-3,55 (m, 4 H). МС (ІЕР): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап I: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 21, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,256 ммол) та NH_4OH (2,5 мл, 17,97 ммол) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 30 хв отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (127 мг, 83 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,74 (br.

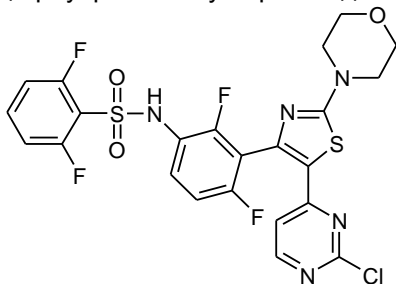
s., 1 H), 7,90 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,46-7,58 (m, 4 H), 7,25 (t, J=8,8 Гц, 1 H), 6,62 (br. s., 2 H), 5,61 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 3,69-3,74 (m, 4 H), 3,42-3,47 (m, 4 H). МС (ІЕР): 566 [M+H]⁺.

Приклад 106: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



5

Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

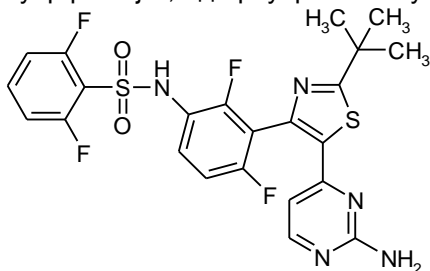


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедиату 14, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуоранілін (900 мг, 2,196 ммол) та 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлорид (0,357 мл, 2,64 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А як світло-жовтий твердий матеріал (857 мг, 66 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 10,89 (s, 1 H), 8,40 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,64-7,72 (m, 1 H), 7,49-7,56 (m, 1 H), 7,21-7,32 (m, 3 H), 6,55 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,70-3,74 (m, 4 H), 3,52-3,55 (m, 4 H). МС (ІЕР): 585 [M+H]⁺.

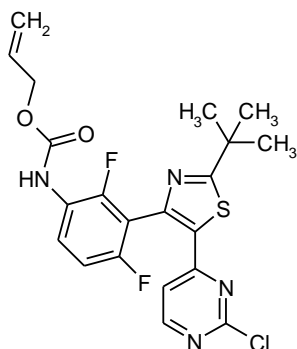
Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 21, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,256 ммол) та NH₄OH (2,5 мл, 17,97 ммол) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130 °С протягом 15 хвил отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (124 мг, 81 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 10,85 (br. s., 1 H), 7,90 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,60-7,74 (m, 1 H), 7,49 (td, J=8,7, 6,1 Гц, 1 H), 7,16-7,34 (m, 3 H), 6,62 (s, 2 H), 5,63 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,67-3,74 (m, 4 H), 3,40-3,48 (m, 4 H). МС (ІЕР): 566 [M+H]⁺.

Приклад 107: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

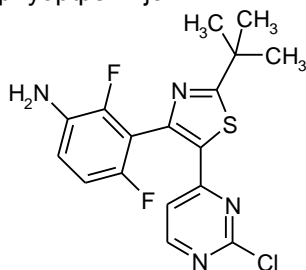


Етап А: 2-Пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}карбамат



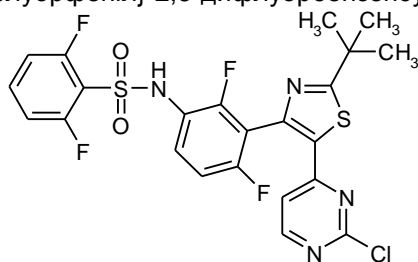
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 6, застосовуючи 2-пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2,4-дифлуорфеніл}карбамат (10 г, 27,2 ммол) NBS (5,08 г, 28,6 ммол) та 2,2-диметилпропантіоамід (3,51 г, 29,9 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу А (2,15 г, 17 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 9,55 (br. s., 1 H), 8,67 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,83 (d, $J=6,0$ Гц, 1 H), 7,27 (t, $J=8,9$ Гц, 1 H), 7,16 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 5,89-6,01 (m, 1 H), 5,34 (d, $J=17,2$ Гц, 1 H), 5,22 (d, $J=10,4$ Гц, 1 H), 4,60 (d, $J=5,3$ Гц, 2 H), 1,45 (s, 9 H); МС (ІЕР): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: {3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}амін



Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 13, застосовуючи 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}карбамат (2,962 г, 6,37 ммол) (з композитної партії, як описано вище) отримували заголовну сполуку з етапу В (1,96 г, 81 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,67 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,09 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 6,88-7,02 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 1,45 (s, 9 H); МС (ІЕР): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап С: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

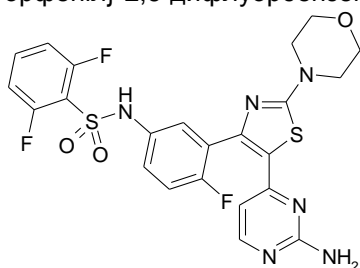


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}амін (500 мг, 1,313 ммол) та 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлорид (0,214 мл, 1,575 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу С як світло-жовтий твердий матеріал (653 мг, 89 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 10,88 (s, 1 H), 8,63 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,63-7,74 (m, 1 H), 7,52 (td, $J=8,7, 6,0$ Гц, 1 H), 7,17-7,35 (m, 3 H), 6,99 (d, $J=5,3$ Гц, 1 H), 1,42 (s, 9 H). МС (ІЕР): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

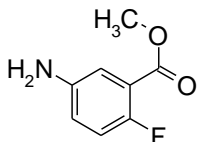
Етап D: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 21, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,269 ммол) та NH_4OH (2,5 мл, 17,97 ммол) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130 $^{\circ}\text{C}$ протягом 15 хв отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (135 мг, 89 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 10,86 (s, 1 H), 8,05 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,62-7,73 (m, 1 H), 7,44-7,59 (m, 1 H), 7,17-7,34 (m, 3 H), 6,79 (br. s., 2 H), 5,83 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 1,39 (s, 9 H). МС (ІЕР): 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 108: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: Метил 5-аміно-2-флуорбензоат

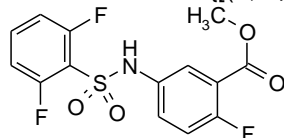


5

До розчину 5-аміно-2-флуорбензойної кислоти (89,6 г, 577 ммол) у MeOH (1000 мл) додавали сульфур дихлорид (82,4 г, 692 ммол) краплями при 0 °С. Тоді суміш нагрівали при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли. Залишок розбавляли EtOAc (1 л). Тоді рН доводили до приблизно 9 поступовим додаванням насиченого NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували EtOAc (500 л × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку з етапу А (79,8 г, 81,8 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,51-3,70 (br, 2H).

10

Етап В: Метил 5-[[2,6-дифлуорфеніл]сульфоніл]аміно}-2-флуорбензоат

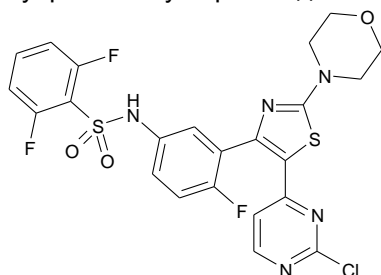


15

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 5, Етап А, застосовуючи метил 5-аміно-2-флуорбензоат (10 г, 59,2 ммол) та 2, 6-дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (13,2 г, 62,2 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу В (21 г, 100 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 7,58-7,60 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,10-7,15 (br, 1H), 6,89-6,97 (m, 2H), 6,97-7,06 (m, 1H), 3,85 (s, 3H).

20

Етап С: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



25

До розчину метил 5-[[2,6-дифлуорфеніл]сульфоніл]аміно}-2-флуорбензоату (21 г, 60,8 ммол) у сухому ТГФ (250 мл) при -10 °С, додавали краплями LiHMDS (1M у ТГФ, 213 ммол, 213 мл) та розчин перемішували протягом 1 год. при 0 °С. Розчин піримідин хлориду (9,3 г, 73 ммол) у ТГФ (50 мл) тоді додавали краплями до розчину естеру та основи при 0 °С протягом 20 хвил. Розчин перемішували 1 год. при кімнатній температурі. ТШХ показала, що реакція була завершеною. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного NH₄Cl (200 мл) при 0 °С. Реакційну суміш екстрагували EtOAc(100 мл × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсолем, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали вимиванням колонки на силікагелі, промиваючи ДХМ. Цей розчин концентрували, отримуючи твердий матеріал. Оранжевий твердий матеріал розтирали у порошок з невеликою кількістю EtOAc та фільтрували, промиваючи діетил-етером, отримуючи N-(3-(2-(2-хлорпіримідин-4-іл)ацетил)-4-

30

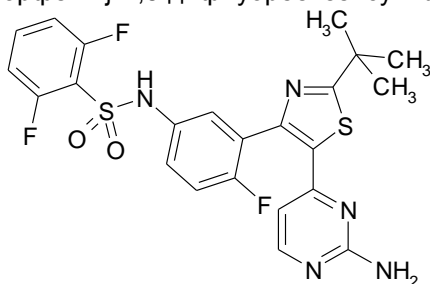
35

флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (13 г, 50,5 %). N-(3-(2-(2-хлорпіримідин-4-іл)ацетил)-4-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (13 г) розбавляли DMA (150 мл), додавали NBS (5,5 г, 30,7 ммол) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Тоді додавали при 0 °C 2-метилпропантіоамід (4,8 г, 33,8 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc (500 мл × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на силікагелі (ДХМ:петролейний етер 2:1), отримуючи заголовну сполуку з етапу С (7,5 г, 22 % виходу для 2 етапів). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 8,11 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,40-7,48 (br, 1H), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 1H), 6,92-7,04 (m, 2H), 6,51 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,80-3,88 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 4H), m/z (EP+): 468 [M+H]⁺.

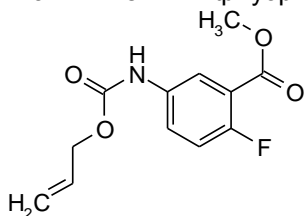
Етап D: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 21, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,264 ммол) та NH₄OH (3 мл) нагріваючи при 120 °C у мікрохвильовому реакторі протягом 15 хвил, отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (67 мг, 0,122 ммол, 46,2 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 10,99 (s, 1 H), 7,78 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,59-7,75 (m, 1 H), 7,18-7,30 (m, 4 H), 7,15 (d, J=5,8 Гц, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 5,59 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 3,64-3,77 (m, 4 H), 3,40-3,47 (m, 4 H). m/z (EP+): 549 [M+H]⁺.

Приклад 109: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

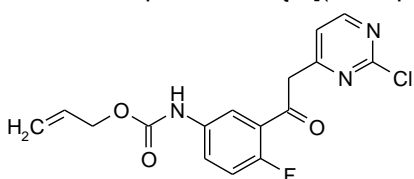


Етап А: Метил 2-флуор-5-[[[(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно}бензоат



До розчину метил 5-аміно-2-флуорбензоату (67 г, 396 ммол) у ТГФ (400 мл), додавали насичений NaHCO₃ (1200 мл). Тоді 2-пропен-1-ілхлоридокарбонат (57 г, 476 ммол) додавали краплями при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин екстрагували EtOAc (500 мл × 3). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку з етапу А (102 г, 100 % виходу), що застосовували на наступному етапі безпосередньо. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 7,75-7,78 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 6,67-6,70 (m, 5,83-5,97), 5,83-5,97 (m, 1H), 5,17-7,35 (m, 2H), 4,60-4,65 (m, 2H), 3,85 (s, 1H).

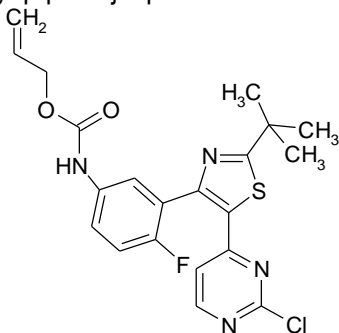
Етап В: 2-Пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-4-флуорфеніл}карбамат



Застосовуючи багато повторень способу, аналогічного способу, описаному для інтермедіату 11, застосовуючи метил 2-флуор-5-[[[(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно}бензоат (104 г, 411 ммол) та 2-хлор-4-метилпіримідин (59 г, 493 ммол), отримували заголовну сполуку з етапу В

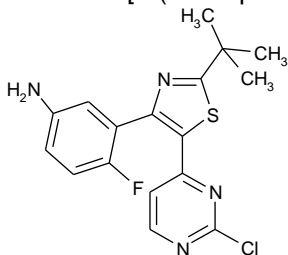
(100 г, 69,9 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мл $^{-1}$ 13,67-13,75 (br, 1H), 8,50-8,53 (m, 0,3 H), 8,31-8,38 (m, 1H), 7,50-7,82 (m, 2,6 H), 6,56-7,20 (m, 3,5H), 6,20-6,25 (m, 1H), 5,82-6,01 (1,3 H), 5,20-5,40 (m, 2,6 H), 4,50-4,61 (m, 2,6H), 4,31-4,41 (m, 0,9 H).

Етап С: 2-Пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}карбамат



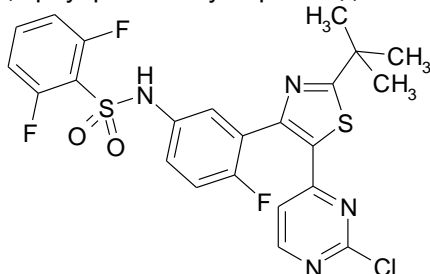
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 6, застосовуючи 2-пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-4-флуорфеніл}карбамат (20 г, 57,3 ммол), NBS (10,2 г, 57,3 ммол) та 2-метилпропантіоамід (7,4 г, 63 ммол) отримували заголовну сполуку з етапу С (11 г, 44,9 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 9,90-9,98 (br, 1H), 8,61 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,10 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,90-6,05 (m, 1H), 5,20-5,40 (m, 2H), 4,58-4,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Етап D: 3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуоранілін



До розчину 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}карбамату (11 г, 24,6 ммол) у ДХМ (200 мл), додавали НОАс (3,6 г, 59,2 ммол), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (345 мг, 0,5 ммол). Тоді три-н-бутилстанум гідрид (8,6 г, 29,6 ммол) додавали краплями до суміші при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого NaHCO_3 (100 мл) повільно. Два шари відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ (100 мл \times 2). Комбіновані органічні шари промивали послідовно водою та розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском та промивали петролейним етером (200 мл), отримуючи сирий продукт, 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуоранілін (7,62 г, 85,3 % виходу), 7,4 г, що застосовували безпосередньо на наступному етапі.

Етап Е: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



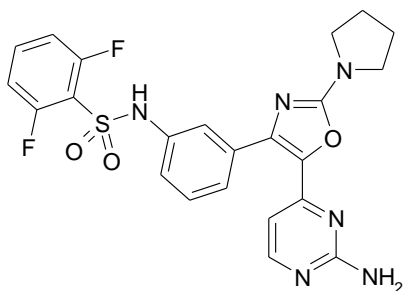
До розчину 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуораніліну (7,4 г, 20,4 ммол) у ДХМ (200 мл) додавали піридин (4,85 г, 61,3 ммол) та охолоджували до 0 °С. 2,6-Дифлуорбензен-1-сульфонілхлорид (4,76 г, 22,5 ммол) у ДХМ (10 мл) додавали краплями до суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тоді реакційну суміш промивали водою (200 мл), та екстрагували ДХМ (2 \times 100 мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією на колонці на

силікагелі (:петролейний етер:EtOAc 5:1), отримуючи заголовну сполуку з етапу Е (2,3 г, 7,2 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,56 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,62-7,75 (m, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H), 6,92 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 1,40 (s, 9H). m/z (EP+): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

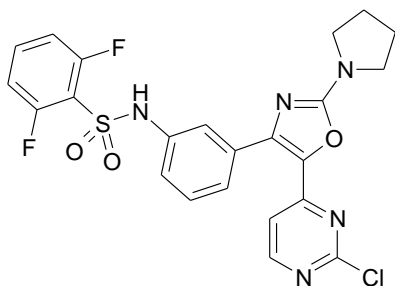
Етап F: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 21, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-4-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,278 ммол) та NH_4OH (3 мл) нагріваючи у мікрохвильовому реакторі при 120 °C протягом 20 хвил отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (135 мг, 0,260 ммол, 93 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 11,01 (br. s., 1 H), 7,93 (d, $J=5,1$ Гц, 1 H), 7,54-7,76 (m, 1 H), 7,10-7,30 (m, 5 H), 6,71 (s, 2 H), 5,81 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 1,36 (s, 9 H). m/z (EP+): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 110: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1-піролідиніл)-1,3-оксазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап A: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піролідиніл)-1,3-оксазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

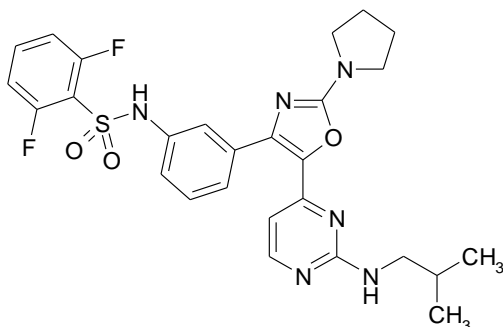


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 6, застосовуючи N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (2,0 г, 4,72 ммол, NBS (0,924 г, 5,19 ммол) та 1-піролідінкарбоксамід (1,077 г, 9,44 ммол) нагріваючи до 90 °C протягом 24 год. отримували заголовну сполуку з етапу А як оранжевий твердий матеріал (0,980 г). MS-IEP m/z 518 (M+H).

Етап B: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1-піролідиніл)-1,3-оксазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

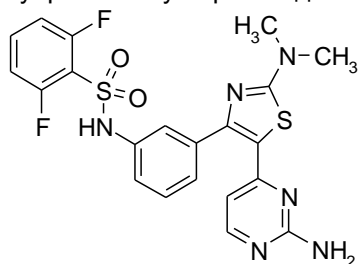
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 21, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піролідиніл)-1,3-оксазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,100 г, 0,193 ммол) та NH_4OH (2 мл) нагріваючи у мікрохвильовому реакторі при 120 °C протягом 10 хвил отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (0,010 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,92 (s, 1 H), 8,14 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 7,86-8,02 (m, 2 H), 7,59-7,70 (m, 1 H), 7,31 (t, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,10-7,26 (m, 3 H), 6,50-6,60 (m, 3 H), 3,50 (t, $J=6,4$ Гц, 4 H), 1,88-1,99 (m, 4 H). MS-IEP m/z 499 (M+H).

Приклад 111: 2,6-Дифлуор-N-{3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(1-піролідиніл)-1,3-оксазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

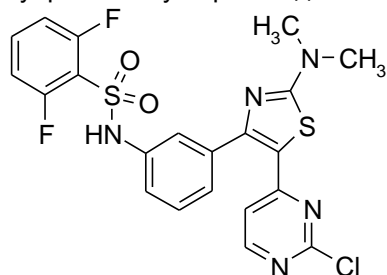


До 8 мл склянки N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1-піролідиніл)-1,3-оксазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,100 г, 0,193 ммол) переносили в ізобутиламін (2 мл), отримуючи жовтий розчин. Склянку накривали та нагрівали до 45 °С протягом 2 год. Розчинник видаляли та залишок очищали за допомогою кислотної ВЕРХ Gilson (градієнт 10-90 %, Ацетонітрил/Н₂О + ТФОК; Колонка С18). Потрібні фракції розбавляли EtOAc та промивали насиченим водним NaHCO₃, сушили безводним натрію сульфатом та розчинник видаляли, отримуючи заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (0,074 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,18 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,81 (br. s., 1 H), 7,59-7,73 (m, 2 H), 7,24 (t, J=9,1 Гц, 3 H), 7,14 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 6,97 (t, J=5,7 Гц, 1 H), 6,57 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 3,52 (t, J=6,3 Гц, 4 H), 2,76-2,90 (m, 1 H), 1,92-2,01 (m, 4 H), 0,55-0,94 (m, 6 H). МС-ІЕР m/z 555 (M+H).

Приклад 112: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(диметиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(диметиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



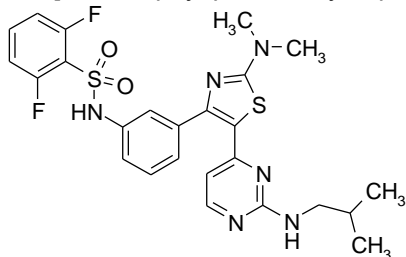
До N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамиду (2,0 г, 4,72 ммол) у 25 мл DMA додавали NBS (0,88 г, 4,95 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. N,N-Диметилтіосечовину (0,6 г, 5,66 ммол) додавали та суміш нагрівали до 40 °С протягом ночі. Суміш виливали у 300 мл льоду/води та сирий продукт збирали фільтруванням. Сирий продукт тоді очищали флеш-хроматографією, отримуючи заголовну сполуку з етапу А (0,6 г, 1,18 ммол, 25 % виходу). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 11,09 (s, 1 H), 8,14 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,68 (s, 2 H), 7,37 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,22 (ddd, J=17,3, 8,5, 8,2 Гц, 5 H), 6,47 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 3,12 (s, 6 H).

Етап В: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(диметиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(диметиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,1 г, 0,2 ммол) переносили у 2 мл 30 % NH₄OH (водн) та нагрівали до 140 °С протягом 20 хвил у мікрохвильовому реакторі. Розчинник видаляли під зменшеним тиском та залишок переносили у EtOAc та промивали 2 мл 0,1 N HCl (водн). Органічний шар сушили безводним натрію сульфатом та випарювали з силікагелем. Очистка флеш-хроматографією (0 до 40 % EtOAc/ДХМ) дала заголовну сполуку (30 мг, 0,061 ммол, 31 % виходу), як жовтий твердий матеріал. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 10,98 (s, 1 H), 7,59-

7,70 (m, 2 H), 7,26-7,35 (m, 1 H), 7,15-7,25 (m, 4 H), 7,09 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 6,48 (s, 2 H), 5,68 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,03 (s, 6 H)). МС (ІЕР): 489 [M+H]⁺.

Приклад 113: N-[3-(2-(Диметиламіно)-5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



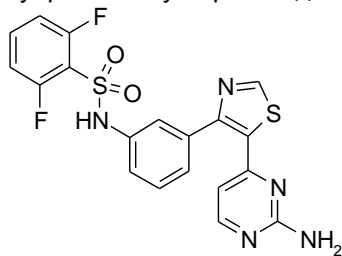
5

N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(диметиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,1 г, 0,2 ммол) переносили у 2 мл ізобутиламіну та нагрівали до 35 °С протягом ночі. Розчинник видаляли під зменшеним тиском та залишок переносили у EtOAc та промивали 2 мл 0,1 N HCl (водн). Органічний шар сушили безводним натрію сульфатом та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (36 мг, 0,066 ммол, 33,6 % виходу), як жовтий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 11,01 (s, 1 H), 7,74 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,67 (ddd, J=14,6, 8,4, 6,1 Гц, 1 H), 7,28-7,35 (m, 1 H), 7,18-7,28 (m, 4 H), 7,12 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,07 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 3,06 (s, 6 H), 3,02 (t, J=6,3 Гц, 2 H), 1,82 (dt, J=13,4, 6,7 Гц, 1 H), 0,86 (d, J=6,8 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 545 [M+H]⁺.

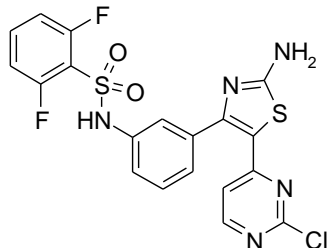
10

15

Приклад 114: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{3-[2-Аміно-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

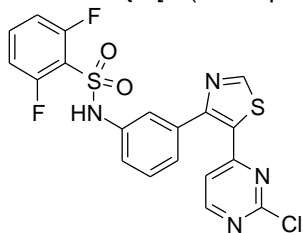


20

До N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-гідроксіетеніл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамиду (2,0 г, 4,72 ммол) у 40 мл DMA додавали NBS (0,88 г, 4,95 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Тіосечовину (0,36 г, 4,72 ммол) додавали та суміш нагрівали до 80 °С протягом 1 год. Суміш виливали у 300 мл льоду/води та продукт збирали фільтруванням. Сирий продукт тоді очищали флеш-хроматографією, отримуючи заголовну сполуку з етапу А (1,61 г, 3,35 ммол, 67,5 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 11,05 (s, 1 H), 8,16 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 7,64-7,75 (m, 1 H), 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,16-7,29 (m, 5 H), 6,52 (d, J=5,6 Гц, 1 H).

25

Етап В: N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



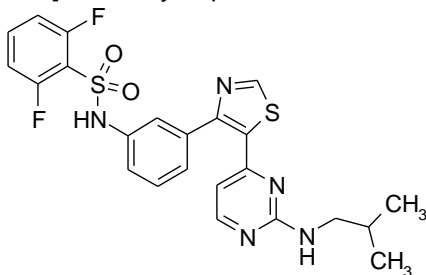
30

До N-{3-[2-аміно-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,8 г, 1,67 ммол) у 10 мл ТГФ додавали т-бутилнітрит (0,4 мл, 4 ммол) через шприц. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Ще т-бутилнітрит (0,2 мл, 2 ммол) додавали та суміш нагрівали до 80 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували, розбавляли 100 мл EtOAc, промивали 20 мл вод, фільтрували та концентрували під вакуумом. Сирий продукт тоді очищали флеш-хроматографією, отримуючи заголовну сполуку з етапу В (0,53 г, 1,14 ммол, 65 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 11,07 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,55 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,40 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,23-7,32 (m, 5 H), 7,03 (d, J=5,3 Гц, 1 H).

Етап С: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

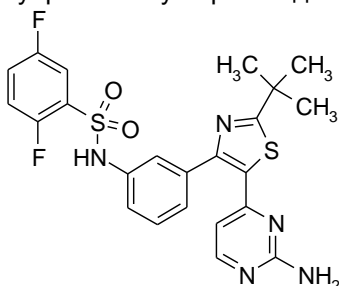
N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,1 г, 0,2 ммол) переносили у 2 мл NH₄OH та нагрівали до 140 °С протягом 20 хвил у мікрохвильовому реакторі. Розчинник видаляли під зменшеним тиском та залишок переносили у EtOAc та промивали 2 мл 0,1 N HCl (водн). Органічний шар сушили безводним натрію сульфатом та випарювали з силікагелем. Очистка ІSCO-хроматографією (0 до 50 % EtOAc у ДХМ) дала заголовну сполуку (62 мг, 0,139 ммол, 64,7 % виходу), як жовтий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 11,00 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 7,94 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,59-7,69 (m, 1 H), 7,32 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,16-7,27 (m, 5 H), 6,78 (s, 2 H), 5,99 (d, J=5,3 Гц, 1 H). МС (ІЕР): 446 [M+H]⁺.

Приклад 115: 2,6-Дифлуор-N-[3-(5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]бензенсульфонамід



N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,1 г, 0,2 ммол) переносили у 2 мл ізобутиламіну та нагрівали до 35 °С протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок переносили у EtOAc та промивали 2 мл 0,1 N HCl (водн). Органічний шар сушили безводним натрію сульфатом та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (65 мг, 0,130 ммол), 60,2 % виходу, як жовтий твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 11,00 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 7,98 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,60-7,69 (m, 1 H), 7,37 (t, J=5,9 Гц, 1 H), 7,31 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,15-7,24 (m, 4 H), 5,93-6,05 (m, 1 H), 2,95-3,06 (m, 2 H), 0,82 (d, J=6,6 Гц, 6 H). МС (ІЕР): 501 [M+H]⁺.

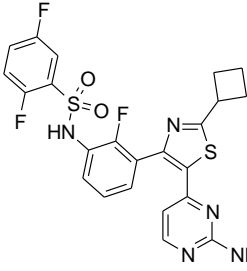
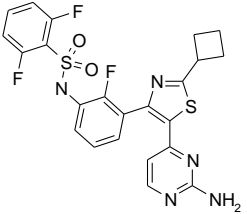
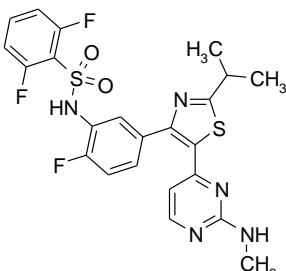
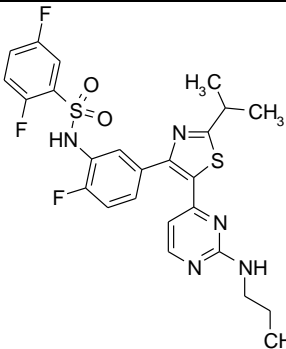
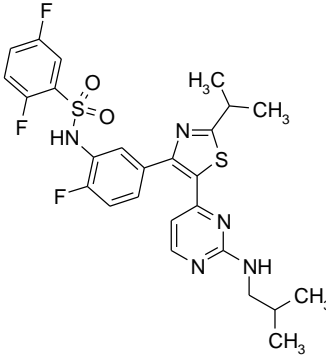
Приклад 116: N-{3-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



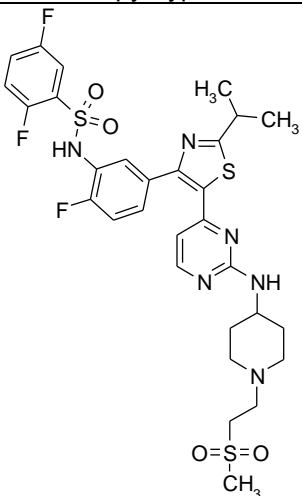
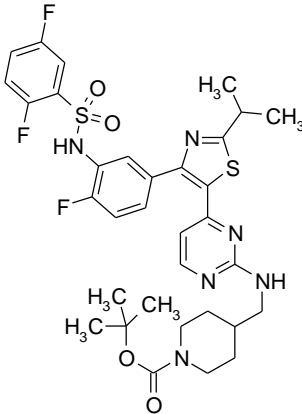
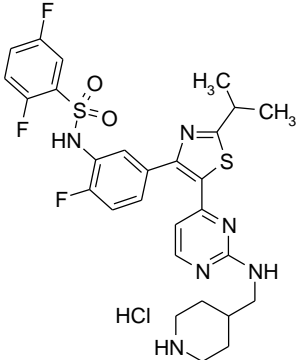
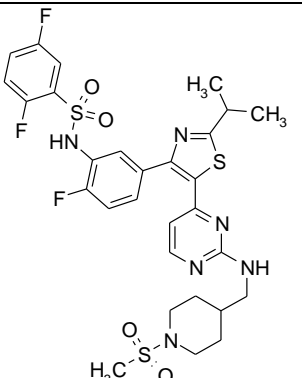
Суспензію N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,288 ммол) та 2М аміаку в ізопропанолі (8,0 мл, 16,0 ммол) нагрівали у герметичній тубі при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш випарювали з силікагелем та хроматографували (10-100 % 1:9 MeOH:EtOAc у ДХМ). Заголовну сполуку отримували як бежевий твердий матеріал (38 мг, 25 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 10,89 (s, 1 H), 7,95 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,41-7,68 (m, 3 H), 7,31 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,17 (d, J=7,9 Гц, 2 H), 6,74 (s, 2 H), 6,01 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 1,38 (s, 9 H). МС (ІЕР): 502,1 [M+H]⁺.

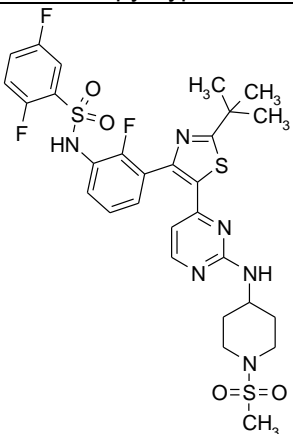
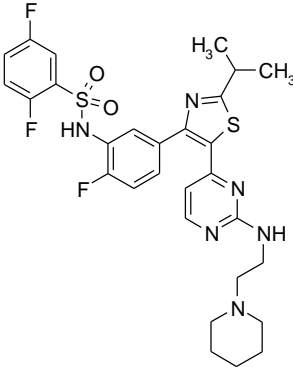
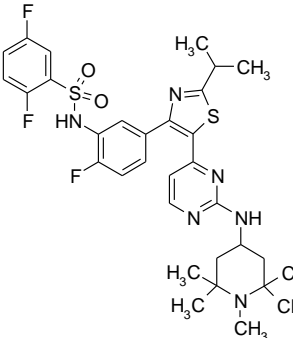
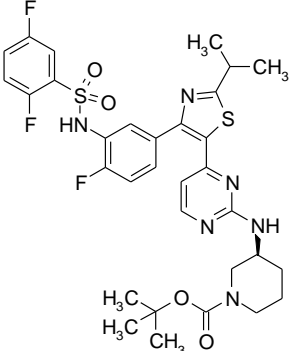
Приклади 117-217

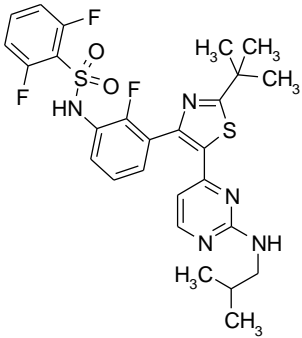
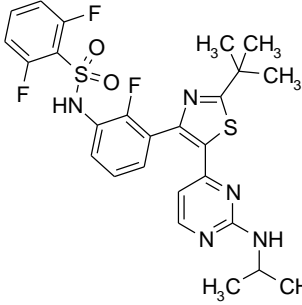
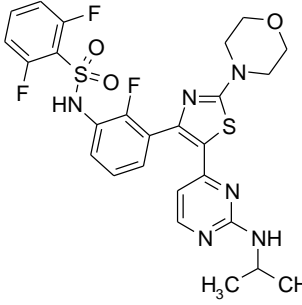
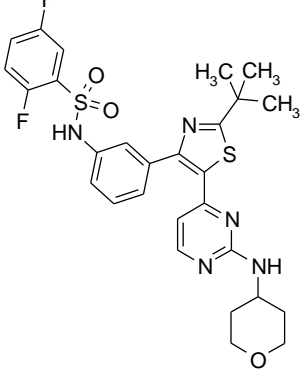
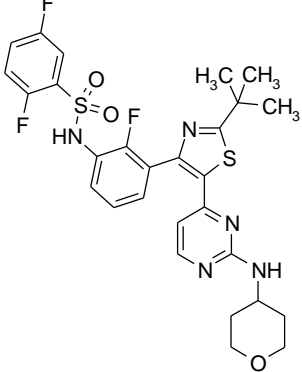
Нижченаведені сполуки отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному вище.

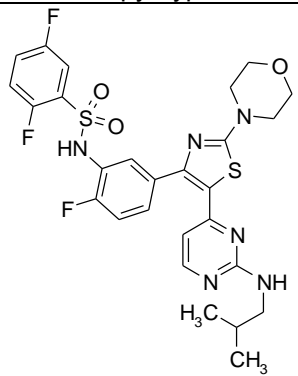
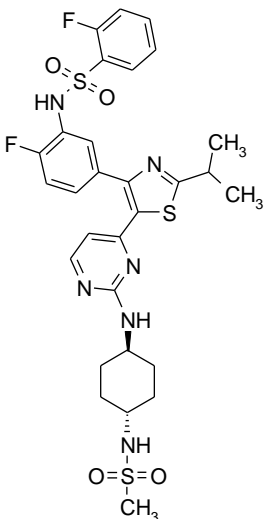
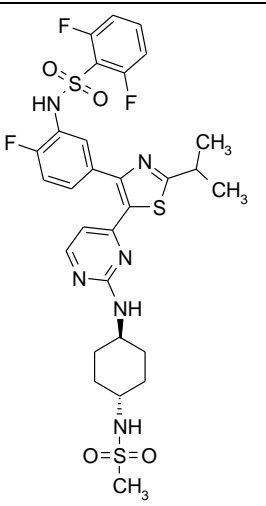
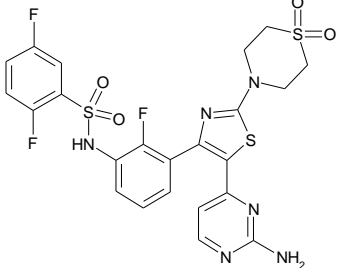
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
117		518 [EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ млн ⁻¹ 7,95 (d, J=5,2 Гц, 1 H) 7,47-7,66 (m, 2 H) 7,04-7,44 (m, 5 H) 6,06 (d, J=5,2 Гц, 1 H) 4,92-5,08 (m, 2 H) 3,82 (квінт, J=8,4 Гц, 1 H) 2,25-2,55 (m, 4 H) 1,87-2,16 (m, 2 H)
118		518 [EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ млн ⁻¹ 7,95 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 7,70 (t, J=7,2 Гц, 1 H) 7,37-7,51 (m, 2 H) 7,27 (t, J=7,1 Гц, 1 H) 7,18 (t, J=8,0 Гц, 1 H) 6,94 (t, J=8,9 Гц, 2 H) 6,09 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 4,99 (br. s., 2 H) 3,82 (квінт, J=8,6 Гц, 1 H) 2,26-2,55 (m, 1 H) 1,86-2,14 (m, 2 H)
119		520 [EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,87 (s, 1 H) 8,04 (d, J=4,4 Гц, 1 H) 7,61-7,74 (m, 1 H) 7,29-7,47 (m, 2 H) 7,10-7,30 (m, 4 H) 6,14 (br. s., 1 H) 3,17-3,28 (m, 1 H) 2,69 (br. s., 3 H) 1,32 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
120		548 [EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,78 (s, 1 H) 8,07 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 7,71 (br. s., 1 H) 7,42-7,62 (m, 3 H) 7,32-7,42 (m, 2 H) 7,25 (t, J=9,2 Гц, 1 H) 6,25 (br. s., 1 H) 3,27 (квінт, J=6,9 Гц, 1 H) 3,16 (br. s., 2 H) 1,38-1,58 (m, 2 H) 1,32 (d, J=7,0 Гц, 6 H) 0,83 (t, J=7,2 Гц, 3 H)
121		562 [EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,78 (s, 1 H) 8,07 (d, J=4,4 Гц, 1 H) 7,76 (br. s., 1 H) 7,42-7,62 (m, 3 H) 7,32-7,42 (m, 2 H) 7,25 (t, J=9,2 Гц, 1 H) 6,26 (br. s., 1 H) 3,27 (квінт, J=6,9 Гц, 1 H) 3,02 (br. s., 2 H) 1,79 (br. s., 1 H) 1,32 (d, J=6,8 Гц, 6 H) 0,83 (d, 6 H)

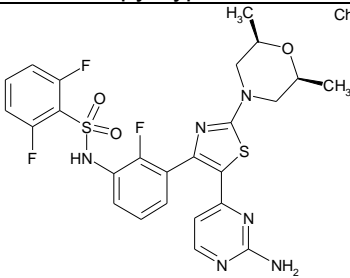
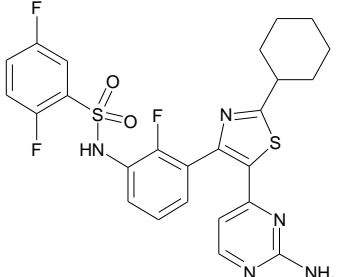
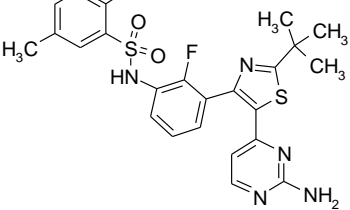
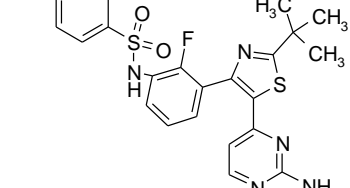
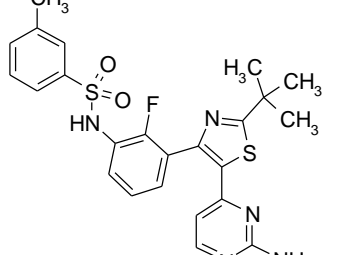
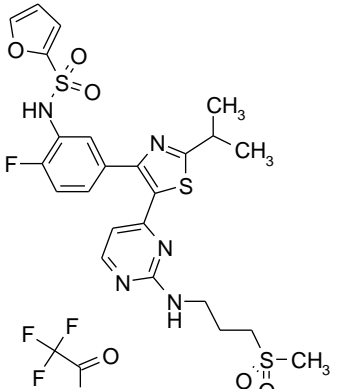
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
122		546 [EP+]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,74 (s, 1 H) 8,08 (d, J=4,8 Гц, 1 H) 7,40-7,62 (m, 5 H) 7,36 (d, J=7,0 Гц, 2 H) 7,23 (t, J=9,6 Гц, 1 H) 6,21 (d, J=4,8 Гц, 1 H) 3,18-3,27 (m, 1 H) 2,62 (br. s., 1 H) 1,32 (d, J=6,8 Гц, 6 H) 0,58 (d, J=5,3 Гц, 2 H) 0,42 (br. s., 2 H)
123		603 [EP+]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,09 (s, 1 H) 7,96 (d, J=4,9 Гц, 2 H) 7,16-7,37 (m, 4H) 6,96 (dd, J=10,1, 9,0 Гц, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 6,17 (br. s., 1 H) 3,04-3,26 (m, 4 H) 2,67 (br. s., 2 H) 2,53 (br. s., 4 H) 1,81-1,99 (m, 2 H) 1,61 (br. s., 2 H) 1,30 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
124		689 [EP+]	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ млн ⁻¹ 8,01 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 7,68 (d, J=7,0 Гц, 1 H) 7,45 (td, J=4,8, 2,7 Гц, 1 H) 7,31 (td, J=5,4, 2,4 Гц, 1 H) 7,10-7,28 (m, 3 H) 7,03 (t, J=9,2 Гц, 1 H) 6,21 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 5,08 (d, J=7,7 Гц, 1 H) 3,83-4,15 (m, 3 H) 3,29 (квінт, J=6,9 Гц, 1 H) 2,84-3,01 (m, 2 H) 2,00 (d, J=10,3 Гц, 2 H) 1,56 (br. s., 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,41 (d, J=7,0 Гц, 6 H)
125		589 [EP+]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,23 (br. s., 1 H) 7,92 (d, J=4,4 Гц, 1 H) 7,34 (d, J=7,1 Гц, 1 H) 7,22-7,30 (m, 1 H) 7,19 (dd, J=8,6, 1,6 Гц, 1 H) 7,11 (t, J=5,8 Гц, 2 H) 6,89 (dd, J=11,1, 8,3 Гц, 1 H) 6,58 (br. s., 1 H) 6,17 (br. s., 1 H) 3,82 (br. s., 1 H) 3,14-3,25 (m, 2 H) 2,92 (dd, J=11,5, 10,8 Гц, 2 H) 1,95 (d, J=11,5 Гц, 2 H) 1,49-1,71 (m, 2 H) 1,30 (d, J=7,0 Гц, 6 H)

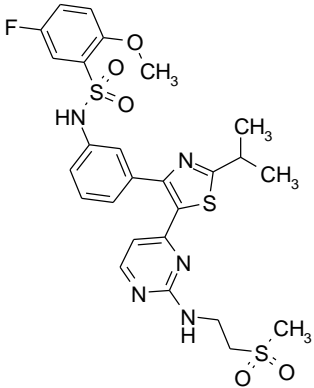
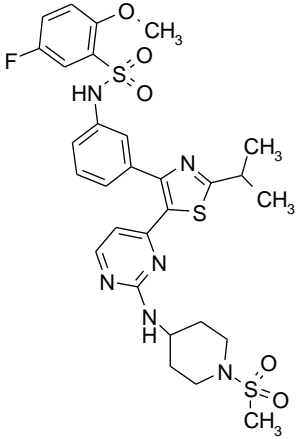
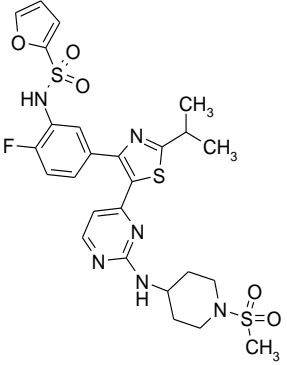
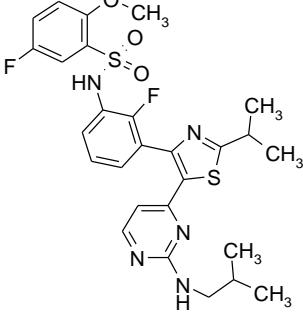
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
126		695 [EP+]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,04 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 7,37-7,63 (m, 4 H) 7,13-7,37 (m, 4 H) 6,05-6,26 (m, 1 H) 3,33 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 3,14-3,25 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 2,62-2,77 (m, 2 H) 2,05 (br. s., 2 H) 1,78 (br. s., 2 H) 1,31 (d, J=6,8 Гц, 6 H) 1,04 (t, J=7,0 Гц, 2 H)
127		703 [EP+]	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ млн ⁻¹ 8,00 (br. s., 1 H) 7,67 (d, J=5,9 Гц, 1 H) 7,46 (t, J=7,5 Гц, 1 H) 7,32 (dd, J=5,2, 3,2 Гц, 1 H) 7,10-7,28 (m, J=9,0, 9,0, 4,8, 4,6 Гц, 1 H) 7,02 (t, J=9,2 Гц, 1 H) 6,20 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 5,35 (br. s., 1 H) 4,11 (br. s., 2 H) 3,24-3,39 (m, 3 H) 2,69 (br. s., 2 H) 1,74 (d, J=10,8 Гц, 3 H) 1,38-1,48 (m, 15 H) 1,05-1,28 (m, 2 H)
128		603 [EP+]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,83 (s, 1 H) 8,11 (d, J=5,2 Гц, 1 H) 7,44-7,68 (m, 4 H) 7,35-7,44 (m, 2 H) 7,31 (dd, J=9,6, 8,8 Гц, 1 H) 3,19-3,36 (m, 2 H) 2,82 (br. s., 3 H) 1,80 (br. s., 3 H) 1,36 (d, J=7,0 Гц, 6 H) 1,24-1,34 (m, 1 H)
129		681 [EP+]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,81 (s, 1 H) 8,10 (d, J=5,0 Гц, 1 H) 7,34-7,68 (m, 6 H) 7,28 (t, J=9,4 Гц, 1 H) 6,85-6,97 (m, 1 H) 3,43-3,63 (m, 2 H) 3,24-3,31 (m, 1 H) 3,03-3,23 (m, 2 H) 2,82 (s, 4 H) 2,63 (t, J=11,8 Гц, 2 H) 1,69 (d, J=12,0 Гц, 2 H) 1,37 (d, J=1,6 Гц, 6 H) 1,03-1,30 (m, 2 H)

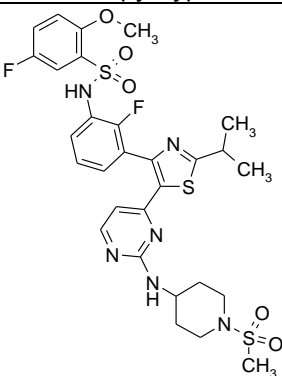
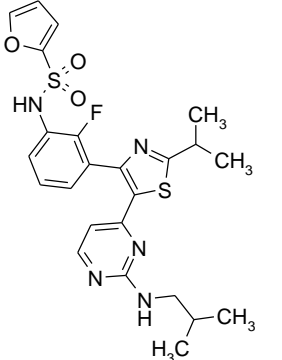
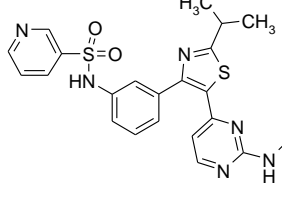
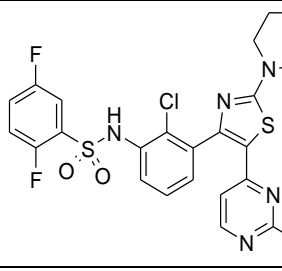
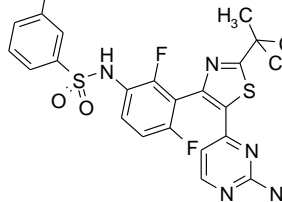
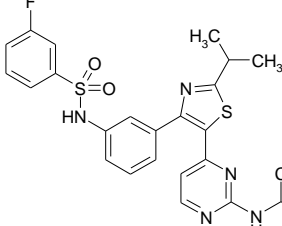
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
130		681 [EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 7,21-7,62 (m, 7 H) 5,69-6,27 (m, 1 H) 3,64-3,98 (m, 1 H) 3,42-3,64 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,59-2,87 (m, 2 H) 1,66-2,04 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,30-1,65 (m, 2 H)
131		617 [EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 7,96 (d, J=4,8 Гц, 1 H) 7,04-7,39 (m, 6 H) 6,97 (t, J=9,4 Гц, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 6,18 (br. s., 1 H) 3,04-3,67 (m, 3 H) 2,52-2,93 (m, 4 H) 2,16-2,39 (m, 2 H) 1,36-1,68 (m, 6 H) 1,30 (d, 6 H)
132		659 [EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 7,85 (br. s., 1 H) 7,17-7,34 (m, 1 H) 7,10 (dd, J=7,1, 4,8 Гц, 2 H) 6,94-7,05 (m, 1 H) 6,88 (dd, J=10,9, 8,7 Гц, 1 H) 6,48-6,64 (m, 1 H) 6,01-6,14 (m, 2 H) 4,02 (br. s., 1 H) 3,01-3,23 (m, 1 H) 2,06-2,21 (m, 5 H) 1,69-1,84 (m, 1 H) 1,65 (dd, J=12,0, 2,8 Гц, 2 H) 1,28 (d, J=6,8 Гц, 4 H) 1,18 (t, J=12,2 Гц, 2 H) 0,96-1,10 (m, 14 H) 0,92 (s, 6 H)
133		689 [EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,75 (s, 1 H) 7,96-8,14 (m, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 7,40-7,61 (m, 2 H) 7,17-7,40 (m, 2 H) 6,16 (br. s., 1 H) 3,33-4,18 (m, 3 H) 2,53-3,16 (m, 2 H) 1,75 (s, 4 H) 1,08-1,42 (m, 17 H)

Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
134		576[EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,82 (s, 1 H) 7,97 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 7,56-7,68 (m, 1 H) 7,38 (t, J=7,0 Гц, 1 H) 7,11-7,33 (m, 5 H) 5,65-6,02 (m, 1 H) 2,72-3,16 (m, 2 H) 1,62-1,92 (m, 1 H) 1,36 (s, 9 H) 0,82 (d, J=6,4 Гц, 6 H)
135		563[EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 7,42-8,64 (m, 5 H) 7,10-7,42 (m, 2 H) 6,84-7,11 (m, 2 H) 6,24 (br. s., 1 H) 4,07 (br. s., 1 H) 3,43 (d, J=6,2 Гц, 1 H) 1,44 (br. s., 9 H) 1,26 (d, J=4,8 Гц, 6 H)
136		591[EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ млн ⁻¹ 8,32 (d, J=7,4 Гц, 1 H) 7,95 (br. s., 1 H) 7,68 (dt, J=10,0, 3,6 Гц, 1 H) 7,54 (dd, J=14,2, 2,4 Гц, 1 H) 7,44 (d, J=7,0 Гц, 1 H) 7,17-7,22 (m, 2 H) 6,91-7,05 (m, 2 H) 5,89 (d, J=6,2 Гц, 1 H) 4,08 (квінт, J=6,6 Гц, 1 H) 3,79 (t, J=4,7 Гц, 5 H) 3,62 (t, J=4,5 Гц, 4 H) 1,27 (d, J=6,4 Гц, 6 H)
137		586[EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,90 (s, 1 H) 8,02 (br. s., 1 H) 7,36-7,67 (m, 4 H) 7,29 (t, J=7,9 Гц, 1 H) 7,05-7,24 (m, 2 H) 5,82-6,41 (m, 1 H) 3,62-3,96 (m, 2 H) 3,09-3,41 (m, 3 H) 1,59-1,85 (m, 2 H) 1,39-1,56 (m, 1 H) 1,37 (s, 9 H)
138		604[EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,74 (s, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 7,29-7,74 (m, 6 H) 7,24 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 5,67-6,36 (m, 1 H) 3,66-3,92 (m, 2 H) 3,10-3,37 (m, 3 H) 1,68 (br. s., 2 H) 1,38-1,54 (m, 2 H) 1,36 (s, 9 H)

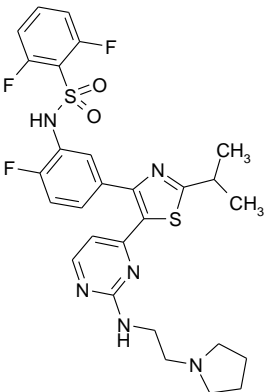
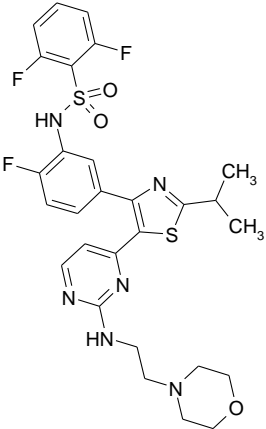
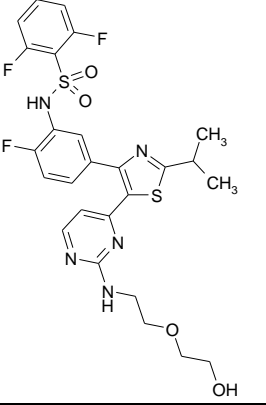
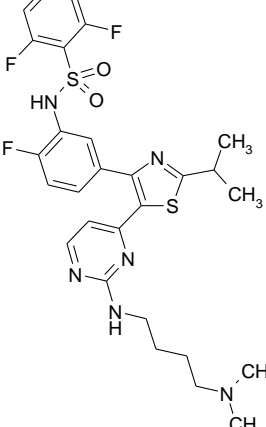
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
139		605[EP ⁺]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,84 (br. s., 1 H) 8,24 (br. s., 1 H) 7,63-8,01 (m, 4 H) 7,43-7,63 (m, 2 H) 7,14-7,43 (m, 2 H) 6,07 (br. s., 1 H) 3,58-3,77 (m, 4 H) 3,39-3,56 (m, 2 H) 2,98-3,19 (m, 1 H) 2,33-2,50 (m, 4 H) 1,71-1,91 (m, 1 H) 0,87 (d, J=6,6 Гц, 6 H)
140		663	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,50 (s, 1 H), 8,11 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,58-7,67 (m, 1 H), 7,47-7,57 (m, 2 H), 7,22-7,42 (m, 3 H), 7,01 (d, J=6,9 Гц, 1 H), 6,11-6,27 (m, 1 H), 3,53-4,01 (m, 4 H), 3,26-3,35 (m, 1 H), 3,09 (dt, J=3,3, 1,6 Гц, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,92 (d, J=10,6 Гц, 4 H), 1,19-1,42 (m, 8 H).
141		681	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,94 (br. s., 1 H), 8,04-8,13 (m, 1 H), 7,64-7,77 (m, 1 H), 7,16-7,51 (m, 4 H), 7,02 (td, J=2,8, 0,7 Гц, 1 H), 6,07-6,33 (m, 1 H), 3,60-4,11 (m, 6 H), 3,26-3,39 (m, 1 H), 3,03-3,17 (m, 1 H), 2,92 (br. s., 3 H), 1,76-2,09 (m, 3 H), 1,13-1,48 (m, 8 H).
142		597	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (br. s., 1 H), 7,86 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 7,54-7,62 (m, 1 H), 7,46-7,54 (m, 2 H), 7,42 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 7,33 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 5,68 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,97 (br. s., 4 H), 3,29 (br. s., 4 H)

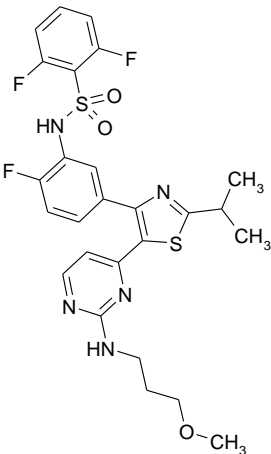
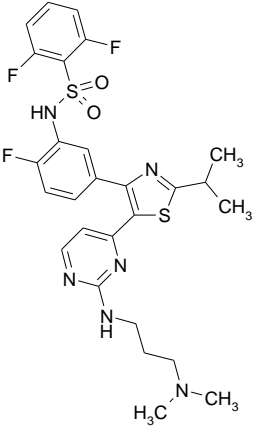
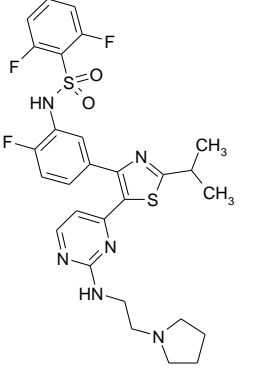
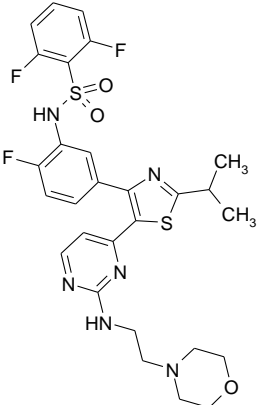
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
143		577	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,88 (br. s., 1 H), 7,82 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 7,61-7,75 (m, 1 H), 7,42 (td, J=7,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,16-7,34 (m, 4 H), 6,54 (br. s., 2 H), 5,63 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,77 (d, J=12,1 Гц, 2 H), 3,61-3,72 (m, 2 H), 2,73 (t, J=11,6 Гц, 2 H), 1,14 (d, J=6,1 Гц, 6 H)
144		546	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 7,97 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,45-7,64 (m, 3 H), 7,32-7,45 (m, 2 H), 7,20-7,33 (m, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 5,84 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 2,98 (tt, J=11,0, 3,4 Гц, 1 H), 2,07 (d, J=10,8 Гц, 2 H), 1,72-1,84 (m, 2 H), 1,67 (d, J=12,5 Гц, 1 H), 1,32-1,56 (m, 5 H)
145		516	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,51 (1 H, s) 7,96 (1 H, d, J=5,13 Гц) 7,52 (1 H, d, J=6,41 Гц) 7,44-7,50 (1 H, m) 7,41 (1 H, t, J=7,60 Гц) 7,33 (1 H, t, J=6,23 Гц) 7,22-7,29 (2 H, m) 6,75 (2 H, s) 5,86 (1 H, d, J=5,13 Гц) 2,29 (3 H, s) 1,40 (9 H, s)
146		498	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,23 (1 H, s) 7,95 (1 H, d, J=5,31 Гц) 7,61 (2 H, m, J=8,06 Гц) 7,43 (1 H, td, J=7,37, 1,92 Гц) 7,33 (2 H, m, J=8,06 Гц) 7,18-7,30 (2 H, m) 6,75 (2 H, s) 5,78 (1 H, d, J=5,13 Гц) 2,32 (3 H, s) 1,39 (9 H, s)
147		498	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,26 (1 H, s) 7,96 (1 H, d, J=5,31 Гц) 7,49-7,60 (2 H, m) 7,36-7,47 (3 H, m) 7,17-7,33 (2 H, m) 6,75 (2 H, s) 5,84 (1 H, d, J=5,13 Гц) 2,32 (3 H, s) 1,40 (9 H, s)
148		580 вільну основу	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,59 (s, 1 H) 8,10 (d, J=5,2 Гц, 1 H) 7,82-7,99 (m, 1 H) 7,30-7,48 (m, 3 H) 7,26 (t, J=9,3 Гц, 1 H) 6,97 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 6,57 (dd, J=3,3, 1,60 Гц, 1 H) 6,14-6,25 (m, 1 H) 3,17-3,44 (m, 3 H) 3,03-3,17 (m, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 1,80-1,97 (m, 2 H) 1,32 (d, J=6,9 Гц, 6 H)

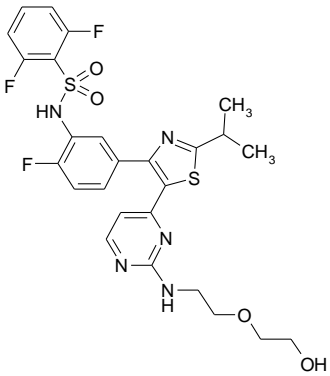
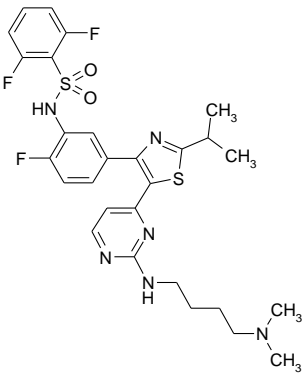
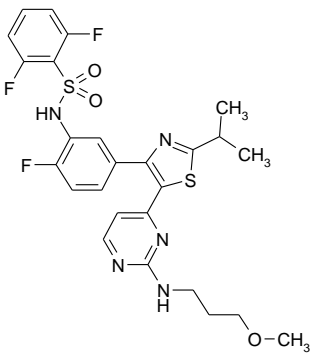
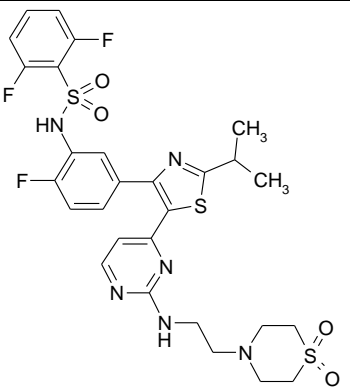
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
149		606	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,33 (s, 1 H) 8,03 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 7,39-7,56 (m, 3 H) 7,28 (t, J=7,9 Гц, 1 H) 7,04-7,26 (m, 4 H) 6,06 (dd, J=2,5, 1,45 Гц, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,54-3,75 (m, 2 H) 3,38 (s, 2 H) 3,22-3,31 (m, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
150		661	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,28 (s, 1 H) 7,98 (d, J=0,8 Гц, 1 H) 7,37-7,49 (m, 2 H) 7,23-7,30 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,08-7,21 (m, 3 H) 7,06 (d, J=7,5 Гц, 1 H) 5,85-6,18 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,47 (d, J=10,7 Гц, 2 H) 3,24-3,25 (m, 1 H) 3,13-3,25 (m, 1 H) 2,83 (s, 3 H) 2,69-2,82 (m, 2 H) 1,78-1,93 (m, 2 H) 1,40-1,57 (m, 2 H) 1,31 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
151		621	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,60 (s, 1 H) 8,12 (d, J=5,0 Гц, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,14-7,44 (m, 4H) 6,96 (d, J=3,2 Гц, 1 H) 6,57 (dd, J=3,0, 1,46 Гц, 1 H) 6,07-6,36 (m, 1 H) 3,53-3,88 (m, 1 H) 3,37-3,53 (m, 2 H) 3,17-3,25 (m, 1 H) 2,63-2,86 (m, 5 H) 1,85 (ddd, J=4,7, 2,2, 1,0 Гц, 2 H) 1,42-1,60 (m, 2H) 1,32 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
152		574	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,04 (s, 1 H) 7,91 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 7,37-7,47 (m, 2 H) 7,30-7,38 (m, 1 H) 7,27 (t, J=6,0 Гц, 1 H) 7,05-7,26 (m, 3 H) 5,64-5,86 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,17-3,26 (m, 1 H) 2,78-3,12 (m, 2 H) 1,66-1,85 (m, 1 H) 1,30 (d, J=6,9 Гц, 6 H) 0,75-0,87 (m, 6 H)

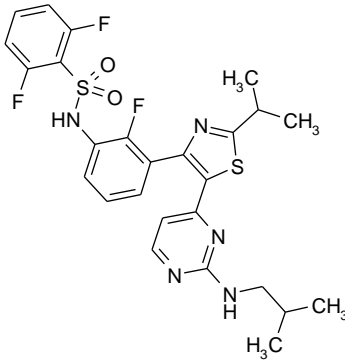
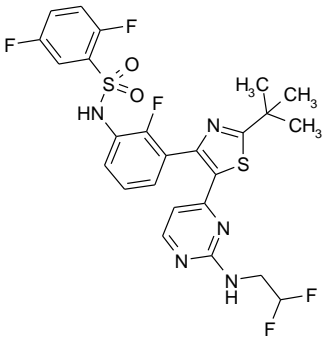
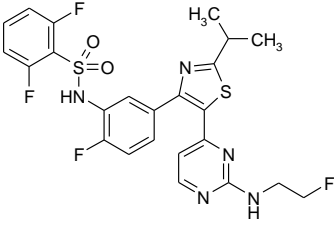
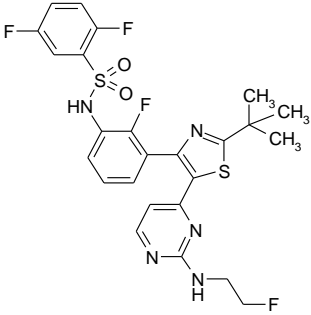
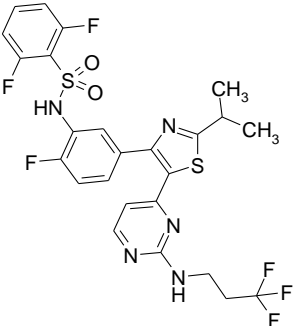
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
153		679	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,09 (s, 1 H) 8,00 (br. s., 1 H) 7,38-7,51 (m, 2 H) 7,35 (t, J=6,9 Гц, 1 H) 7,10-7,32 (m, 4 H) 5,70-6,09 (m, 1 H) 3,67-3,82 (m, 3 H) 3,48 (dd, J=1,7, 1,1 Гц, 3 H) 3,26 (d, J=6,8 Гц, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 2,64-2,82 (m, 2 H) 1,74-1,95 (m, 2 H) 1,39-1,59 (m, 2 H) 1,32 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
154		516	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,59 (s, 1 H) 8,06 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,27-7,40 (m, 3H) 7,24 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,04 (d, J=3,2 Гц, 1 H) 6,56 (dd, J=3,2, 1,7 Гц, 1 H) 5,77-6,01 (m, 1 H) 3,22-3,27 (m, 1 H) 2,83-3,12 (m, 2 H) 1,64-1,95 (m, 1 H) 1,33 (d, J=6,9 Гц, 6 H) 0,74-0,91 (m, 6 H)
155		509	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,56 (s, 1 H) 8,83 (d, J=2,3 Гц, 1 H) 8,74 (dd, J=4,8, 1,0 Гц, 1 H) 8,04-8,15 (m, 1 H) 7,98 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 7,56 (dd, J=8,1, 4,9 Гц, 1 H) 7,25-7,38 (m, 2 H) 7,04-7,25 (m, 3 H) 5,91-6,05 (m, 1 H) 3,17-3,27 (m, 1 H) 2,87-3,11 (m, 2 H) 1,65-1,86 (m, 1 H) 1,22-1,38 (m, 6H) 0,71-0,89 (m, 6 H)
156		565	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (br. s., 1 H), 7,91 (d, J=6,5 Гц, 1 H), 7,52-7,60 (m, 3 H), 7,47-7,52 (m, 3 H), 7,39 (dd, J=5,8, 3,5 Гц, 1 H), 5,60 (d, J=6,5 Гц, 1 H), 3,68-3,77 (m, 4 H), 3,55 (d, J=4,3 Гц, 4 H)
157		520	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,43 (s, 1 H), 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,37-7,67 (m, 5 H), 7,23 (t, J=8,8 Гц, 1 H), 6,77 (br. s., 2 H), 5,82 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 1,37 (s, 9 H).
158		512,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,47 (s, 1 H), 7,96 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 7,44-7,58 (m, 4 H), 7,28 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,15-7,18 (m, 4 H), 7,08 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 3,93 (bs, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 1,30 (d, J=6,6 Гц, 6 H), 1,09 (d, J=7,1 Гц, 6 H)

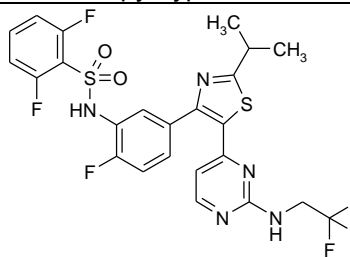
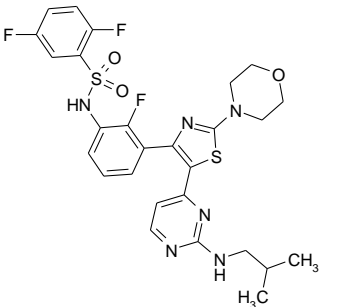
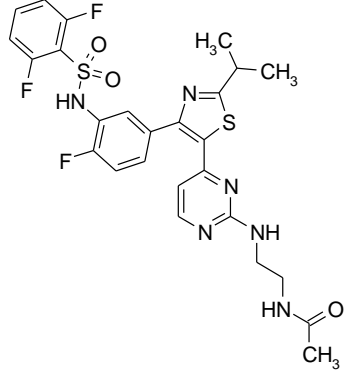
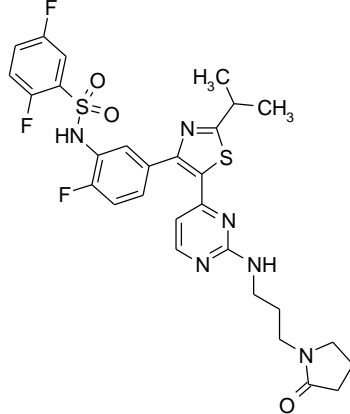
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
159		564,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,88 (s, 1 H), 8,00 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 7,60 (bs, 1 H), 7,35 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,06-7,21 (m, 5 H), 6,12 (s, 1 H), 3,34-3,41 (m, 4 H), 3,22-3,26 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 1,31 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
160		550,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,02 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,39 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,05-7,25 (m, 5 H), 6,14 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 3,51 (bs, 2 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 6 H)
161		577,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,00 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,40-7,48 (m, 1 H), 7,35 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 6,98-7,07 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 3,24-3,31 (m, 1 H), 2,85 (bs, 2 H), 2,53 (s, 6 H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
162		578,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,08 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,72 (t, J=4,4 Гц, 1 H), 7,39-7,45 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 3 H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 3,38-3,41 (m, 1 H), 3,27-3,31 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6 H), 1,12 (d, J=6,6 Гц, 3 H)
163		591,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,02 (s, 1 H), 7,40 (t, J=8,4 Гц, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 6,92-7,05 (m, 4 H), 6,28 (bs, 1 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 2,84 (t, J=7,2 Гц, 2 H), 2,60 (s, 6 H), 1,76 (bs, 2 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H)

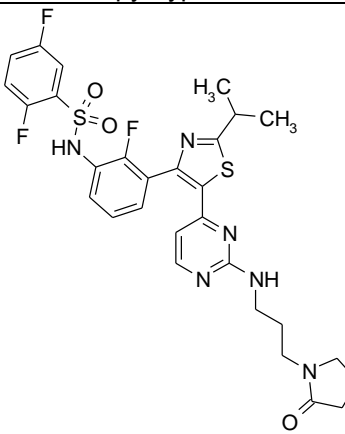
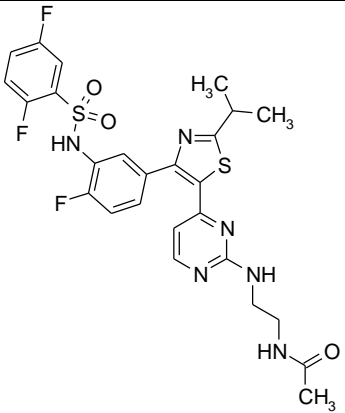
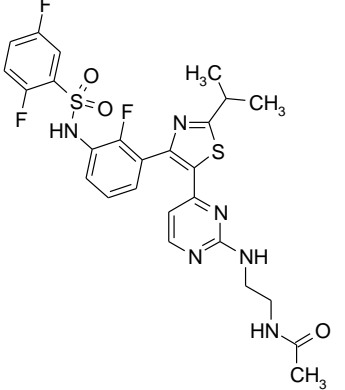
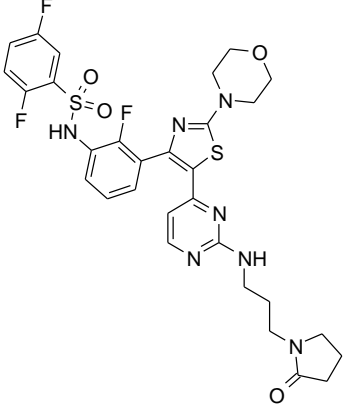
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
164		603,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,01 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,33-7,41 (m, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 6,95-7,03 (m, 4 H), 6,80 (s, 1 H), 6,24 (bs, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 3,04 (s, 4 H), 1,85 (s, 4 H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
165		619,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,61-7,68 (m, 1 H), 7,42 (d, J=6,1 Гц, 1 H), 7,17-7,25 (m, 5 H), 7,13 (t, J=5,3 Гц, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 3,58 (t, J=4,3 Гц, 4 H), 3,25-3,32 (m, 1 H), 2,52 (s, 2 H), 2,47 (s, 4 H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 6 H)
166		594,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,67 (bs, 1 H), 7,41 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,17-7,32 (m, 4 H), 6,18 (s, 1 H), 4,62 (t, J=5,3 Гц, 1 H), 3,41-3,54 (m, 8 H), 3,25-3,32 (m, 1 H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 6 H)
167		605,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 7,98 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,39 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 7,24-7,31 (m, 2 H), 6,93-7,02 (m, 3 H), 6,80 (bs, 1 H), 6,22 (bs, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 3,19 (bs, 4 H), 2,84 (t, J=7,6 Гц, 2 H), 2,61 (s, 6 H), 1,56 (bs, 2 H), 1,49 (bs, 2 H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 6 H)

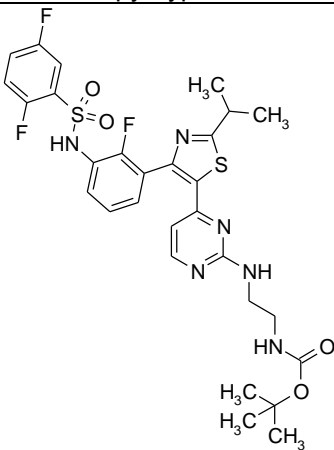
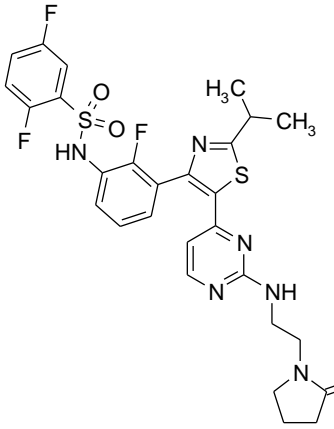
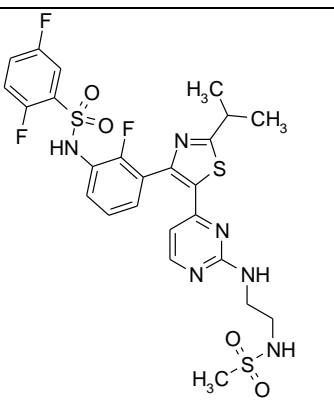
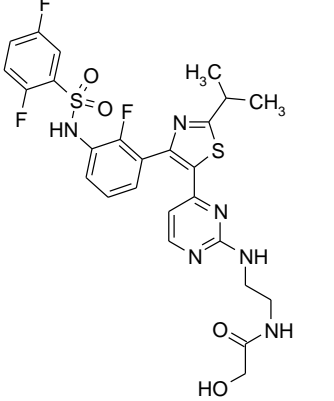
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
168		578,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,67 (t, J=6,6 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J=2,1, 7,6 Гц, 1 H), 7,20-7,31 (m, 5 H), 6,17 (s, 1 H), 3,25-3,38 (m, 5 H), 3,13 (s, 3 H), 1,75 (t, J=6,6 Гц, 2 H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 6 H)
169		591,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,02 (s, 1 H), 7,40 (t, J=8,4 Гц, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 6,92-7,05 (m, 4 H), 6,28 (bs, 1 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 2,84 (t, J=7,2 Гц, 2 H), 2,60 (s, 6 H), 1,76 (bs, 2 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
170		603,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,01 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,33-7,41 (m, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 6,95-7,03 (m, 4 H), 6,80 (s, 1 H), 6,24 (bs, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 3,04 (s, 4 H), 1,85 (s, 4 H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
171		619,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,61-7,68 (m, 1 H), 7,42 (d, J=6,1 Гц, 1 H), 7,17-7,25 (m, 5 H), 7,13 (t, J=5,3 Гц, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 3,58 (t, J=4,3 Гц, 4 H), 3,25-3,32 (m, 1 H), 2,52 (s, 2 H), 2,47 (s, 4 H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 6 H)

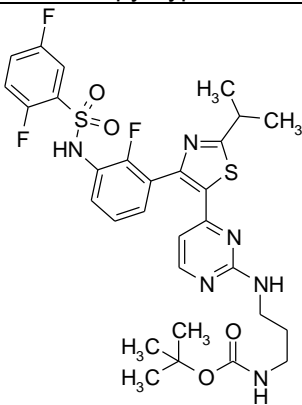
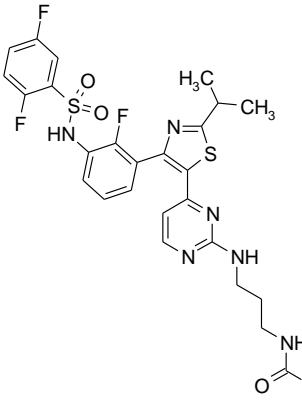
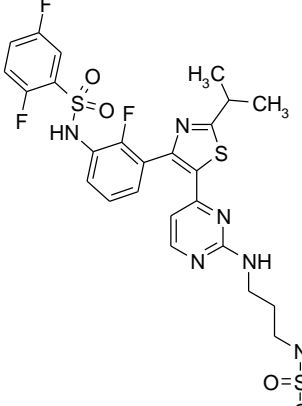
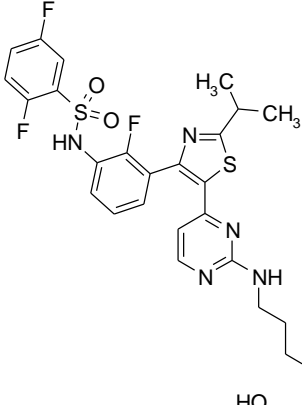
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
172		594,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,67 (bs, 1 H), 7,41 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,17-7,32 (m, 4 H), 6,18 (s, 1 H), 4,62 (t, J=5,3 Гц, 1 H), 3,41-3,54 (m, 8 H), 3,25-3,32 (m, 1 H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 6 H)
173		605,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 7,98 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,39 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 7,24-7,31 (m, 2 H), 6,93-7,02 (m, 3 H), 6,80 (bs, 1 H), 6,22 (bs, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 3,19 (bs, 4 H), 2,84 (t, J=7,6 Гц, 2 H), 2,61 (s, 6 H), 1,56 (bs, 2 H), 1,49 (bs, 2 H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 6 H)
174		578,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,67 (t, J=6,6 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J=2,1, 7,6 Гц, 1 H), 7,20-7,31 (m, 5 H), 6,17 (s, 1 H), 3,25-3,38 (m, 5 H), 3,13 (s, 3 H), 1,75 (t, J=6,6 Гц, 2 H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 6 H)
175		667,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,94 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,66 (t, J=6,9 Гц, 1 H), 7,42 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 7,18-7,27 (m, 5 H), 6,19 (s, 1 H), 3,24-3,31 (m, 1 H), 3,07 (s, 4 H), 2,96 (s, 4 H), 2,65 (t, J=6,1 Гц, 2 H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6 H)

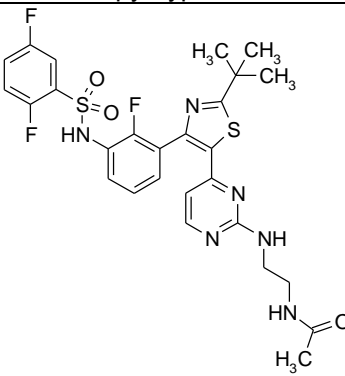
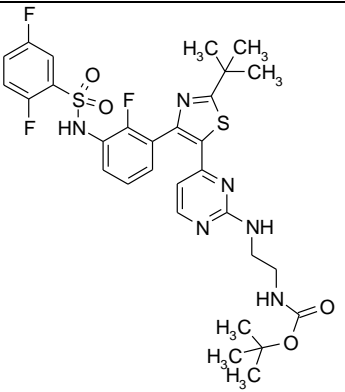
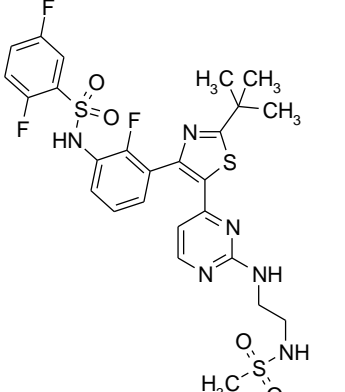
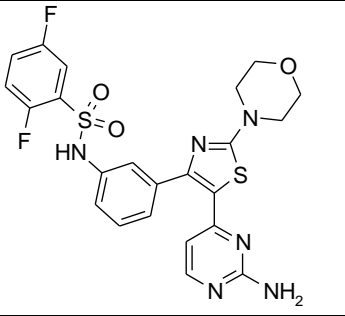
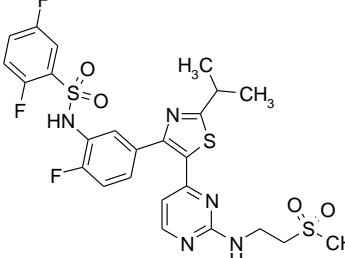
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
176		562,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,88 (s, 1 H), 8,02 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,67 (t, J=8,4 Гц, 1 H), 7,42 (t, J=7,3 Гц, 1 H), 7,21-7,36 (m, 5 H), 5,92 (bs, 1 H), 3,25-3,31 (m, 1 H), 3,05 (bs, 1 H), 2,96 (bs, 1 H), 1,81 (bs, 1 H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 6 H), 0,86 (d, J=6,6 Гц, 6 H)
177		584,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 8,12 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,63 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 7,36-7,59 (m, 5 H), 7,28 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 6,04 (bs, 2 H), 3,55 (bs, 2 H), 1,41 (s, 9 H)
178		552,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,11 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,72 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 7,48 (t, J=5,7 Гц, 1 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 3 H), 6,23 (bs, 1 H), 4,56 (bs, 1 H), 4,45 (bs, 1 H), 3,57 (bs, 1 H), 3,51 (bs, 1 H), 3,26-3,31 (m, 1 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
179		566,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 8,07 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,35-7,57 (m, 6 H), 7,28 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 6,01 (bs, 1 H), 4,53 (bs, 1 H), 4,41 (bs, 1 H), 3,47 (bs, 2 H), 1,40 (s, 9 H)
180		602,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,13 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,72 (t, J=8,5 Гц, 1 H), 7,38-7,48 (m, 3 H), 7,24-7,30 (m, 3 H), 6,26 (bs, 1 H), 3,46 (bs, 2 H), 3,25-3,32 (m, 1 H), 2,51 (bs, 2 H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6 H)

Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
181		589,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,98 (s, 1 H), 8,45 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,67 (t, J=6,7 Гц, 6 H), 7,41 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,35 (bs, 1 H), 7,28 (t, J=9,4 Гц, 1 H), 7,24 (t, J=9,0 Гц, 2 H), 6,84 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 4,94 (q, J=8,9 Гц, 2 H), 3,28-3,31 (m, 1 H), 1,38 (d, J=7,1 Гц, 9 H)
182		605,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 7,86 (d, J=3,2 Гц, 1 H), 7,46-7,59 (m, 3 H), 7,41 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 7,23-7,31 (m, 2 H), 7,15 (bs, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 3,71 (s, 4 H), 3,45 (s, 4 H), 3,01 (bs, 2 H), 1,79-1,85 (m, 1 H), 0,87 (d, J=6,4 Гц, 6 H)
183		591	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 8,08 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,87-8,00 (m, 1 H), 7,64-7,79 (m, 1 H), 7,34-7,50 (m, 2 H), 7,21-7,33 (m, 4 H), 6,12-6,28 (m, 1 H), 3,25-3,32 (m, 3 H), 3,17-3,24 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
184		631	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,80 (s, 1 H), 8,10 (d, J=4,7 Гц, 1 H), 7,46-7,68 (m, 3 H), 7,39 (d, J=6,5 Гц, 2 H), 7,20-7,33 (m, 2 H), 6,19 (br. s., 1 H), 3,16-3,25 (m, 4 H), 2,21 (t, 2 H), 1,85-1,97 (m, 2 H), 1,63-1,74 (m, 2 H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6 H)

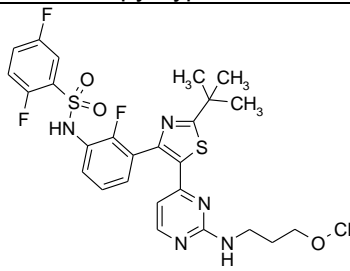
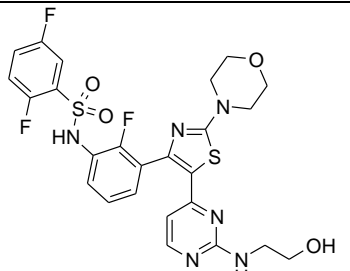
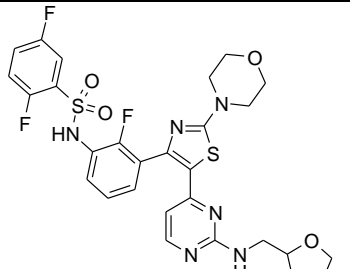
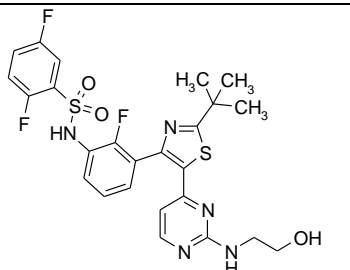
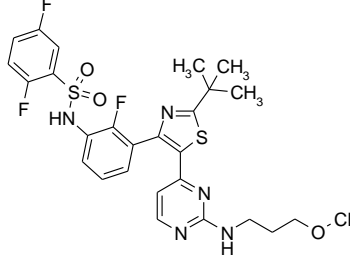
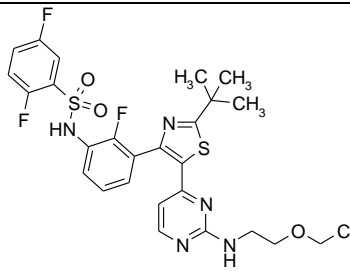
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
185		631	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 8,03 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,45-7,61 (m, 3 H), 7,32-7,45 (m, 2 H), 7,18-7,32 (m, 2 H), 5,87 (br. s., 1 H), 3,08-3,25 (m, 4 H), 2,22 (t, J=8,0 Гц, 2 H), 1,85-1,98 (m, 2 H), 1,66 (br. s., 2 H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
186		591	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,80 (s, 1 H), 8,10 (d, J=4,7 Гц, 1 H), 7,92 (br. s., 1 H), 7,45-7,67 (m, 3 H), 7,39 (d, J=6,7 Гц, 2 H), 7,23-7,33 (m, 2 H), 6,20 (br. s., 1 H), 3,25-3,32 (m, 2 H), 3,13-3,25 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
187		591	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 8,04 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,91 (br. s., 1 H), 7,45-7,63 (m, 3 H), 7,32-7,45 (m, 2 H), 7,22-7,31 (m, 2 H), 5,90 (br. s., 1 H), 3,14-3,31 (m, 5 H), 1,80 (s, 3 H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
188		674	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 7,87 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,45-7,63 (m, 3 H), 7,37-7,45 (m, 1 H), 7,22-7,33 (m, 2 H), 7,06 (br. s., 1 H), 5,60-5,68 (m, 1 H), 3,66-3,75 (m, 4 H), 3,41-3,52 (m, 4 H), 3,11-3,26 (m, 4 H), 2,21 (t, J=8,1 Гц, 2 H), 1,84-1,98 (m, 2 H), 1,59-1,74 (m, 2 H)

Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
189		649	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,13-7,66 (m, 7 H), 6,84 (br. s., 1 H), 5,80-6,02 (m, 1 H), 3,19-3,31 (m, 3 H), 3,02-3,13 (m, 2 H), 1,30-1,41 (m, 15 H)
190		617	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,77 (s, 1 H), 8,04 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 7,14-7,69 (m, 7 H), 5,90 (br. s., 1 H), 3,39 (t, J=6,7 Гц, 2 H), 2,17 (t, J=7,8 Гц, 2 H), 1,81-1,94 (m, 2 H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
191		627	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,19-7,64 (m, 7 H), 7,10 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 5,91 (br. S., 1 H), 3,24-3,31 (m, 2 H), 3,04-3,16 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 6 H)
192		607	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (br. s., 1 H), 8,04 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,77-7,98 (m, 1 H), 7,18-7,62 (m, 7 H), 5,82-6,02 (m, 1 H), 5,49 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 3,80 (d, J=5,3 Гц, 2 H), 3,18-3,32 (m, 4 H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 6 H)

Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
193		663	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,75 (s, 1 H), 8,02 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,14-7,66 (m, 8 H), 6,79 (br. s., 1 H), 5,79-5,97 (m, 1 H), 3,10-3,31 (m, 3 H), 2,91-3,01 (m, 2 H), 1,59 (br. s., 2 H), 1,32-1,40 (m, 15 H)
194		605	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 8,03 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,16-7,64 (m, 7 H), 5,87 (br. s., 1 H), 3,13-3,30 (m, 3 H), 3,02-3,10 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,60 (br. s., 2 H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
195		641	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 8,03 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,21-7,61 (m, 7 H), 6,97 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 5,89 (br. s., 1 H), 3,16-3,30 (m, 3 H), 2,94-3,02 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 1,70 (br. s., 2 H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
196		621	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,76 (s, 1 H), 8,02 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,73-7,91 (m, 1 H), 7,20-7,64 (m, 8 H), 5,80-5,96 (m, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,22-3,31 (m, 3 H), 3,07-3,20 (m, 3 H), 1,63 (br. s., 2 H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6 H)

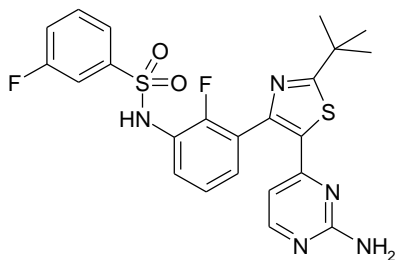
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
197		605	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,71 (br. s., 1 H), 8,04 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,91 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 7,12-7,67 (m, 7 H), 5,83-6,09 (m, 1 H), 3,08-3,28 (m, 4 H), 1,80 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H)
198		663	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,13-7,67 (m, 7 H), 6,85 (br. s., 1 H), 5,80-6,02 (m, 1 H), 3,16-3,28 (m, 2 H), 2,99-3,13 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,37 (s, 9 H)
199		641	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,75 (s, 1 H), 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,23-7,64 (m, 7 H), 7,10 (t, J=5,7 Гц, 1 H), 5,91 (br. s., 1 H), 3,05-3,15 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H)
200		531	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,85 (s, 1 H), 7,74 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,40-7,63 (m, 3 H), 7,29 (t, J=8,2 Гц, 1 H), 7,04-7,19 (m, 3 H), 6,52 (s, 2 H), 5,75 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,67 (t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,40 (t, J=4,6 Гц, 4 H)
201		612	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,81 (br. s., 1 H), 8,15 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,45-7,67 (m, 4 H), 7,36-7,45 (m, 2 H), 7,29 (dd, J=10,0, 8,6 Гц, 1 H), 6,22-6,32 (m, 1 H), 3,59-3,77 (m, 2 H), 3,34-3,40 (m, 2 H), 3,30 (s, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H)

Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
202		655	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,93 (s, 1 H), 7,96 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,66-7,78 (m, 1 H), 7,38 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 7,28 (q, J=9,0 Гц, 4 H), 6,06 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 3,72 (t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,66 (q, J=6,6 Гц, 2 H), 3,46 (t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,02 (s, 3 H)
203		626	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,87 (s, 1 H), 8,09 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,61-7,75 (m, 1 H), 7,40-7,47 (m, 2 H), 7,37 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 7,30 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,24 (t, J=9,1 Гц, 2 H), 5,98 (br. s., 1 H), 3,54-3,74 (m, 2 H), 3,34-3,39 (m, 2 H), 2,47-2,55 (m, 3 H), 1,41 (s, 9 H)
204		626	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,81 (s, 1 H), 8,11 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,35-7,67 (m, 6 H), 7,29 (t, J=9,3 Гц, 1 H), 6,21 (br. s., 1 H), 3,36-3,46 (m, 1 H), 3,24-3,32 (m, 2 H), 3,10-3,21 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 1,87-2,02 (m, 2 H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 6 H)
205		638	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,83 (s, 1 H), 8,16 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,46-7,70 (m, 4 H), 7,35-7,47 (m, 2 H), 7,30 (dd, J=10,0, 8,6 Гц, 1 H), 6,28 (br. s., 1 H), 3,25-3,33 (m, 1 H), 3,05-3,27 (m, 4 H), 1,93-2,25 (m, 5 H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
206		587	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,85 (s, 1 H), 7,76 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,39-7,61 (m, 3 H), 7,29 (t, J=8,2 Гц, 1 H), 7,02-7,22 (m, 4 H), 5,74 (d, J=4,1 Гц, 1 H), 3,67 (t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,40 (t, J=4,5 Гц, 4 H), 2,99 (t, J=6,3 Гц, 2 H), 1,79 (dt, J=13,4, 6,7 Гц, 1 H), 0,83 (d, J=6,7 Гц, 6 H)

Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
207		621	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,70 (s, 1 H), 7,82 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,40-7,57 (m, 3 H), 7,32-7,40 (m, 1 H), 7,16-7,29 (m, 2 H), 7,03 (br. s., 1 H), 5,60 (d, J=4,3 Гц, 1 H), 3,66 (t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,40 (t, J=4,4 Гц, 4 H), 3,24-3,36 (m, 4 H), 3,18 (s, 3 H), 1,68 (квінт, J=6,6 Гц, 2 H)
208		593	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,70 (s, 1 H), 7,82 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,40-7,58 (m, 2 H), 7,37 (td, J=7,3, 1,9 Гц, 1 H), 7,16-7,30 (m, 2 H), 6,89 (br. s., 1 H), 5,59 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=4,7 Гц, 1 H), 4,05 (q, J=5,0 Гц, 1 H), 3,66 (t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,36-3,51 (m, 5 H), 3,23 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 3,12 (d, J=4,8 Гц, 2 H)
209		631[M-H] ⁻	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,70 (s, 1 H), 7,82 (d, J=5,22 Гц, 1 H), 7,40-7,59 (m, 3 H), 7,31-7,41 (m, 1 H), 7,15-7,30 (m, 2 H), 6,99 (br. s., 1 H), 5,61 (d, J=4,67 Гц, 1 H), 3,86-3,97 (m, 1 H), 3,61-3,78 (m, 5 H), 3,56 (q, J=7,20 Гц, 1 H), 3,41 (t, J=4,39 Гц, 4 H), 3,06-3,21 (m, 2 H), 1,63-1,92 (m, 3 H), 1,39-1,61 (m, 1 H)
210		564	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,74 (s, 1 H), 8,03 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,52-7,63 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=9,0, 4,1 Гц, 2 H), 7,41 (t, J=7,5 Гц, 1 H), 7,36 (t, J=6,4 Гц, 1 H), 7,28 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,12 (t, J=5,6 Гц, 1 H), 5,89 (d, J=1,7 Гц, 1 H), 4,65 (br. s., 1 H), 3,49 (d, J=4,3 Гц, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 1,40 (s, 9 H)
211		593	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,70 (s, 1 H), 7,98 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,40-7,57 (m, 3 H), 7,36 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 7,31 (t, J=6,5 Гц, 1 H), 7,14-7,27 (m, 2 H), 5,58-6,16 (m, 1 H), 3,25-3,40 (m, 4 H), 3,18 (s, 3 H), 1,67 (br. s., 2 H), 1,36 (s, 9 H)
212		592	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,75 (s, 1 H), 8,04 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,53-7,63 (m, 1 H), 7,44-7,53 (m, 2 H), 7,41 (t, J=7,5 Гц, 1 H), 7,36 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 7,28 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,21 (t, J=5,6 Гц, 1 H), 5,75-6,06 (m, 1 H), 3,44 (q, J=7,0 Гц, 4 H), 3,27-3,40 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,10 (t, J=7,0 Гц, 3 H)

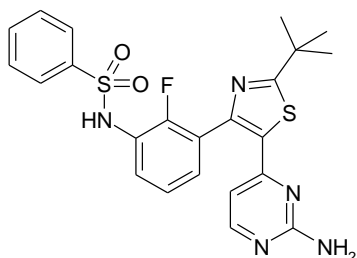
Ex	Структура	m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
213		604	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,75 (s, 1 H), 8,03 (d, J=5,13 Гц, 1 H), 7,45-7,62 (m, 2 H), 7,41 (t, J=7,37 Гц, 1 H), 7,36 (t, J=6,41 Гц, 1 H), 7,28 (d, J=7,78 Гц, 1 H), 7,15-7,26 (m, 1 H), 5,64-6,16 (m, 1 H), 3,94 (br. s., 1 H), 3,69-3,82 (m, 1 H), 3,61 (q, J=7,26 Гц, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 3,02-3,30 (m, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 1,71-1,90 (m, 2 H), 1,46-1,64 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H)
214		611	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,70 (s, 1 H), 8,51 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,47-7,56 (m, 1 H), 7,33-7,47 (m, 4 H), 7,27 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 6,72 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 3,42-3,52 (m, 2 H), 3,20-3,26 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 1,38 (s, 9 H)
215		618	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 8,47 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,26-7,54 (m, 6 H), 7,22 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 6,69 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 3,52 (t, J=4,2 Гц, 4 H), 3,27 (br. s., 4 H), 2,96 (t, J=7,5 Гц, 2 H), 2,72 (br. s., 2 H), 1,38 (s, 9 H)
216		666	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,75 (br. s., 1 H), 8,52 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,45-7,53 (m, 2 H), 7,53-7,62 (m, 1 H), 7,42 (t, J=7,7 Гц, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 3,05 (m, 4 H), 2,85-2,95 (m, 6 H), 1,42 (s, 6 H)
217		567	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ млн ⁻¹ 10,75 (s, 1 H), 8,56 (d, J=5,31 Гц, 1 H), 7,46 (m, 4 H), 7,54 (m, 1 H), 7,31 (t, J=7,78 Гц, 1 H), 6,76 (d, J=5,31 Гц, 1 H), 4,00 (t, J=6,50 Гц, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H).

Приклад 218: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід



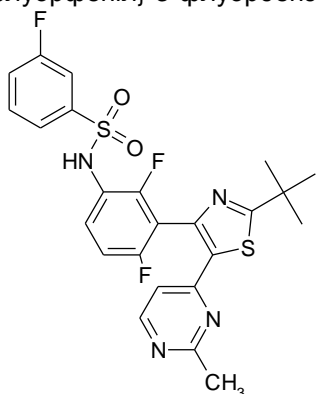
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (65 мг, 0,189 ммол) та 3-флуорбензенсульфонілхлорид (0,030 мл, 0,227 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (64 мг, 67 % виходу). МС (ІЕР): 502,2 [M+H]⁺.

Приклад 219: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}бензенсульфонамід

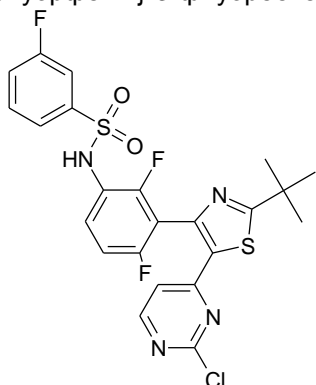


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (65 мг, 0,189 ммол) та бензенсульфонілхлорид (0,029 мл, 0,227 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (60 мг, 65 % виходу). МС (ІЕР): 484 [M+H]⁺.

Приклад 220: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід



Етап А: N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід



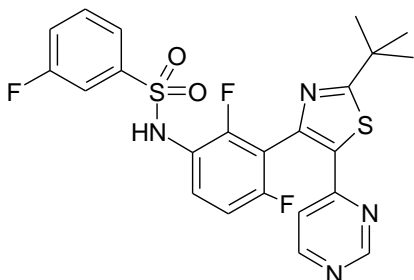
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}амін (500 мг, 1,313 ммол)

та 3-флуорбензенсульфонілхлорид (0,210 мл, 1,575 ммол), отримували заголовну сполуку як жовту пінку (690 мг, 98 % виходу).

Етап В: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід

5 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,186 ммол) та диметилцинк (0,186 мл, 0,371 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (90 мг, 94 % виходу). МС (ІЕР): 519,1 [M+H]⁺.

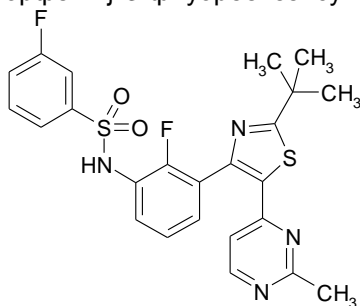
10 Приклад 221: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід



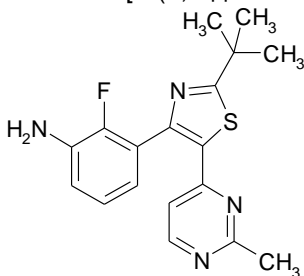
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-3-

15 флуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,278 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (85 мг, 60 % виходу). МС (ІЕР): 505,1 [M+H]⁺.

Приклад 222: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід



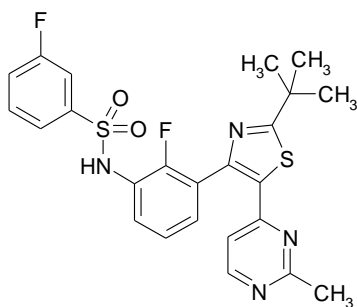
20 Етап А: 3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін



Етап А: 3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін

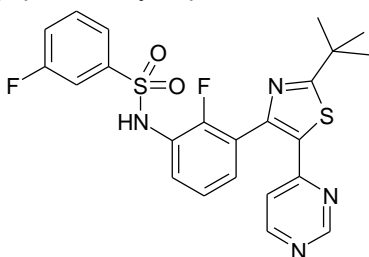
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (1,0 г, 2,76 ммол) та диметилцинк (2,76 мл, 5,51 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (0,8 г, 85 % виходу). МС (ІЕР): 343 [M+H]⁺.

Етап В: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-флуорбензенсульфонамід

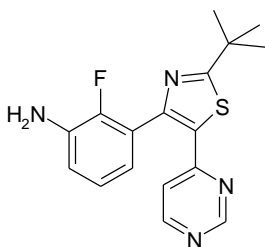


3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (70 мг, 0,204 ммол), 3-флуорбензенсульфонілхлорид (40 мг, 0,204 ммол), та піридин (0,162 мг, 2,04 ммол) розчиняли у дихлорметані (2 мл). Через 2 год. перемішування реакційну суміш розміщали на силікагелі та хроматографували (0-30 % EtOAc/Гексани протягом 25 хвил.), отримуючи N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін}-3-флуорбензенсульфонамід (83 мг, 81 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 10,41 (s, 1 H), 8,42 (d, $J=5,49$ Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,50-7,42 (m, 2 H), 7,39-7,31 (m, 2 H), 7,24 (t, $J=7,87$ Гц, 1 H), 6,57 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 1,37 (s, 9 H); МС (ІЕР); 499 (M-H) $^-$.

Приклад 223: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін}-3-флуорбензенсульфонамід



Етап А: 3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін

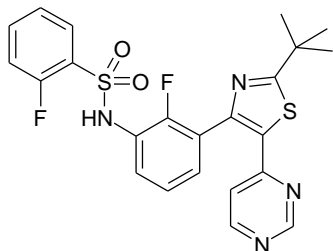


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (964 мг, 2,66 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (764 мг, 88 % виходу). МС (ІЕР): 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін}-3-флуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (70 мг, 0,213 ммол) та 3-флуорбензенсульфонілхлорид (124 мг, 0,639 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (76 мг, 73 % виходу). МС (ІЕР): 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

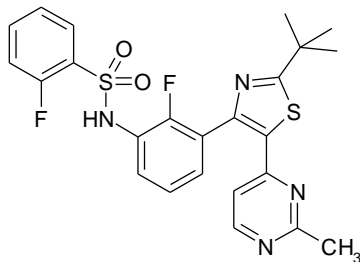
Приклад 224: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін}-2-флуорбензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 223, Етап А, застосовуючи 3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (70 мг, 0,213 ммол) та 2-

флуорбензенсульфонілхлорид (0,124 мг, 0,639 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (60 мг, 57 % виходу). МС (ІЕР): 488 [M+H]⁺.

Приклад 225: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-флуорбензенсульфонамід

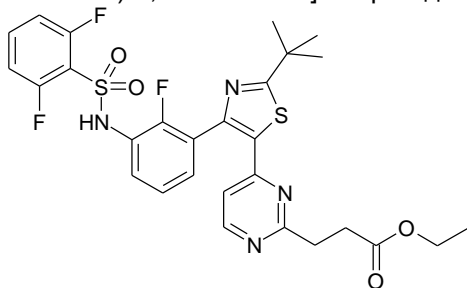


5

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 222, Етап А, застосовуючи 3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуоранілін (70 мг, 0,204 ммол) та 2-флуорбензенсульфонілхлорид (0,119 мл, 0,613 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (77 мг, 75 % виходу). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 10,53 (s, 1 H), 8,42 (d, J=5,31 Гц, 1 H), 7,64-7,69 (m, 1 H), 7,59-7,64 (m, 1 H), 7,31-7,39 (m, 3 H), 7,25 (dt, J=15,29, 7,74 Гц, 2 H), 6,51 (d, J=5,31 Гц, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 1,37 (s, 9 H). МС (ІЕР): 502,2 [M+H]⁺.

10

Приклад 226: етил 3-{4-[4-(3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл}-2-піримідиніл}пропаноат



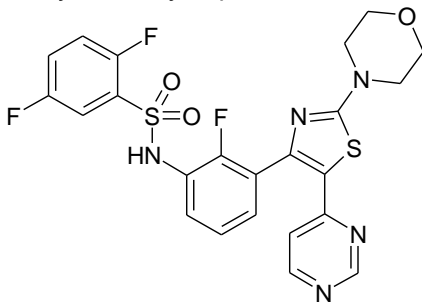
15

До твердого N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду (1 г, 1,85 ммол) додавали 0,5М розчин 3-етокси-3-оксипропілцинка броміду у ТГФ (31,5 мл, 15,77 ммол) при кімнатній температурі. Біс(три-т-бутилфосфін)паладій (0) (0,095 г, 0,186 ммол) додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом кількох годин. Реакційну суміш перевіряли РХ-МС. Реакційну суміш гасили насиченим NH₄Cl та перемішували протягом кількох годин. Біло-сірий осад фільтрували. EtOAc додавали до фільтрату. EtOAc відділяли від водного шару. Водний шар знов промивали EtOAc та органічні екстракти поєднували, сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували до сухого стану, отримуючи оранжеву оливу. Сирий продукт додавали до силікагелевої колонки та елювали EtOAc із ДХМ (20 % до 60 %) та збирали фракції, отримуючи етил 3-{4-[4-(3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл}-2-піримідиніл}пропаноат (1,12 г, 64 %). МС (ІЕР): 605 [M+H]⁺.

20

25

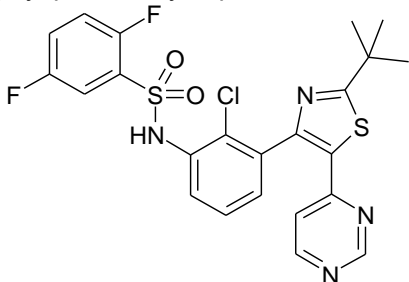
Приклад 227: 2,5-дифлуор-N-{2-флуор-3-[2-(4-морфолініл)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



30

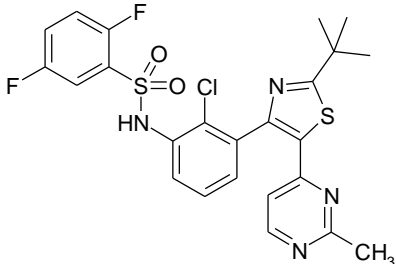
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (109 мг, 0,192 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (83 мг, 81 % виходу). МС (ІЕР): 534,1 [M+H]⁺.

Приклад 228: N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



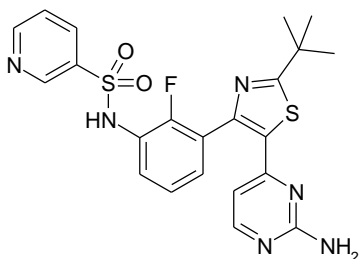
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,180 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (45 мг, 48 % виходу). МС (ІЕР): 521 [M+H]⁺.

Приклад 229: N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



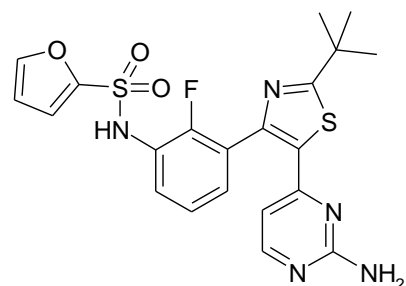
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (200 мг, 0,360 ммол) та диметилцинк у толуєні (0,360 мл, 0,720 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (161 мг, 84 % виходу). МС (ІЕР): 535,0 [M+H]⁺.

Приклад 230: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-піридинсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (100 мг, 0,291 ммол) та 3-піридинсульфонілхлорид (94 мг, 0,430 ммол), отримували заголовну сполуку як жовто-коричневий твердий матеріал. (34 мг, 24 % виходу). МС (ІЕР): 485,0 [M+H]⁺.

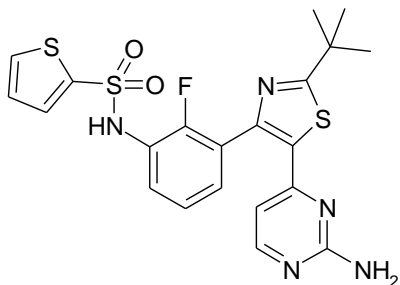
Приклад 231: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (100 мг, 0,291 ммол)

та фуран-2-сульфонілхлорид (72 мг, 0,437 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (87 мг, 63 % виходу). МС (ІЕР): 474 [M+H]⁺.

Приклад 232: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-тіофенсульфонамід

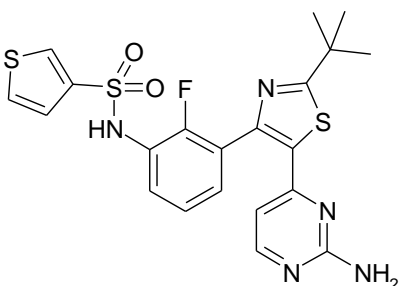


5

Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (100 мг, 0,291 ммол) та тіофен-2-сульфонілхлорид (80 мг, 0,437 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (93 мг, 65 % виходу). МС (ІЕР): 489,9 [M+H]⁺.

10

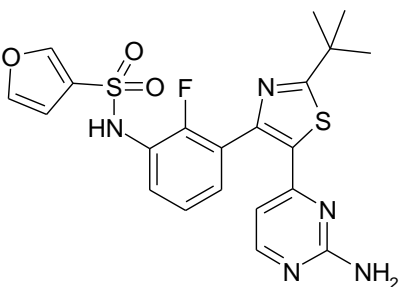
Приклад 233: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-тіофенсульфонамід



15

Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (80 мг, 0,233 ммол) та 3-тіофенсульфонілхлорид (47 мг, 0,256 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (68 мг, 56 % виходу). МС (ІЕР): 490,0 [M+H]⁺.

Приклад 234: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід

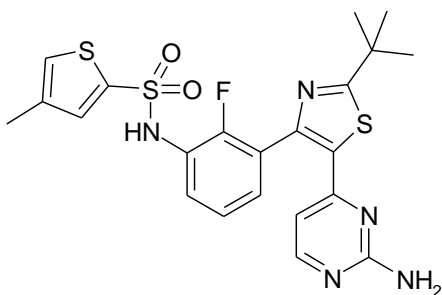


20

Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (80 мг, 0,233 ммол) та 3-фурансульфонілхлорид (43 мг, 0,256 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (71 мг, 61 % виходу). МС (ІЕР): 474,0 [M+H]⁺.

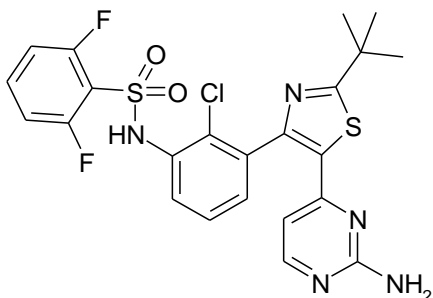
Приклад 235: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-4-метил-2-тіофенсульфонамід

25



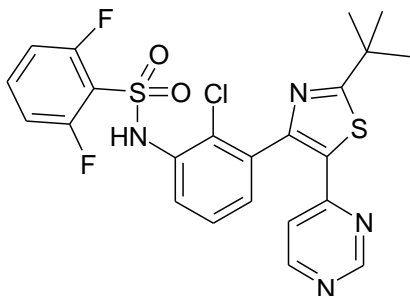
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (80 мг, 0,233 ммол) та 4-метил-2-тіофенсульфонілхлорид (50 мг, 0,256 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (59 мг, 47 % виходу). МС (ІЕР): 504 [M+H]⁺.

Приклад 236: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



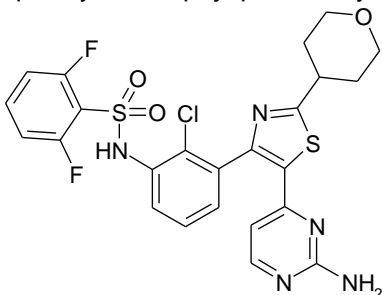
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (156 мг, 0,281 ммол) та аміак в ізопропанолі (15 мл, 30 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (56 мг, 35 % виходу). МС (ІЕР): 536 [M+H]⁺.

Приклад 237: N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



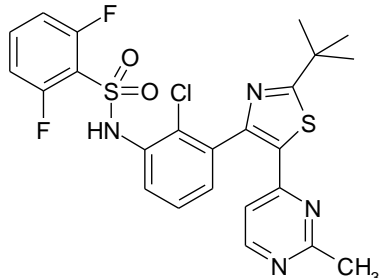
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (152 мг, 0,274 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (37 мг, 25 % виходу). МС (ІЕР): 521 [M+H]⁺.

Приклад 238: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



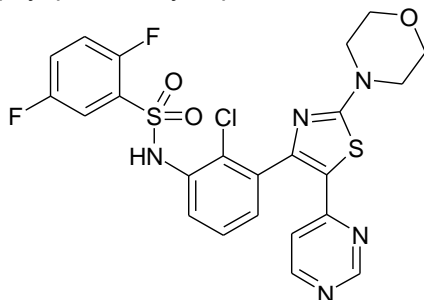
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (156 мг, 0,267 ммол) та аміак у метанолі (10 мл, 70 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (53 мг, 33 % виходу). МС (ІЕР): 564 [M+H]⁺.

Приклад 239: N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



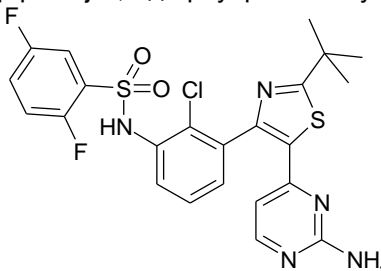
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,270 ммол) та 2N диметилцинк у толуені (0,27 мл, 0,540 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (75 мг, 47 % виходу). МС (ІЕР): 535 [M+H]⁺.

Приклад 240: N-{2-хлор-3-[2-(4-морфолініл)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



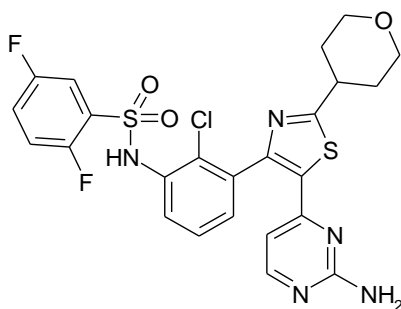
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,257 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (65 мг, 43 % виходу). МС (ІЕР): 550 [M+H]⁺.

Приклад 241: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



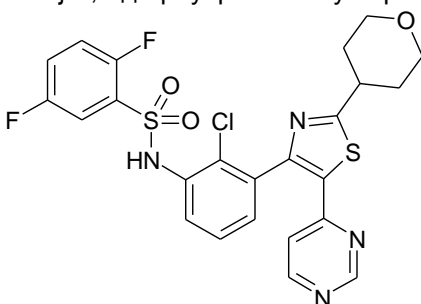
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,180 ммол) та амонію гідроксид (3 мл, 77 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (88 мг, 87 % виходу). МС (ІЕР): 536 [M+H]⁺.

Приклад 242: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



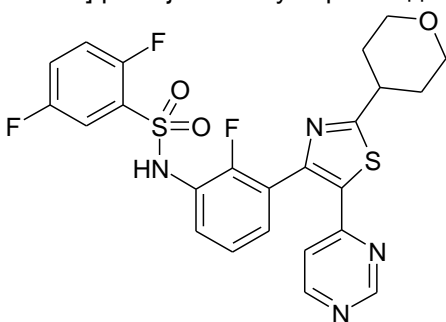
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,257 ммол) та амонію гідроксид (3 мл, 77 ммол), отримували заголовну сполуку як жовто-коричневий твердий матеріал. (47 мг, 31 % виходу). МС (ІЕР): 565 [M+H]⁺.

Приклад 243: N-{2-хлор-3-[5-(4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



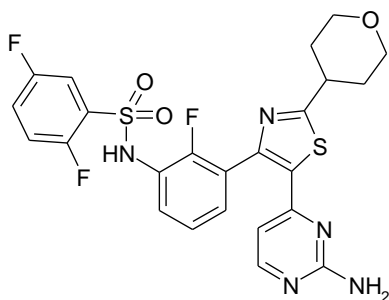
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,257 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (62 мг, 42 % виходу). МС (ІЕР): 549 [M+H]⁺.

Приклад 244: 2,5-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



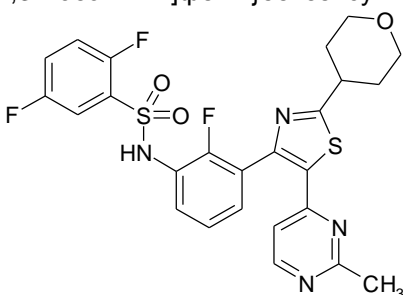
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,265 ммол) та амонію форміат (89 мг, 2,65 ммол), отримували заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (89 мг, 63 % виходу). МС (ІЕР): 533,1 [M+H]⁺.

Приклад 245: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



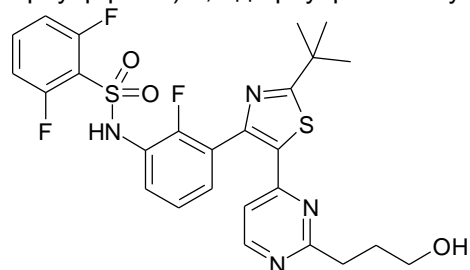
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,150 г, 0,265 ммол) та 7 Н аміак у метанолі (5,67 мл, 39,7 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (93 мг, 64 % виходу). МС (ІЕР): 548 [M+H]⁺.

Приклад 246: 2,5-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



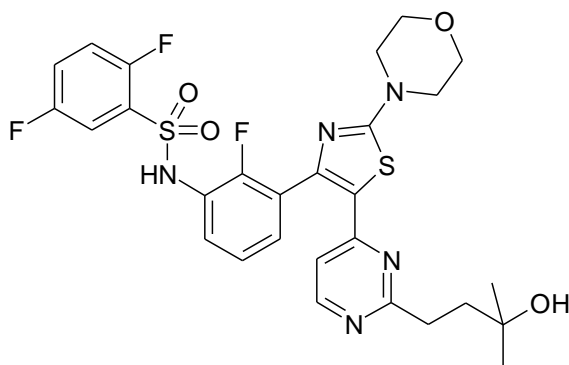
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,265 ммол) та 2N диметилцинк у толуєні ((0,265 мл, 0,529 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (116 мг, 73 % виходу). МС (ІЕР): 547 [M+H]⁺.

Приклад 247: N-(3-{2-(1,1-диметилетил)-5-[2-(3-гідроксипропіл)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



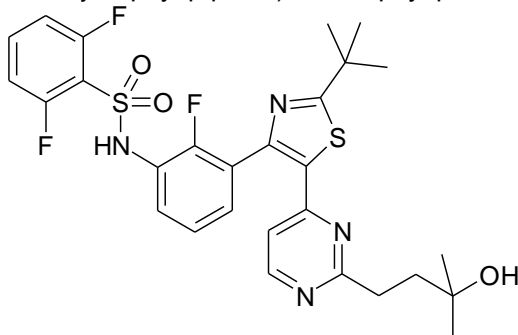
При перемішуванні до розчину 2-пропен-1-олу (0,038 мл, 0,557 ммол) у тетрагідрофурані (1 мл) при 0 °С додавали 9-BBN (3,34 мл, 1,670 ммол). Реакційну суміш переносили з льодяної бані та перемішували протягом 2 год. та додавали розчин N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,278 ммол), K₂CO₃ (0,742 мл, 2,226 ммол), та біс(три-т-бутилфосфін)паладію(0) (0,014 г, 0,028 ммол) у N,N-диметилформаміді (1 мл) та перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С. Через 4 год. реакційну суміш розбавляли EtOAc та насиченим NH₄Cl. Суміш екстрагували 2X EtOAc, сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Сиру суміш розміщали на силікагелі та хроматографували (градієнт ДХМ/MeOH, 0-80 %), отримуючи заголовну сполуку (157 мг, 42 %. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,88 (s, 1 H), 8,47 (d, J=5,49 Гц, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,31 (t, J=7,78 Гц, 1 H), 7,23 (t, J=9,06 Гц, 2 H), 6,62 (d, J=5,31 Гц, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 3,46 (m, 2 H), 2,86 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,41 (m, 9 H); МС (ІЕР): 563 [M+H]⁺.

Приклад 248: 2,5-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-[2-(3-гідрокси-3-метилбутил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



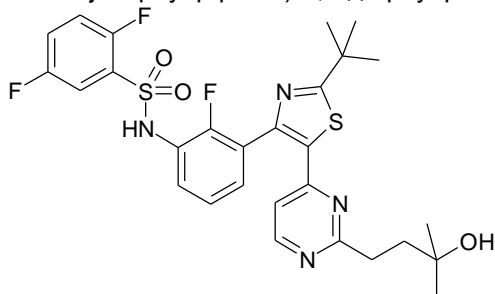
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 247, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,2 г, 0,352 ммол) та 2-Метил-3-бутен-2-ол (0,110 мл, 1,056 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (83 мг, 38 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,76 (s, 1 H), 8,28 (d, $J=5,49$ Гц, 1 H), 7,53 (m, 3 H), 7,43 (m, 1 H), 7,35 (d, $J=6,04$ Гц, 1 H), 7,29 (t, $J=7,69$ Гц, 1 H), 6,31 (d, $J=5,49$ Гц, 1 H), 4,28 (s, 1 H), 3,71 (m, 4 H), 3,50 (m, 4 H), 2,81 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,12 (s, 6 H); МС (ІЕР): 620 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 249: N-(3-{2-(1,1-диметилетил)-5-[2-(3-гідрокси-3-метилбутил)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



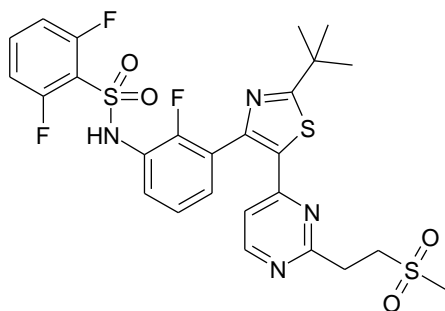
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 247, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,278 ммол) та 2-Метил-3-бутен-2-ол (0,087 мл, 0,835 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (86 мг, 52 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) млн $^{-1}$ 10,88 (s, 1 H), 8,47 (dd, $J=5,31$, 1,46 Гц, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,31 (t, $J=8,15$ Гц, 1 H), 7,23 (t, $J=9,61$ Гц, 2 H), 6,63 (d, $J=4,94$ Гц, 1 H), 4,29 (s, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 1,78 (d, $J=8,42$ Гц, 2 H), 1,43 (d, $J=1,46$ Гц, 9 H), 1,13 (d, $J=1,28$ Гц, 6 H); МС (ІЕР): 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 250: N-(3-{2-(1,1-диметилетил)-5-[2-(3-гідрокси-3-метилбутил)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

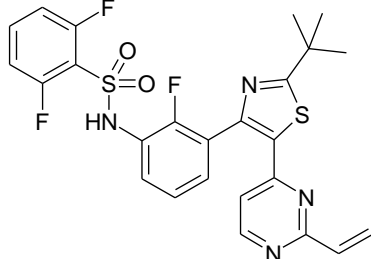


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 247, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,278 ммол) та 2-метил-3-бутен-2-ол (0,087 мл, 0,835 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (164 мг, 57 % виходу); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) млн $^{-1}$ 10,75 (s, 1 H), 8,48 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,46 (m, 4 H), 7,30 (t, $J=8,33$ Гц, 1 H), 6,64 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H), 4,29 (s, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,12 (s, 6 H); МС (ІЕР): 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 251: N-(3-{2-(1,1-диметилетил)-5-[2-[2-(метилсульфоніл)етил]-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл}-2-флуорфеніл)-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

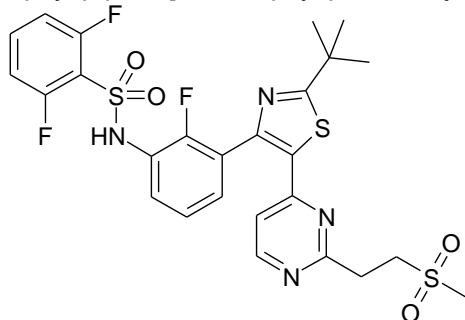


Етап А: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-етеніл-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



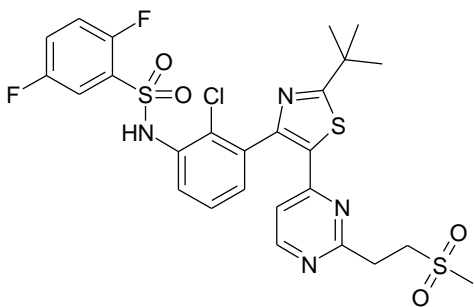
- 5 N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,421 г, 0,781 ммол), калію вініл трифлуорборат (0,262 г, 1,953 ммол), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,057 г, 0,078 ммол), та триетиламін (1,089 мл, 7,81 ммол) у н-пропанолі (7,81 мл) нагрівали у склянці з гвинтовою кришкою при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через броунмілерит та броунмілерит промивали EtOAc. Комбіновані органічні порції промивали водою, сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували до сухого стану. Сиру суміш розміщали на силікагелі та хроматографували (градієнт 0-80 % ДХМ/EtOAc), отримуючи заголовну сполуку (350 мг, 84 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,88 (s, 1 H), 8,56 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H), 7,67 (ddd, $J=14,28, 8,15, 6,13$ Гц, 1 H), 7,43 (t, $J=7,60$ Гц, 2 H), 7,31 (t, $J=7,69$ Гц, 1 H), 7,22 (t, $J=9,25$ Гц, 2 H), 6,74 (m, 2 H), 6,44 (dd, $J=17,58, 1,65$ Гц, 1 H), 5,75 (dd, $J=10,62, 2,01$ Гц, 1 H), 1,43 (m, 9 H); МС (ІЕР): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-{2-[2-(метилсульфоніл)етил]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



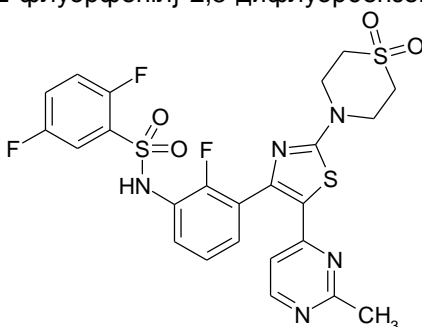
- 20 N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-етеніл-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (0,15 г, 0,283 ммол) та натрію метансульфінат (0,144 г, 1,414 ммол) перемішували в оцтовій кислоті (1,5 мл) та етанолі (1,5 мл) при кімнатній температурі у склянці з гвинтовою кришкою протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували 2X EtOAc. EtOAc промивали розсолем, сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Сиру суміш розміщали на силікагелі та хроматографували (градієнт 0-80 % ДХМ/EtOAc), отримуючи заголовну сполуку (173 мг, 81 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) млн $^{-1}$ 10,87 (s, 1 H), 8,54 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H), 7,68 (ddd, $J=14,56, 8,42, 6,13$ Гц, 1 H), 7,43 (t, $J=7,32$ Гц, 2 H), 7,32 (t, $J=7,97$ Гц, 1 H), 7,23 (t, $J=9,06$ Гц, 2 H), 6,75 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H), 3,53 (m, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 1,44 (m, 9 H); МС (ІЕР): 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 Приклад 252: N-[2-хлор-3-(2-(1,1-диметилетил)-5-{2-[2-(метилсульфоніл)етил]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 251, застосовуючи N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-етеніл-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,135 г, 0,247 ммол) та метансульфінат натрію (0,126 г, 1,234 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (127 мг, 82 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 10,72 (s, 1 H), 8,54 (d, $J=5,49$ Гц, 1 H), 7,52 (m, 3 H), 7,44 (m, 2 H), 6,48 (d, $J=5,49$ Гц, 1 H), 3,54 (m, 2 H), 3,28 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H); МС (ІЕР): 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 253: N-{3-[2-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



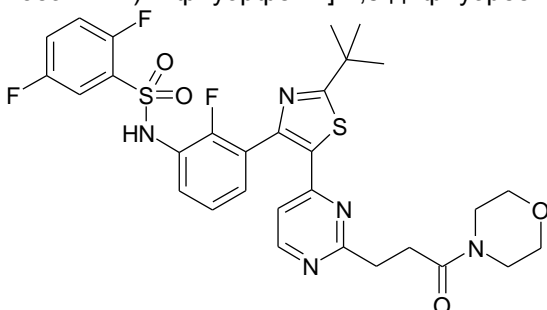
Етап А: N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 9, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (1,5 г, 3,40 ммол) та 4-тіоморфолінкарботіоамід 1,1-діоксид (0,792 мл, 4,07 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (2,06 мг, 98 % виходу). МС (ІЕР): 616 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: N-{3-[2-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (200 мг, 0,325 ммол) та 2N диметилцинк у толуєні (0,325 мл, 0,649 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (110 мг, 59 % виходу). МС (ІЕР): 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

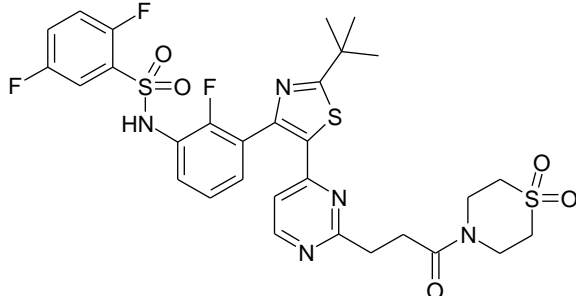
Приклад 254: N-[3-(2-(1,1-диметилетил)-5-(2-[3-(4-морфолініл)-3-оксопропіл]-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл)-2-флуорфеніл]-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



3-[4-[4-(3-[(2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинілпропанову кислоту (200 мг, 0,347 ммол) переносили у N,N-диметилформахід (ДМФ) (2 мл). НАТУ (0,158 г, 0,416), DIEA (0,134 г, 1,041 ммол), та морфілін (0,060 г, 0,694) додавали. Через 30 хвил, реакційну суміш концентрували та залишок очищали

за допомогою кислотної ВЕРХ Gilson (градієнт 10-90 %, Ацетонітрил/Н₂О + ТФОК; Колонка С18), отримуючи заголовну сполуку (147 мг, 53 %), як білий твердий матеріал. МС (ІЕР): 646 [М+Н]⁺.

Приклад 255: N-[3-(2-(1,1-диметилетил)-5-{2-[3-(1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл)-3-оксопропіл]-4-піримідиніл}-1,3-тіазол-4-іл)-2-флуорфеніл]-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

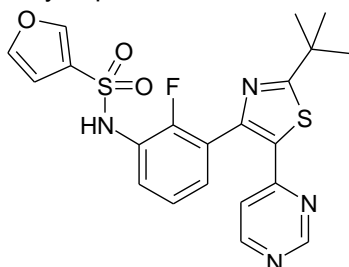


5

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 254, застосовуючи 3-{4-[4-(3-{(2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл}аміно)-2-флуорфеніл]-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідиніл}пропанову кислоту (200 мг, 0,347 ммол) та тіоморфолін 1,1-діоксид (0,094 г, 0,694 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (108 мг, 36 % виходу). МС (ІЕР): 694 [М+Н]⁺.

10

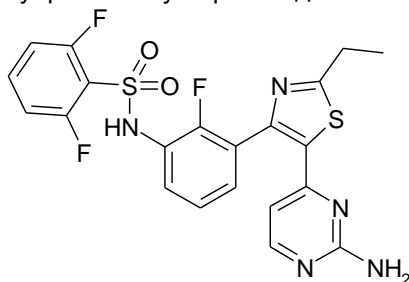
Приклад 256: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



15

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (77 мг, 0,156 ммол) та амонію форміат (98 мг, 1,562 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (23 мг, 30 % виходу). МС (ІЕР): 459 [М+Н]⁺.

Приклад 257: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-етил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

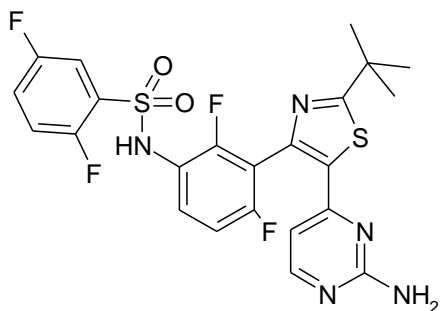


20

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-етил-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (100 мг, 0,196 ммол) та амонію гідроксид (3 мл, 77 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (52 мг, 51 % виходу). МС (ІЕР): 492 [М+Н]⁺.

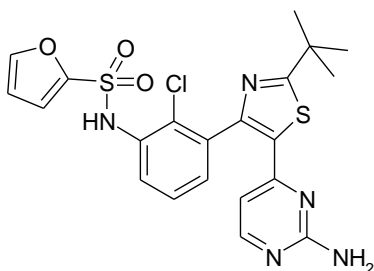
25

Приклад 258: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



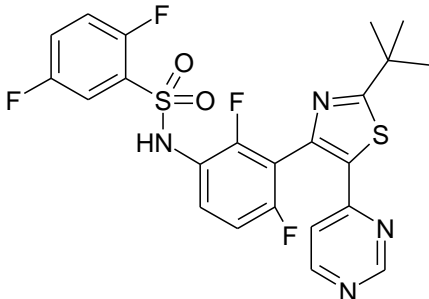
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (75 мг, 0,135 ммол) та амонію гідроксид (3 мл), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (50 мг, 69 % виходу). МС (ІЕР): 538 [M+H]⁺.

Приклад 259: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2-фурансульфонамід



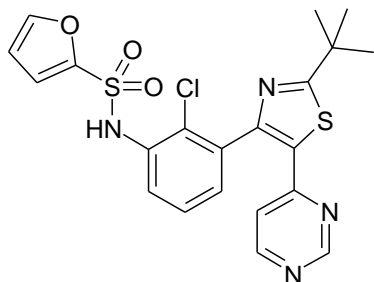
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід (75 мг, 0,147 ммол) та амонію гідроксид (3 мл), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (49 мг, 68 % виходу). МС (ІЕР): 490 [M+H]⁺.

Приклад 260: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (75 мг, 0,135 ммол) та амонію форміат (85 мг, 1,347 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (21 мг, 29 % виходу). МС (ІЕР): 523 [M+H]⁺.

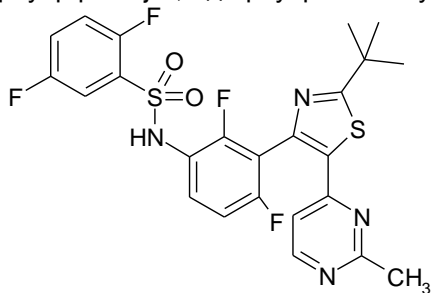
Приклад 261: N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід (75 мг,

0,147 ммол) та амонію форміат (93 мг, 1,47 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (23 мг, 34 % виходу). МС (ІЕР): 475 [M+H]⁺.

Приклад 262: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

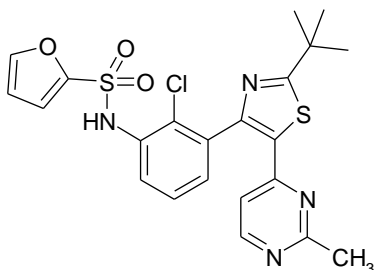


5

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2,4-дифлуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (150 мг, 0,269 ммол) та диметилцинк у толуені (0,269 мл, 0,539 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (105 мг, 72 % виходу). МС (ІЕР): 537 [M+H]⁺.

10

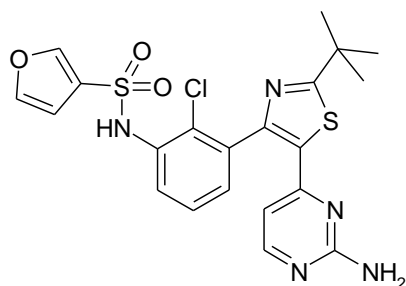
Приклад 263: N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2-фурансульфонамід (150 мг, 0,294 ммол) та диметилцинк у толуені (0,294 мл, 0,589 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (113 мг, 78 % виходу). МС (ІЕР): 489 [M+H]⁺.

15

Приклад 264: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід

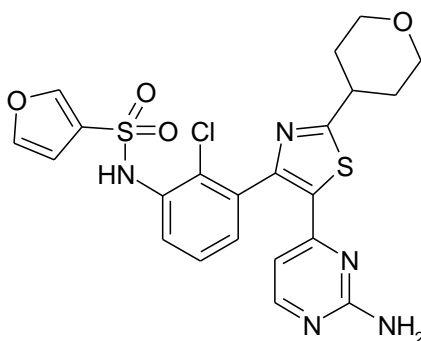


20

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід (130 мг, 0,255 ммол) та амонію гідроксид (3 мл), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (48 мг, 38 % виходу). МС (ІЕР): 490 [M+H]⁺.

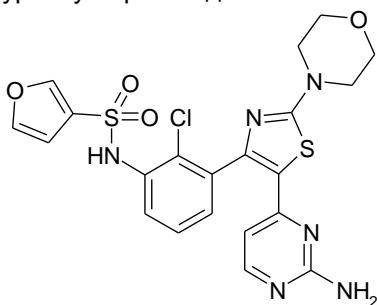
25

Приклад 265: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід



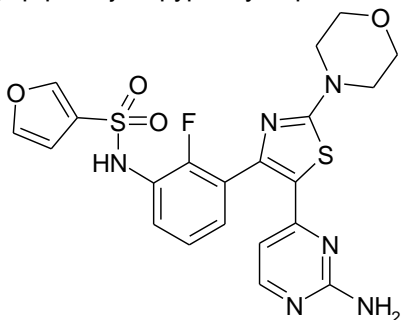
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід (95 мг, 0,177 ммол) та амонію гідроксид (4 мл), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (59 мг, 61 % виходу). МС (ІЕР): 519 [M+H]⁺.

Приклад 266: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-3-фурансульфонамід



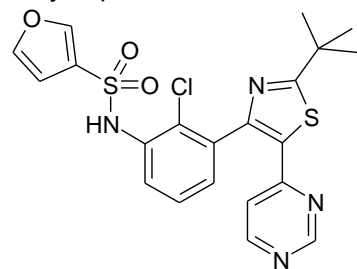
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід (114 мг, 0,212 ммол) та амонію гідроксид (4 мл) та 1,4-Діоксан (1 мл), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (82 мг, 70 % виходу). МС (ІЕР): 519 [M+H]⁺.

Приклад 267: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



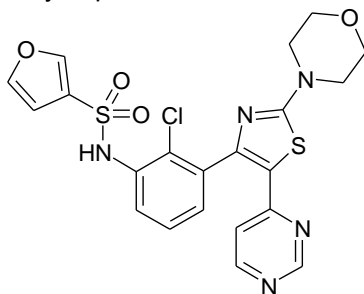
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (100 мг, 0,192 ммол) та амонію гідроксид (4 мл) та 1,4-Діоксан (1 мл), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (65 мг, 64 % виходу). МС (ІЕР): 503 [M+H]⁺.

Приклад 268: N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



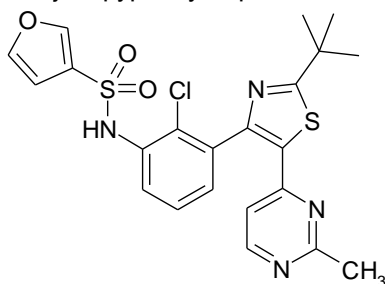
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід (130 мг, 0,255 ммол) та амонію форміат (161 мг, 2,55 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (50 мг, 39 % виходу). МС (ІЕР): 474 [M+H]⁺.

5 Приклад 269: N-{2-хлор-3-[2-(4-морфолініл)-5-(4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



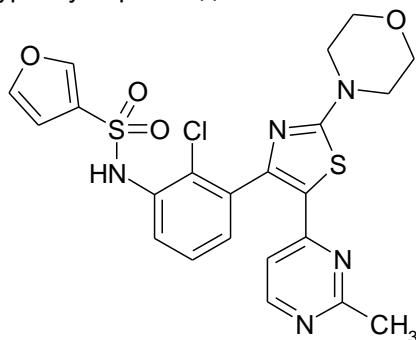
10 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 26, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід (114 мг, 0,212 ммол) та амонію форміат (134 мг, 2,11 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (33 мг, 29 % виходу). МС (ІЕР): 503 [M+H]⁺.

Приклад 270: N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



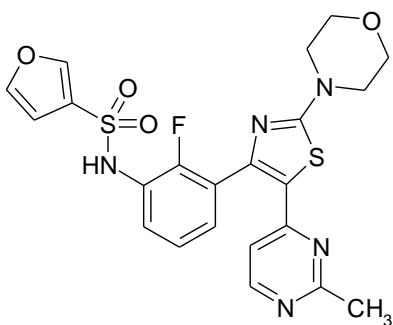
15 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід (130 мг, 0,255 ммол) та диметилцинк у толуені (0,255 мл, 0,510 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (35 мг, 26 % виходу). МС (ІЕР): 489 [M+H]⁺.

20 Приклад 271: N-{2-хлор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



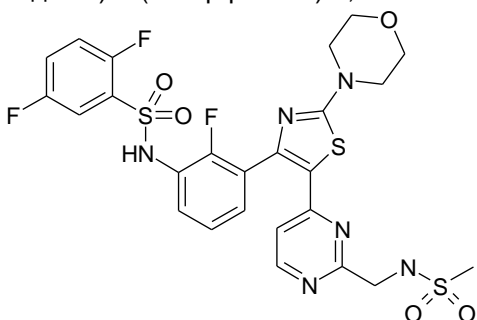
25 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід (115 мг, 0,214 ммол) та диметилцинк у толуені (0,214 мл, 0,427 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (60 мг, 51 % виходу). МС (ІЕР): 519 [M+H]⁺.

Приклад 272: N-{2-флуор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід

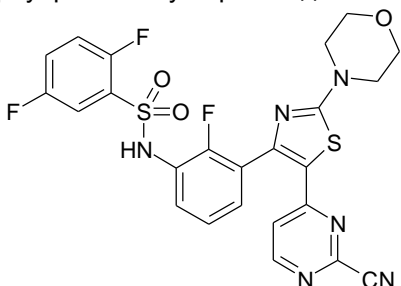


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (100 мг, 0,192 ммол) та диметилцинк у толуєні (0,192 мл, 0,383 ммол), отримували заголовну сполуку як

5 твердий матеріал (50 мг, 49 % виходу). МС (ІЕР): 502 [M+H]⁺.
Приклад 273: 2,5-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-[[метилсульфоніл]аміно]метил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

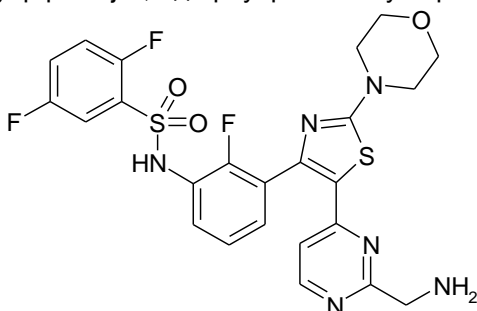


10 Етап А: N-{3-[5-(2-ціано-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



15 N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (3,54 г, 6,23 ммол), цинк ціанід (0,805 г, 6,86 ммол), та тетракіс (трифенілфосфін)паладій (0) (0,720 г, 0,623 ммол) перемішували у N,N-диметилформаміді (ДМФ) (27,1 мл) протягом ночі при 80 °С. Реакційну суміш додавали краплями у воду, отримуючи твердий матеріал. Тверді матеріали фільтрували та сушили у вакуумній шафі протягом ночі. ДХМ та MeOH (5:1) додавали до твердого матеріалу та нагрівали при 60 °С. Суміш охолоджували та фільтрували, отримуючи N-{3-[5-(2-ціано-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (2,06, 60 %). МС (ІЕР): 559 [M+H]⁺.

20 Етап В: N-{3-[5-[2-(амінометил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід

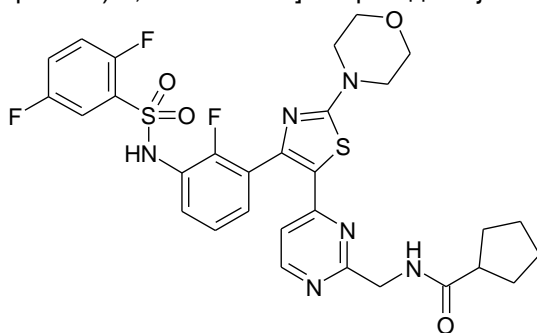


До суспензії N-{3-[5-(2-ціано-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонаміду (2,12 г, 3,80 ммол) у дихлорметані (ДХМ) (38,0 мл) при -78 °C додавали DIBAL-H (18,98 мл, 18,98 ммол). Жовту суспензію повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували 1 годину. Реакційну суміш гасили солями Рошелле та перемішували приблизно 1 годину. 4 Н HCl додавали до прозорої емульсії. Розчин HCl екстрагували ДХМ (3х). Водний шар пропускали через броунмілерит та нейтралізували 6N NaOH. Утворювався при нейтралізуванні твердий матеріал та його фільтрували, отримуючи N-{3-[5-[2-(амінометил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (1,57 г, 73 %). МС (ІЕР): 563 [M+H]⁺.

Етап С: 2,5-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-[[метилсульфоніл]аміно]метил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

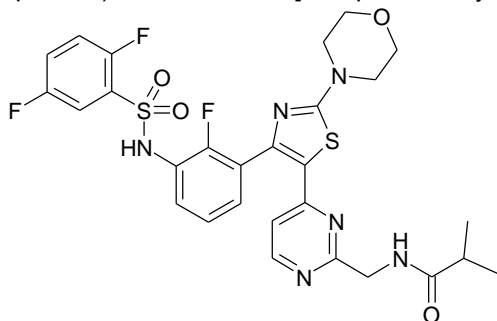
До суспензії N-{3-[5-[2-(амінометил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонаміду (0,1 г, 0,178 ммол) у дихлорметані (0,500 мл) додавали піридин (0,036 мл, 0,444 ммол) та розчин метансульфонілхлориду (0,025 г, 0,222 ммол) у дихлорметані (0,2 мл) та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували. Сирий продукт додавали до силікагелевої колонки та елювали ДХМ із MeOH (0 % до 10 %) та збирали фракції, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт обробляли EtOAc та гексанами та обробляли ультразвуком, отримуючи білий твердий матеріал. Твердий матеріал фільтрували, отримуючи 2,5-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-[[метилсульфоніл]аміно]метил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід (38 мг, 33 %), як білий твердий матеріал. МС (ІЕР): 641 [M+H]⁺.

Приклад 274: N-({4-[4-(3-[(2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідиніл}метил)циклопентанкарбоксамід



До суспензії N-{3-[5-[2-(амінометил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонаміду (0,1 г, 0,178 ммол) у дихлорметані (1,270 мл) додавали триетиламін (0,062 мл, 0,444 ммол). Розчин циклопентанкарбонілхлориду (0,024 г, 0,178 ммол) у дихлорметані (0,508 мл) додавали краплями та перемішували. Реакційну суміш гасили водою, екстрагували 2X ДХМ, органічні екстракти сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Сирий продукт додавали до силікагелевої колонки та елювали ДХМ з MeOH (0 % – 10 %) та збирали фракції, отримуючи заголовну сполуку як твердий матеріал (30 мг, 25 % виходу). МС (ІЕР): 659 [M+H]⁺.

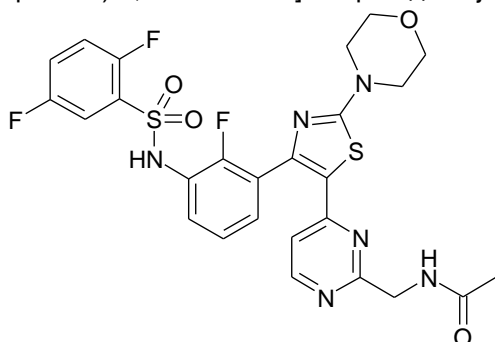
Приклад 275: N-({4-[4-(3-[(2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідиніл}метил)-2-метилпропанамід



До суспензії N-{3-[5-[2-(амінометил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонаміду (0,1 г, 0,178 ммол) у дихлорметані (1,778 мл) додавали HATU (0,084 г, 0,222 ммол) та 2-метилпропанову кислоту (0,047 г, 0,533 ммол). Реакційну суміш перемішували та нагрівали при 55 °C. Через 16 год., реакційну суміш гасили водою, екстрагували ДХМ (2х), сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Сирий продукт додавали до силікагелевої колонки та елювали ДХМ із 10 %

MeOH у ДХМ (5 % до 40 %) та збирали фракції, отримуючи заголовну сполуку як твердий матеріал (48 мг, 42 % виходу). МС (ІЕР): 633 [M+H]⁺.

Приклад 276: N-({4-[4-(3-{{(2,5-дифлуорфеніл)сульфоніл}аміно}-2-флуорфеніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідиніл}метил)ацетамід

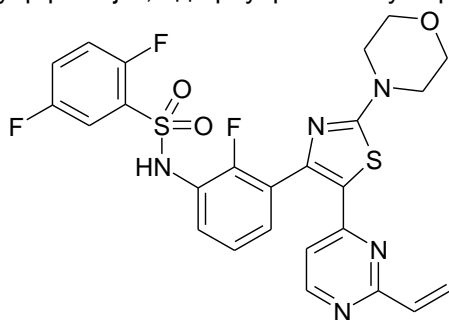


5

Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 275, застосовуючи N-{3-[5-[2-(амінометил)-4-піримідиніл]-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,1 г, 0,178 ммол) та оцтову кислоту (0,053 г, 0,889 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (30 мг, 27 % виходу). МС (ІЕР): 605 [M+H]⁺.

10

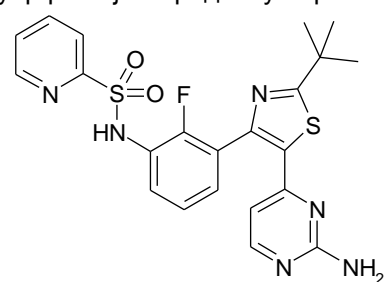
Приклад 277: N-{3-[5-(2-етеніл-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 251, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (0,82 г, 1,444 ммол) та калію вініл трифлуорборат (0,483 г, 3,61 ммол), отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (481 мг, 59 % виходу). МС (ІЕР): 588 [M-H]⁻.

15

Приклад 278: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-піридинсульфонамід



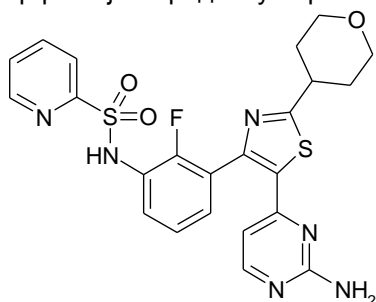
20

До суспензії натрію 2-піридинсульфінату (48,4 мг, 0,291 ммол) у дихлорметані (3 мл) додавали N-хлорсукцинімід (38,9 мг, 0,291 ммол). Через 1 годину реакційну суміш фільтрували через тонкий шар броунміпериту. До розчину сирого сульфонілхлориду додавали 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (50 мг, 0,146 ммол) та піридин (0,035 мл, 0,437 ммол), та суміш перемішували протягом 3 годин при температурі доквілля. Через 3 години реакційну суміш гасили метанолом, та сирю реакційну суміш концентрували, перерозчиняли у метанолі, та очищали зворотно-фазовою хроматографією ВЕРХ, елюючи 30-60 % ацетонітрил/0,1 % водна трифлуороцтова кислота. Потрібні фракції поєднували, нейтралізували водним насиченим натрію гідрогенкарбонатом та екстрагували етилацетат. Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи заголовну сполуку (8,8 мг, 12 %), як жовто-коричневий твердий матеріал. МС (ІЕР): 485 [M+H]⁺.

25

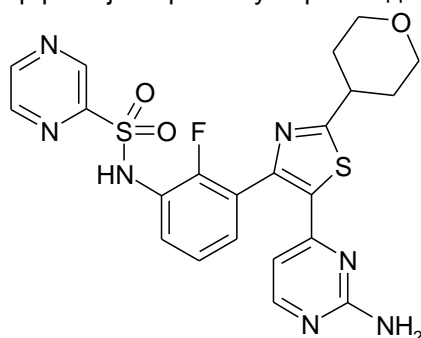
30

Приклад 279: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-піридинсульфонамід



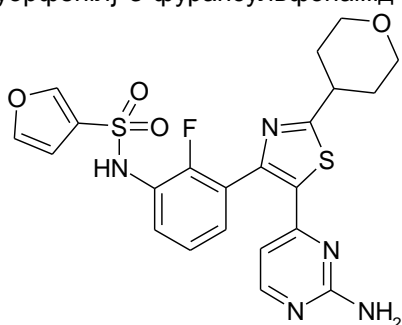
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 278, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (100 мг, 0,269 ммол) та натрію 2-піридинсульфінат (224 мг, 1,346 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (58 мг, 42 % виходу). МС (ІЕР): 513 [M-H]⁺.

Приклад 280: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-піразинсульфонамід



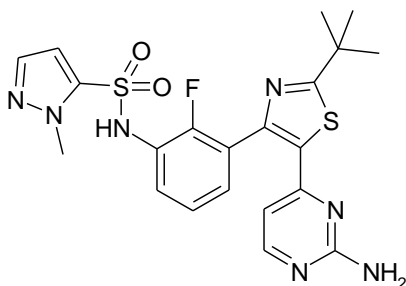
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 278, застосовуючи 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-5-іл]-2-піримідинамін (100 мг, 0,269 ммол) та натрію 2-піразинсульфінат (135 мг, 0,808 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (30 мг, 21 % виходу). МС (ІЕР): 514 [M-H]⁺.

Приклад 281: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



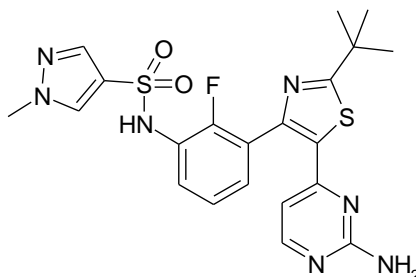
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (1,03 г × 3, 5,95 ммол) та амонію гідроксид (15 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (1,86 г, 61 % виходу). МС (ІЕР): 502 [M+H]⁺.

Приклад 282: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1H-піразол-5-сульфонамід гідрохлорид



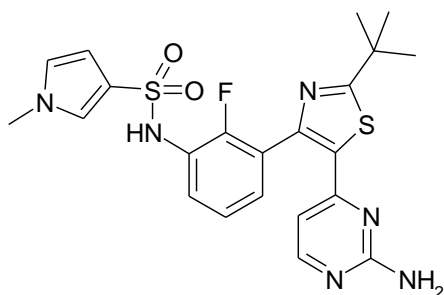
N-{3-[5-(2-Хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-піразол-5-сульфонамід (530 мг, 1,04 ммол) та амонію гідроксид (26 %, 15 мл) нагрівали у сталевому реакторі до 100 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували та концентрували під зменшеним тиском, залишок розчиняли у метанолі, та очищали за допомогою ВЕРХ (А=10м MNH₄HCO₃/H₂O, В= Ацетонітрил), тоді отриманий білий твердий матеріал розчиняли у EtOAc, обробляли HCl (г) протягом 30 хвил. Суміш концентрували під зменшеним тиском, та тоді залишок суспендували в етері (20 мл), обробляли ультразвуком протягом 3 хвил, фільтрували, твердий матеріал суспендували в етері (20 мл) знов, обробляли ультразвуком протягом 3 хвил, фільтрували, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий матеріал (142 мг, 26 %). ¹H ЯМР (MEOD-d₄): δ мн⁻¹ 8,05 (br s, 1 H), 7,61-7,65 (ddd, J1=7,7 Гц, J2=1,6 Гц, 1 H), 7,42-7,46 (m, 2 H), 7,32-7,36 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 6,70-6,71 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 6,25-6,27 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H). МС: 488,2 [M+H]⁺.

Приклад 283: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-піразол-4-сульфонамід гідрохлорид



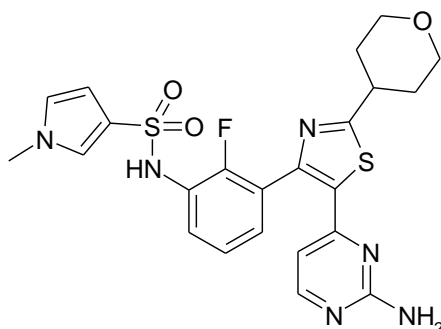
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 282, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-піразол-4-сульфонамід (750 мг, 1,47 ммол) та амонію гідроксид (12 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (183 мг, 23 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 10,13 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,11 (br s, 1,5 H), 7,68 (s, 1,5 H), 7,46-7,49 (dd, J1=7,6 Гц, J2=0,8 Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,27-7,31 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,06 (br s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H); МС: 488 [M+H]⁺.

Приклад 284: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-пірол-3-сульфонамід гідрохлорид



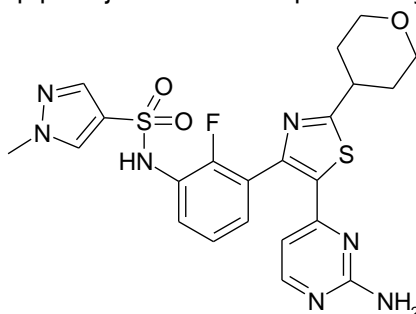
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 282, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-пірол-3-сульфонамід (230 мг, 0,45 ммол) та амонію гідроксид (5 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (130 мг, 54,8 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 9,80 (s, 1H), 8,13-8,15 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (br s, 2 H), 7,47-7,51 (dd, J1=7,6 Гц, J2=2,0 Гц, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 6,80-6,82 (t, J=2,4 Гц, 1 H), 6,23-6,24 (dd, J1=2,0H, J2=2,8 Гц, 1 H), 6,13-6,14 (d, J=6,0 Гц, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H); МС: 487,1 [M+H]⁺.

Приклад 285: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-пірол-3-сульфонамід гідрохлорид



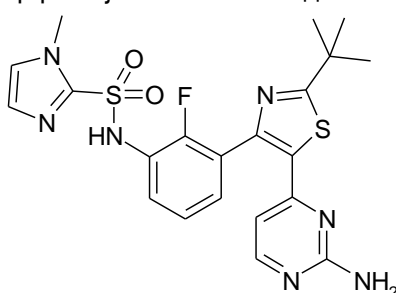
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 282, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-пірол-3-сульфонамід (260 мг, 0,487 ммол) та амонію гідроксид (10 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (132 мг, 49,2 %). ^1H ЯМР (MEOD- d_4): δ млн $^{-1}$ 7,92-7,93 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 7,50-7,54 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,16-7,23 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,31-6,64 (t, J=2,4 Гц, 1 H), 6,30-6,32 (d, J=6,0 Гц, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 3,94-3,97 (dd, J1=11,4 Гц, J2=2,4 Гц, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,47-3,53 (t, J1=11,4 Гц, 2 H), 3,26-3,28 (m, 1 H), 1,98-2,01 (dd, J1=11,8 Гц, J2=1,2 Гц, 2 H), 1,76-1,86 (dd, J1=12,1 Гц, J2=4,4 Гц, 2 H); МС: 515,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 286: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-піразол-4-сульфонамід гідрохлорид



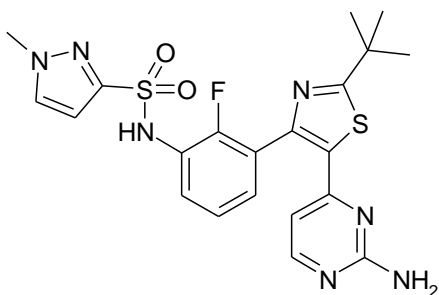
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 282, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-піразол-4-сульфонамід (720 мг, 1,34 ммол) та амонію гідроксид (15 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (122 мг, 16 %). ^1H ЯМР (MEOD- d_4): δ млн $^{-1}$ 7,95-7,97 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,52-7,56 (m, 2 H), 7,29-7,32 (t, J=6,0 Гц, 1 H), 7,21-7,25 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 6,32-6,33 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 3,92-3,96 (dd, J1=11,8 Гц, J2=3,2 Гц, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,45-3,51 (dd, J1=11,4 Гц, J2=1,2 Гц, 2 H), 3,23-3,31 (m, 1 H), 1,97-1,99 (d, J=11,2 Гц, 2 H), 1,75-1,85 (dd, J1=12,2 Гц, J2=4,0 Гц, 2 H); МС: 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 287: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-імідазол-2-сульфонамід гідрохлорид



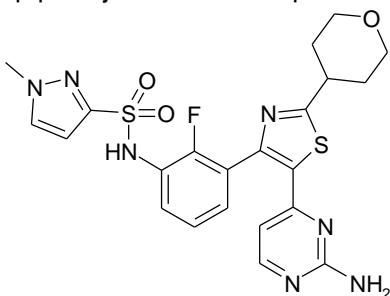
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 282, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-імідазол-2-сульфонамід (560 мг, 1,10 ммол) та амонію гідроксид (15 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (156 мг, 27 %). ^1H ЯМР (MEOD- d_4): δ млн $^{-1}$ 8,06 (br s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,36-7,40 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 4,06 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H). МС: 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 288: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-піразол-3-сульфонамід гідрохлорид



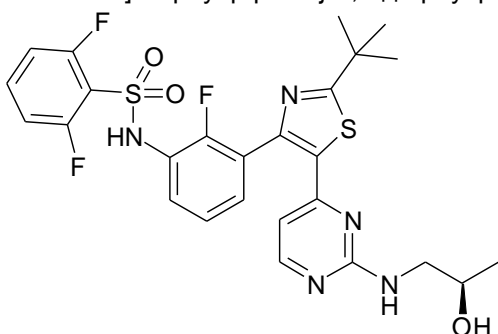
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 282, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-піразол-3-сульфонамід (760 мг, 1,50 ммол) та амонію гідроксид (15 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (130 мг, 54 %). ^1H ЯМР (MEOD- d_4): δ млн $^{-1}$ 7,94-7,96 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,60-7,60 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,44-7,49 (dd, J1=7,7 Гц, J2=1,2 Гц, 1H), 7,27-7,30 (t, J=6,4 Гц, 1H), 7,15-7,19 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,56-6,56 (t, J=2,4 Гц, 1H), 6,41-6,43 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); МС: 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 289: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-піразол-3-сульфонамід гідрохлорид



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 282, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-1-метил-1Н-піразол-3-сульфонамід (640 мг, 1,19 ммол) та амонію гідроксид (15 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (340 мг, 51,5 %). ^1H ЯМР (MEOD- d_4): δ млн $^{-1}$ 7,93-7,95 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,59-7,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,46-7,50 (dd, J1=7,8 Гц, J2=1,6 Гц, 1H), 7,24-7,28 (dd, J1=6,8 Гц, J2=1,6 Гц, 1H), 7,15-7,18 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,54-6,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,32-6,34 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,92-3,96 (dd, J1=11,6 Гц, J2=2,4 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,45-3,51 (dd, J1=11,6 Гц, J2=2,0 Гц, 2H), 3,21-3,28 (m, 1H), 1,96-2,00 (dd, J1=12,8 Гц, J2=2,4 Гц, 2H), 1,75-1,85 (dd, J1=12,2 Гц, J2=4,4 Гц, 2H); МС: 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

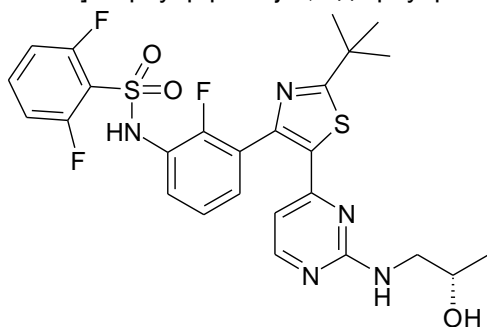
Приклад 290: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-[(2R)-2-гідроксипропіл]аміно)-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



5 мл мікрохвильову тубу завантажували N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамідом (250 мг, 0,464 ммол) та (R)-(-)-1-аміно-2-пропанолом (348 мг, 4,64 ммол) у толуєні (3 мл), отримуючи безбарвний розчин, при кімнатній температурі під азотом. Герметичну реакційну суміш опромінювали мікрохвилями при 90 °С протягом 30 хвил. Реакційну суміш концентрували. Залишок хроматографували на силікагелевій колонці та елювали CH_2Cl_2 хлороформ/метанол/амонію гідроксид (90:9:1) (5 % до 75 %) та збирали фракції, отримуючи сіль амонію продукту. Сіль амонію розбавляли етилацетатом (10 мл) та водою (10 мл) та перемішували. 1N HCl додавали до pH= 6. Після перемішування, EtOAc-шар відокремлювали, залишаючи водний шар. EtOAc-шар сушили

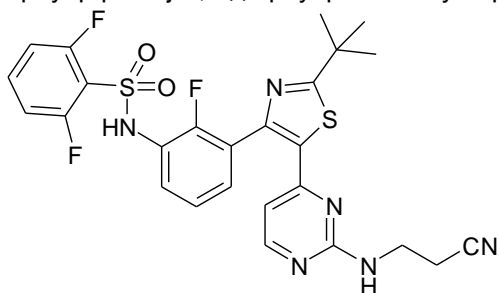
безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-[[2R]-2-гідроксипропіл]аміно)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (180 мг, 65,8 % виходу). МС (ІЕР): 578 [M+H]⁺.

Приклад 291: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-[[2S]-2-гідроксипропіл]аміно)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



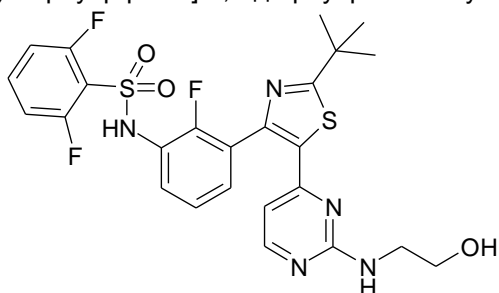
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 291, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (250 мг, 0,464 ммол) та (S)-(+)-1-аміно-2-пропанол (348 мг, 4,64 ммол), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (40 мг, 14 %). МС (ІЕР): 578 [M+H]⁺.

Приклад 292: N-{3-[5-(2-[(2-ціаноетил)аміно]-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



5 мл мікрохвильову тубу завантажували N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамідом (250 мг, 0,464 ммол) та 3-амінопропіонітрилом (163 мг, 2,319 ммол) та CsF (70,5 мг, 0,464 ммол) у диметилсульфоксиді (3,00 мл), отримуючи жовтий розчин при кімнатній температурі під азотом. Герметичну реакційну суміш опромінювали мікрохвилями при 90 °C протягом 30 хвил. Для другого разу герметичну реакційну суміш опромінювали мікрохвилями при 100 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою та утворювався білий твердий матеріал. Реакційну суміш фільтрували та промивали водою. Сирий продукт хроматографували на силікагелевій колонці та елювали сумішшю CH₂Cl₂ хлороформ/метанол/амонію гідроксид (90:9:1) (5 % – 100 %) та збирали фракції. Воду та ДХМ додавали до твердого матеріалу та доводили до pH = 6 та екстрагували ДХМ (3x). Шари CH₂Cl₂ сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи N-{3-[5-(2-[(2-ціаноетил)аміно]-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (35 мг, 12 %). МС (ІЕР): 573 [M+H]⁺.

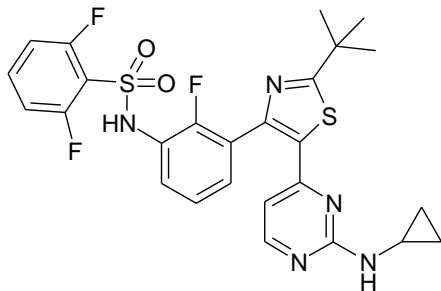
Приклад 293: N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-[(2-гідроксіетил)аміно]-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 290, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-

дифлуорбензенсульфонамід (250 мг, 0,464 ммол) та 2-аміноетанол (142 мг, 2,31 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (110 мг, 39 %). МС (ІЕР): 564 [M+H]⁺.

Приклад 294: N-{3-[5-[2-(циклопропіламіно)-4-піримідиніл]-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

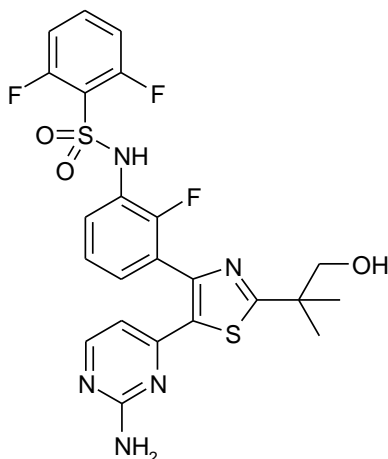


5

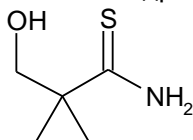
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 290, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (250 мг, 0,464 ммол) та циклопропіламін (0,163 мл, 2,31 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (40 мг, 14 %). МС (ІЕР): 560 [M+H]⁺.

10

Приклад 295: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: 3-Гідрокси-2,2-диметилпропантіоамід



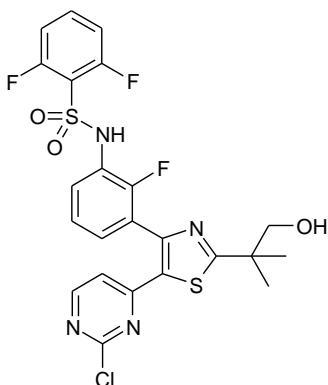
15

1М-трет-Бутиламонію флуорид (2 мл 1М) у ТГФ додавали до суспензії 3-[(1,1-диметилетил)(дифеніл)силіл]окси}-2,2-диметилпропанаміду (отримувано згідно із Eur. J. Org. Chem., 2007, 934) (150 мг, 0,404 ммол) у ТГФ (2 мл) при температурі довкілля. Суміш нагрівали до розчинення усіх твердих матеріалів та розчин перемішували при температурі довкілля протягом 1 години. Розчинник випарювали та залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) та водою (25 мл). Відокремлювали органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували та фільтрат випарювали до прозорої смоли, що флеш-хроматографували, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий матеріал (49 мг, 89 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 9,50 (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 4,86 (t, J=14 Гц, 1H), 3,45 (d, J=14 Гц), 1,42 (s, 6H). МС (ІЕР) 134,1 [M+H]⁺.

20

Етап В: N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

25

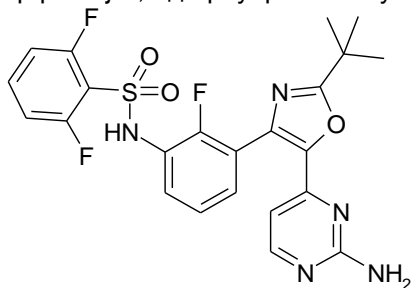


Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 9, застосовуючи N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (750 мг, 1,7 ммол), NBS (317 мг, 1,782 ммол), та 3-гідрокси-2,2-диметилпропантіоамід (248 мг, 1,86 ммол), отримували заголовну сполуку як жовту пінку (460 мг, 45 %). Частину зразку кристалізували з суміші етилацетат – гексани. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,92 (s, 1 H) 8,54 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H) 7,64-7,74 (m, 1 H) 7,41-7,50 (m, 2 H) 7,31-7,36 (m, 1 H) 7,24 (t, $J=8,97$ Гц, 2 H) 6,87 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H) 5,2-5,4 (br s, 1H) 3,54 (s, 2H) 1,36 (s, 6 H). МС (ІЕР): 555,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

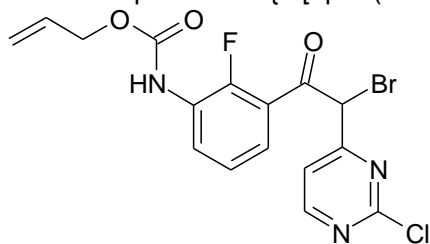
Етап С: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (450 мг, 0,811 ммол) та насичений водний амонію гідроксид (6,0 мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 90 °С протягом 90 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою, розчин розшаровували етилацетатом та рН суміші доводили до 7, отримуючи смолистий залишок. Рідину декантували та відкладали; смолу розчиняли у нагрітій суміші етилацетат, дихлорметан та метанол та розчин додавали до попередньої рідини. рН цієї суміші знов доводили до 7,0. Органічну фазу відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та випарювали, отримуючи оранжеву пінку, що розчиняли в етилацетаті (5 мл). Додавання краплями цього розчину до гексанів при швидкому перемішуванні (100 мл) дало кремову білу суспензію, котру фільтрували, фільтр-шар промивали гексанами, тоді сушили на повітрі, отримуючи заголовну сполуку як світло-жовтий твердий матеріал (370 мг, 81 % виходу). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,88 (s, 1 H) 7,97 (d, $J=5,05$ Гц, 1 H) 7,64-7,77 (m, 1 H) 7,40-7,48 (m, 1 H) 7,33-7,39 (m, 1 H) 7,18-7,32 (m, 4 H) 6,75 (s, 2 H) 5,84 (d, $J=5,05$ Гц, 1 H) 5,09 (t, $J=5,43$ Гц, 1 H) 3,51 (d, $J=5,31$ Гц, 2 H) 1,33 (s, 6 H). МС (ІЕР): 536,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 296: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



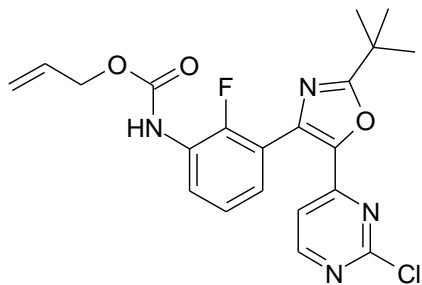
Етап А: 2-пропен-1-іл {3-[бром(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамат



При перемішуванні до суміші 2-пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамату (5 г, 14,30 ммол) у DMA (100 мл) додавали NBS (2,54 г, 14,30 ммол) та суміш перемішували при 25 °С протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду (400 мл) та екстрагували EtOAc (100 мл \times 3). Комбіновані органічні шари сушили безводним натрію

сульфатом та випарювали, отримуючи заголовну сполуку як жовту оливу (6,1 г, 99 %). МС (ЕР): 427 [M+H]⁺.

Етап В: 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат

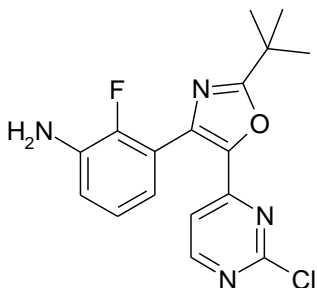


5

При перемішуванні суміш 2-пропен-1-іл {3-[бром(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамату (6,1 г, 14,23 ммол) та 2,2-диметилпропанаміду (2,16 г, 21,35 ммол) у DMA (200 мл) нагрівали до 80 °С протягом 2 доби. Після охолодження реакційну суміш виливали у воду (500 мл) та екстрагували EtOAc (100 мл × 5). Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, відокремлювали, сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Сирий продукт додавали до силікагелевої колонки та елювали петролейним етером із EtOAc (10 % до 16 %) та збирали фракції, отримуючи заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (1,21 г, 19 %). МС (ЕР): 431 [M+H]⁺.

10

Етап С: 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуоранілін

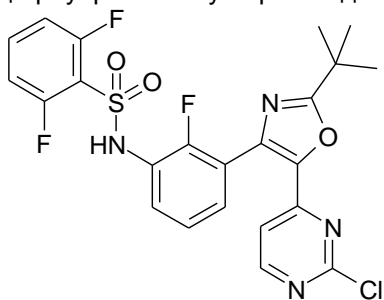


15

Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 13, застосовуючи 2-пропен-1-іл {3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}карбамат (1,2 г, 2,78 ммол) та три-н-бутилстанум гідрид (1,21 г, 4,17 ммол), отримували заголовну сполуку як жовтий твердий матеріал (530 мг, 55 %). МС (ІЕР): 347 [M+H]⁺.

20

Етап D: N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



25

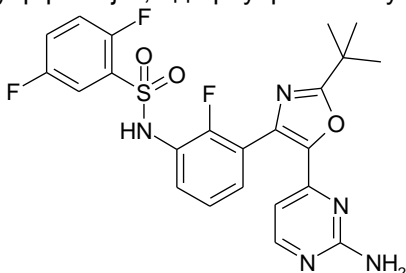
Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 14, застосовуючи 3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуоранілін (150 мг, 0,433 ммол) та 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлорид (184 мг, 0,865 ммол), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (135 мг, 59 %). МС (ЕР): 522 [M+H]⁺.

Етап Е: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

30

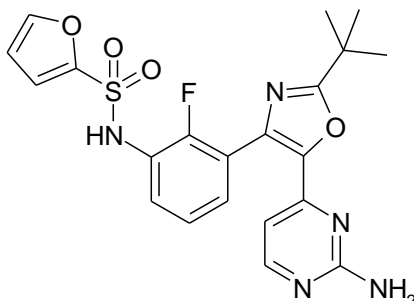
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (94 мг, 0,179 ммол) та амонію гідроксид (5 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (30 мг, 33 %). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 10,34 (br s, 1H), 8,18-8,19 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,30-7,34 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,21-7,24 (m, 3H), 6,56 (br s, 2H), 6,45 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1,40 (s, 9H); МС: 504 [M+H]⁺.

Приклад 297: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



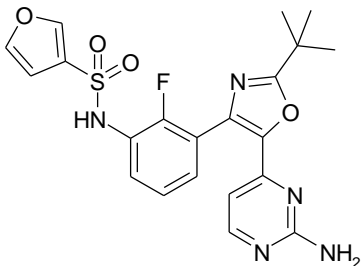
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (135 мг, 0,258 ммол) та амонію гідроксид (5 мл), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (75 мг, 58 %). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ млн $^{-1}$ 10,74 (br s, 1H), 8,26 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,45-7,61 (m, 4H), 7,28-7,37 (m, 1H), 6,63-7,26 (m, 1H), 6,62 (d, J=5,6 Гц, 1H), 1,40 (s, 9H); МС: 504 [M+H] $^{+}$.

Приклад 298: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід



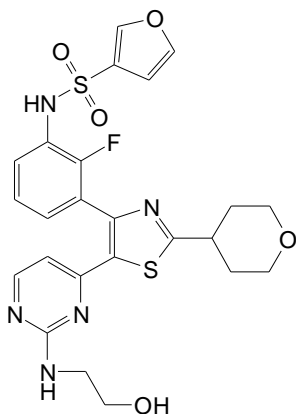
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2-фурансульфонамід (72 мг, 0,151 ммол) та амонію гідроксид (5 мл), отримували заголовну сполуку як білий твердий матеріал (62 мг, 89 %). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ млн $^{-1}$ 10,57 (br s, 1H), 8,26 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,57 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1,41 (s, 9H); МС: 458 [M+H] $^{+}$.

Приклад 299: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



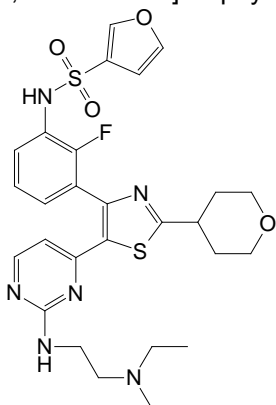
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52, Етап В, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-оксазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (85 мг, 0,178 ммол) та амонію гідроксид (5 мл), отримували заголовну сполуку як білуватий твердий матеріал (74 мг, 91 %). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ млн $^{-1}$ 10,25 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,83 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,25 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (br s, 2H), 6,50 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1,41 (s, 9H); МС: 458 [M+H] $^{+}$.

Приклад 300: N-{2-флуор-3-[5-{2-[(2-гідроксіетил)аміно]-4-піримідиніл}-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



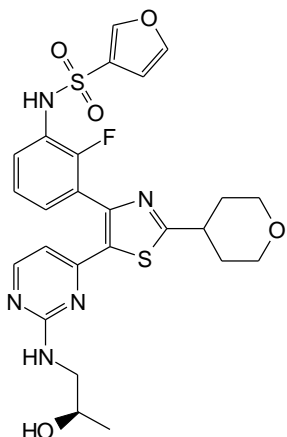
До розчину N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (110 мг, 0,211 ммол) у толуєні (2 мл) додавали етаноламін (64,5 мг, 1,056 ммол) та реакційну суміш нагрівали у МШ протягом 30 хвил при 140 °С. Метанол (1 мл) додавали та розчин очищали хроматографією (100 % EtOAc до 20 % MeOH:EtOAc). N-{2-флуор-3-[5-{2-[(2-гідроксіетил)аміно]-4-піримідиніл}-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід (53 мг, 43,7 %) виділяли, як білий порошок. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ мл n^{-1} 1,74 (qd, $J=12,19, 4,48$ Гц, 2 Н), 2,01 (dd, $J=12,66, 2,12$ Гц, 2 Н), 3,21-3,34 (m, 4 Н), 3,42-3,57 (m, 4 Н), 3,93 (dt, $J=9,58, 2,22$ Гц, 2 Н), 4,67 (t, $J=6,00$ Гц, 1 Н), 6,66 (t, $J=1,29$ Гц, 1 Н), 7,17 (t, $J=5,75$ Гц, 1 Н), 7,24-7,40 (m, 2 Н), 7,46 (td, $J=7,69, 1,99$ Гц, 1 Н), 7,82 (t, $J=1,80$ Гц, 1 Н), 8,08 (d, $J=5,18$ Гц, 1 Н), 8,28 (t, $J=1,20$ Гц, 1 Н), 10,31 (s, 1 Н); МС (ІЕР): 546,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 301: N-{3-[5-(2-{[2-(діетиламіно)етил]аміно}-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



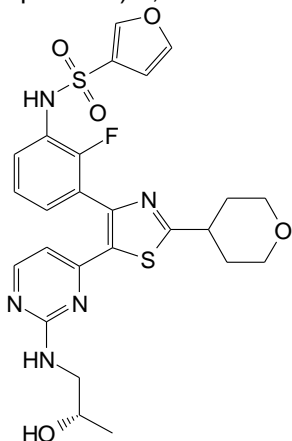
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 300, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (110 мг, 0,211 ммол), N,N-діетил-1,2-етандіамін (123 мг, 1,056 ммол) у 1,4-діоксані (2 мл), отримували заголовну сполуку як жовту пінку (30 мг, 22,47 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ мл n^{-1} 1,01 (t, $J=6,44$ Гц, 6 Н), 1,65-1,83 (m, 2 Н), 2,01 (dd, $J=12,76, 1,89$ Гц, 2 Н), 2,58-2,73 (m, 6 Н), 3,27-3,41 (m, 5 Н), 3,42-3,58 (m, 2 Н), 3,93 (dt, $J=9,54, 2,18$ Гц, 2 Н), 5,78-6,17 (m, 1 Н), 6,60 (d, $J=1,26$ Гц, 1 Н), 6,97-7,28 (m, 3 Н), 7,43 (td, $J=7,77, 1,64$ Гц, 1 Н), 7,75 (s, 1 Н), 7,96-8,30 (m, 2 Н); МС (ІЕР): 601,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 302: N-{2-флуор-3-[5-(2-{[(2R)-2-гідроксипропіл]аміно}-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



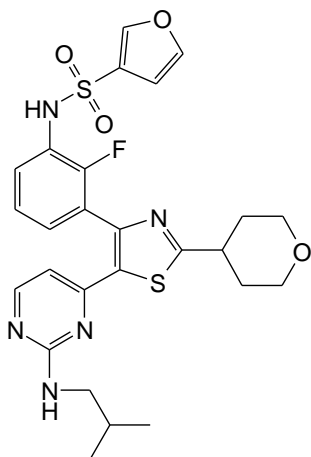
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 300, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (110 мг, 0,211 ммол), (R)-(-)-1-амінопропанол (79 мг, 1,056 ммол) у 1,4-діоксані (2 мл), отримували заголовну сполуку як жовту пінку (48 мг, 0,081 ммол, 38,6 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 0,93-1,12 (m, 3 H), 1,75 (qd, J=12,13, 4,29 Гц, 2 H), 2,02 (d, J=1,77 Гц, 1 H), 3,00-3,24 (m, 2 H), 3,24-3,33 (m, 1 H), 3,40-3,59 (m, 2 H), 3,78 (dt, J=10,67, 5,65 Гц, 1 H), 3,93 (dd, J=11,24, 2,15 Гц, 2 H), 4,69 (d, J=1,26 Гц, 1 H), 5,79-6,06 (m, 1 H), 6,66 (d, J=1,26 Гц, 1 H), 7,13 (t, J=5,81 Гц, 1 H), 7,20-7,40 (m, 2 H), 7,40-7,53 (m, 1 H), 7,81 (t, J=1,77 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=5,05 Гц, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 10,30 (br. s., 1 H); МС (ІЕР): 560,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 303: N-{2-флуор-3-[5-(2-[[2S]-2-гідроксипропіл]аміно)-4-піримідиніл]-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



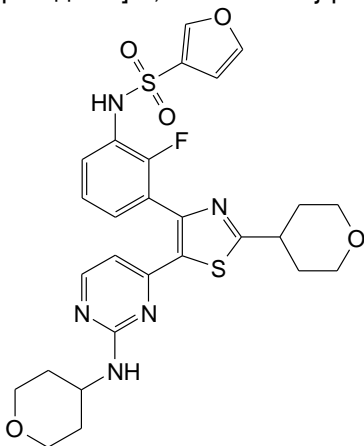
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 300, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (110 мг, 0,211 ммол), (S)-(+)-1-аміно-2-пропанол (79 мг, 1,056 ммол) у 1,4-діоксані (2 мл), отримували заголовну сполуку як білу пінку (44 мг, 0,075 ммол, 35,4 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 1,05 (d, J=6,32 Гц, 3 H), 1,75 (qd, J=12,13, 4,04 Гц, 2 H), 1,99-2,09 (m, 2 H), 2,98-3,24 (m, 2 H), 3,29 (tt, J=11,49, 3,92 Гц, 1 H), 3,39-3,53 (m, 2 H), 3,78 (dt, J=11,31, 5,84 Гц, 1 H), 3,93 (dd, J=11,49, 2,15 Гц, 2 H), 4,69 (br s., 1 H), 5,94 (d, J=1,26 Гц, 1 H), 6,66 (d, J=1,01 Гц, 1 H), 7,13 (t, J=5,81 Гц, 1 H), 7,23-7,39 (m, 2 H), 7,46 (t, J=6,95 Гц, 1 H), 7,82 (t, J=1,77 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=5,05 Гц, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H); МС (ІЕР): 560,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 304: N-{2-флуор-3-[5-{2-[(2-метилпропіл)аміно]-4-піримідиніл}-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



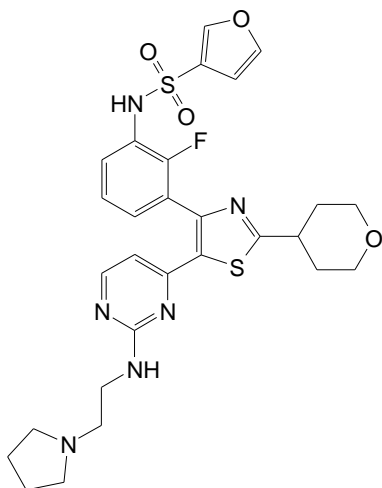
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 300, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (110 мг, 0,211 ммол), ізобутиламін (77 мг, 1,056 ммол) у 1,4-діоксані (2 мл), отримували заголовну сполуку як жовту рідинку (28 мг, 0,048 ммол, 22,59 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 0,87 (d, $J=6,57$ Гц, 7 Н), 1,76 (td, $J=12,00$, 3,79 Гц, 3 Н), 1,94-2,06 (m, 2 Н), 3,25-3,34 (m, 2 Н), 3,41-3,50 (m, 2 Н), 3,93 (dt, $J=9,66$, 2,12 Гц, 2 Н), 5,79-6,04 (m, 1 Н), 6,66 (d, $J=1,26$ Гц, 1 Н), 7,20-7,41 (m, 3 Н), 7,41-7,56 (m, 1 Н), 7,81 (t, $J=1,77$ Гц, 1 Н), 8,08 (d, $J=5,30$ Гц, 1 Н), 8,28 (s, 1 Н), 10,31 (s, 1 Н); МС (ІЕР): 558,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 305: N-(2-флуор-3-{2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-5-[2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-4-піримідиніл]-1,3-тіазол-4-іл}феніл)-3-фурансульфонамід



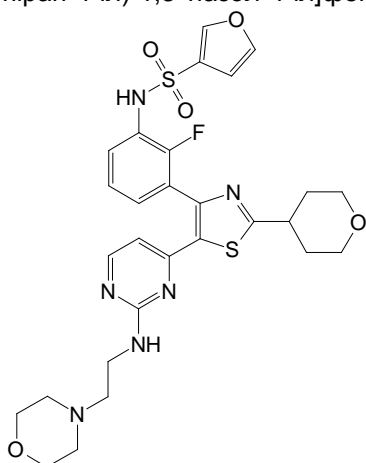
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 300, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (110 мг, 0,211 ммол), 4-амінотетрагідропіран (107 мг, 1,056 ммол) у 1,4-діоксані (2 мл), отримували заголовну сполуку як коричневу рідинку (20 мг, 0,032 ммол, 15 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 1,33-1,63 (m, 2 Н), 1,75 (qd, $J=11,96$, 4,29 Гц, 4 Н), 1,99-2,05 (m, 2 Н), 3,19-3,39 (m, 5 Н), 3,47 (td, $J=11,62$, 1,77 Гц, 2 Н), 3,78-3,90 (m, 2 Н), 3,90-3,98 (m, 2 Н), 6,66 (d, $J=1,26$ Гц, 1 Н), 7,23-7,38 (m, 3 Н), 7,45 (t, $J=6,95$ Гц, 1 Н), 7,82 (t, $J=1,77$ Гц, 1 Н), 8,11 (d, $J=4,55$ Гц, 1 Н), 8,28 (s, 1 Н), 10,32 (s, 1 Н); МС (ІЕР): 586,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 306: N-{2-флуор-3-[5-(2-{[2-(1-піролідиніл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 300, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (110 мг, 0,211 ммол), [2-(1-піролідиніл)етил]амін (121 мг, 1,056 ммол) у 1,4-діоксані (2 мл)), отримували заголовну сполуку як білу пінку (30 мг, 22 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 1,58-1,87 (m, 6 H), 2,01 (dd, $J=12,88$, 2,02 Гц, 2 H), 2,54-2,88 (m, 6 H), 3,12-3,43 (m, 3 H), 3,47 (td, $J=11,62$, 2,02 Гц, 2 H), 3,93 (dt, $J=9,47$, 2,21 Гц, 2 H), 5,77 (s, 1 H), 5,91-6,31 (m, 1 H), 6,56 (d, $J=1,26$ Гц, 1 H), 6,92 (br. s., 1 H), 7,07 (t, $J=7,71$ Гц, 1 H), 7,18 (br. s., 1 H), 7,41 (td, $J=8,02$, 1,64 Гц, 1 H), 7,70 (t, $J=1,77$ Гц, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,11 (d, $J=5,05$ Гц, 1 H); МС (ІЕР): 599,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

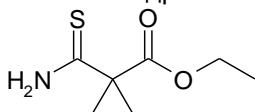
Приклад 307: N-{2-флуор-3-[5-(2-{[2-(4-морфолініл)етил]аміно}-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 300, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (110 мг, 0,211 ммол), [2-(4-морфолініл)етил]амін (137 мг, 1,056 ммол) у 1,4-діоксані (2 мл), отримували заголовну сполуку як білу пінку (35 мг, 25,6 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 1,62-1,83 (m, 2 H), 2,01 (dd, $J=12,76$, 2,15 Гц, 2 H), 2,35-2,47 (m, 7 H), 3,23-3,32 (m, 2 H), 3,47 (td, $J=11,56$, 1,89 Гц, 2 H), 3,57 (t, $J=4,42$ Гц, 4 H), 3,93 (dt, $J=9,35$, 2,27 Гц, 2 H), 5,81-6,11 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 7,13 (t, $J=5,31$ Гц, 1 H), 7,24 (d, $J=5,56$ Гц, 2 H), 7,44 (dt, $J=9,66$, 3,76 Гц, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,09 (d, $J=5,30$ Гц, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 10,32 (d, $J=1,01$ Гц, 1 H); МС (ІЕР): 615,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 308 та Приклад 309: 2-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-4-(3-{[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-2-метилпропанов кислот та 2-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-4-(3-{[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-2-метилпропанамід

Етап А: 3-Гідрокси-2,2-диметилпропантіоамід

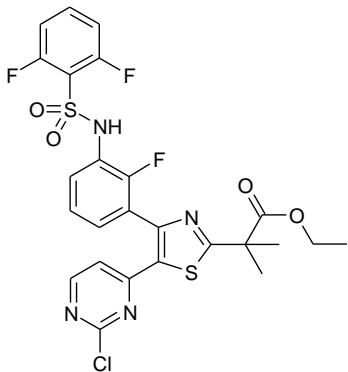


етил 2-ціано-2-метилпропаноат (2,5 г, 17,71 ммол) та дифенілфосфінодитіонову кислоту (8,86 г, 35,4 ммол) в ізопропанолі (150 мл) нагрівали при кипінні під зворотним холодильником

протягом ночі, тоді охолоджували до температури довкілля. Суміш переносили у холодильник на 50 хвилин і швидко фільтрували (білий осад утворювався протягом зберігання у холодильнику). Фільтрат випарювали, залишок розчиняли у ДХМ (250 мл) та розчин промивали послідовно 100 мл кожного з води, 1N-NaOH та насичений водний натрію гідрогенкарбонату.

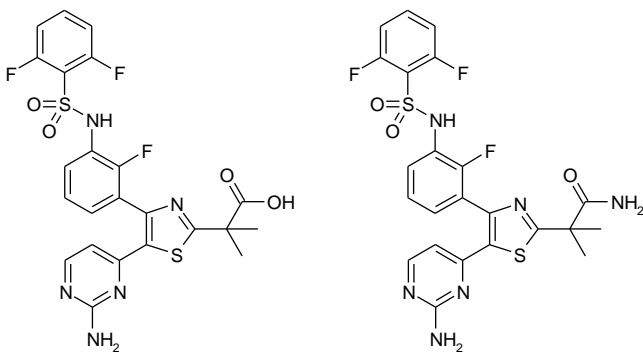
Після сушки (MgSO_4), розчин фільтрували та фільтрат випарювали, отримуючи прозору рідину, котру бул флеш-хроматографували на силікагелі, отримуючи заголовну сполуку як жовту рідину (0,43 г, 14 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 9,73 (br s, 1 H) 8,82 (br s, 1 H) 3,96-4,15 (q, $J=7,07$ Гц, 2 H) 1,40 (s, 6 H) 1,16 (t, $J=7,07$ Гц, 3 H), МС (ІЕР) 175,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап В: Етил 2-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-[[2,6-дифлуорфеніл]сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-1,3-тіазол-2-іл]-2-метилпропаноат



Способом, аналогічним способу, описаному для інтермедіату 9, застосовуючи N-{3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (962 мг, 2,18 ммол) та 3-гідрокси-2,2-диметилпропантіоамід (394 мг, 2,26 ммол), отримували заголовну сполуку як білу пінку (940 мг, 72 % виходу). Частину зразку кристалізували від етилацетат – гексани. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 10,93 (s, 1 H), 8,58 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H), 7,63-7,76 (m, 1 H), 7,41-7,52 (m, 2 H), 7,29-7,38 (m, 1 H), 7,24 (t, $J=8,97$ Гц, 2 H), 6,91 (d, $J=5,31$ Гц, 1 H), 4,14 (q, $J=7,07$ Гц, 2 H), 1,67 (s, 6 H), 1,15 (t, $J=7,07$ Гц, 3 H). МС (ІЕР): 597,0, 598,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап С: 2-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-4-(3-[[2,6-дифлуорфеніл]сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-1,3-тіазол-2-іл]-2-метилпропанов кислот та 2-[5-(2-Аміно-4-піримідиніл)-4-(3-[[2,6-дифлуорфеніл]сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-1,3-тіазол-2-іл]-2-метилпропанамід



Розчин етил 2-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-[[2,6-дифлуорфеніл]сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-1,3-тіазол-2-іл]-2-метилпропаноату (75 мг, 0,126 ммол) та насичений водний амонію гідроксид (16,0 мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 90 °C протягом 15 хвилин.

Реакційну суміш концентрували, розбавляли водою, та екстрагували етилацетатом (6 × 25 мл) та хлороформом (1 × 25 мл). Комбіновані органічні сушили (MgSO_4), фільтрували та фільтрат випарювали; залишок відкладали. рН водної фази довели до ~13 1N-NaOH (загальн. об. ~8 мл) та розчин пропускали через смолу "Diaion HP20SS", елюючи спершу водою, тоді сумішшю ацетон-вода. Фракцію, що містить продукт (моніторинг РХ-МС) концентрували, довели до рН 12 та ліофілізували, отримуючи 2-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(3-[[2,6-дифлуорфеніл]сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-1,3-тіазол-2-іл]-2-метилпропанових кислот, динатрію-сіль (4,9 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 7,95 (d, $J=5,05$ Гц, 1 H) 7,30-7,40 (m, 1 H) 7,21-7,28 (m, 1 H) 6,92-7,03 (m, 2 H) 6,80 (t, $J=7,83$ Гц, 1 H) 6,58 (s, 2 H) 6,46-6,52 (m, 1 H) 6,09 (d, $J=4,55$ Гц, 1 H) 1,44 (s, 6 H). МС (ІЕР): 550,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Органічний залишок від вищенаведеної обробки хроматографували на силікагелі, елюючи з градієнтом етилацетат / гексани. Другою елюваною фракцією був 2-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(3-[[2,6-дифлуорфеніл]сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл]-1,3-тіазол-2-іл]-2-метилпропанамід.

5

5



10



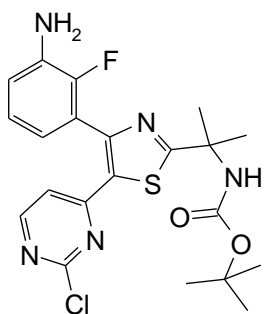
15

15

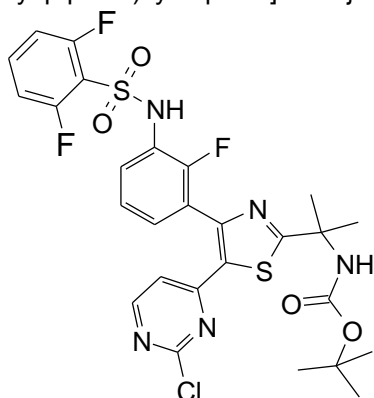


25

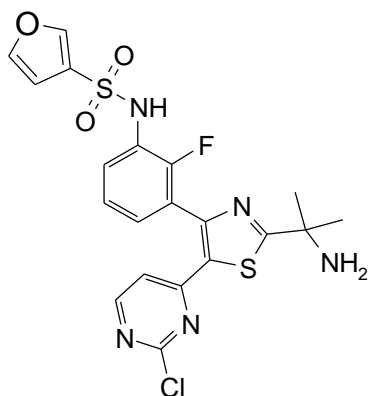
25



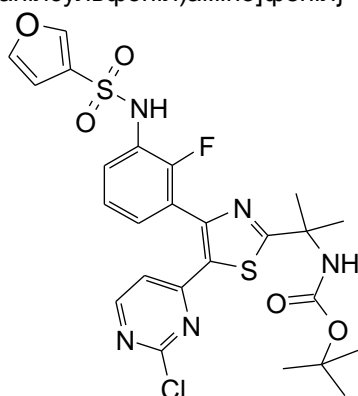
- До розчину 2-пропен-1-іл (3-{5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-[1-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл]аміно}-1-метилетил]-1,3-тіазол-4-іл)-2-флуорфеніл)карбамату (1,28 г, 2,336 ммол), три-н-бутилстанум гідриду (0,624 мл, 2,336 ммол) у дихлорметані (ДХМ) (50 мл) додавали тетракіс (трифеніл-фосфін)паладій(0) (0,135 г, 0,117 ммол), а потім воду (0,2 мл). Через 30 хвил реакційну суміш концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, отримуючи заголовну сполуку (0,81 г 74 % виходу). МС (ІЕР): 464,1 [M+H]⁺.
- Етап D: 1,1-диметилетил {1-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-((2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно)-2-флуорфеніл]-1,3-тіазол-2-іл]-1-метилетил}карбамат



- До розчину 1,1-диметилетил {1-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-метилетил}карбамату (400 мг, 0,862 ммол) у піридині (50 мл) додавали краплями 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлорид (238 мг, 1,121 ммол). Через 4 год., 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлорид (0,20 г) додавали до реакційної суміші та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, отримуючи заголовну сполуку (330 мг 59 % виходу). МС (ІЕР): 639,9 [M+H]⁺.
- Етап E: N-{3-[2-(1-аміно-1-метилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід
- N-{3-[2-(1-аміно-1-метилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід розчиняли у 1,4-діоксані (40 мл) та дегазували протягом 10 хвилин. До цього розчину додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II)дихлорид дихлорметан (0,017 г, 0,020 ммол), а потім диметилцинк (0,406 мл, 0,812 ммол) та нагрівали до 80 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили додаванням 1 мл MeOH. Реакційну суміш розбавляли 50 мл ДХМ та 50 мл води, фільтрували та відокремлювали фази. Воду екстрагували 50 мл ДХМ (2х). Комбіновані органічні фази промивали водою. ДХМ-шари сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі (Гекс:EtOAc). Залишок розчиняли у 3 мл ДХМ та додавали 3 мл ТФОК та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у 10 мл MeOH. Конц. HCl (2 мл) додавали до реакційної суміші та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у MeOH, додавали HCl та концентрували, отримуючи конц. HCl-сіль продукту. Вільну основу отримували додаванням насиченого NaHCO₃ (22 мл) до HCl-солі та екстрагували ДХМ (3 × 30 мл). ДХМ-екстракти промивали розсоллом та сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (43 мг 20 % виходу). МС (ІЕР): 520,1 [M+H]⁺.
- Приклад 311: N-{3-[2-(1-аміно-1-метилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



Етап А: 1,1-диметилетил [1-(5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-(3-фуранілсульфоніл)аміно)феніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-метилетил]карбамат

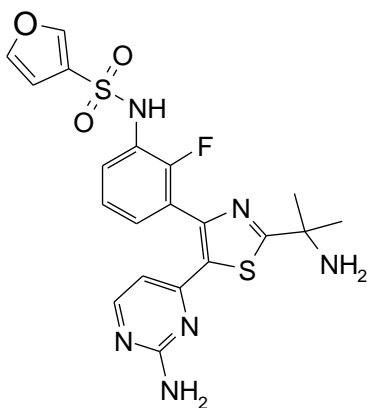


- 5 До розчину 1,1-диметилетил {1-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-метилетил]карбамату (400 мг, 0,862 ммол) у піридині (50 мл) додавали 3-фурансульфонілхлорид (144 мг, 0,862 ммол) (у 5 мл ДХМ). Через 4 год. 3-фурансульфонілхлорид (0,20 г) додавали до реакційної суміші та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою Biotage (3:1-Гекс/ЕтОАс; 25М силікагелева колонка), отримуючи заголовну сполуку (460 мг 90 % виходу). МС (ІЕР): 594,2 [M+H]⁺.

N-{3-[2-(1-аміно-1-метилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід

- 1,1-диметилетил [1-(5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-(3-фуранілсульфоніл)аміно)феніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-метилетил]карбамат (310 мг, 0,522 ммол) розчиняли у 1,4-діоксані (40 мл) та дегазували протягом 10 хвилин. До цього розчину додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II)дихлорид дихлорметан (21,31 мг, 0,026 ммол), а потім диметилцинк (0,522 мл, 1,044 ммол) та нагрівали до 80 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили додаванням 1 мл MeOH. Реакційну суміш розбавляли 50 мл ДХМ та 50 мл води, фільтрували та відокремлювали фази. Водний шар екстрагували 50 мл ДХМ (2х). Комбіновані органічні фази промивали водою та сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі (Гекс:ЕтОАс). Залишок розчиняли у 3 мл ДХМ та додавали 3 мл ТФОК та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у 10 мл MeOH та додавали 3 мл конц. HCl та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у MeOH, додавали HCl, та концентрували, отримуючи HCl-сіль продукту. Вільну основу отримували додаванням 20 мл насиченого NaHCO₃ до HCl-солі та екстрагували ДХМ (3 × 30 мл). ДХМ-екстракти промивали розсоллом та сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (68 мг 24 % виходу). МС (ІЕР): 574,1 [M+H]⁺.

Приклад 312: N-{3-[2-(1-аміно-1-метилетил)-5-(2-аміно-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



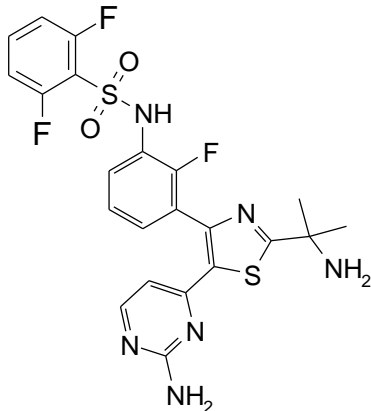
1.1-диметилетил

[1-(5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-{2-флуор-3-[(3-

фуранілсульфоніл)аміно]феніл}-1,3-тіазол-2-іл)-1-метилетіл]карбамат (100 мг, 0,168 ммол) та амонію гідроксид (2 мл, 51,4 ммол) опромінювали мікрохвилями при 90 °С протягом 3 годин.

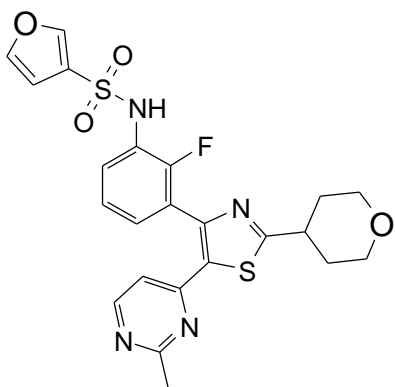
5 Реакційну суміш охолоджували у бані лід/вода. Реакційну суміш концентрували до сухого стану у вакуумі. Залишок розбавляли 50 мл ДХМ та 50 мл води та доводили рН до 4-5 додаванням 1N HCl та відокремлювали фази. Водну екстрагували 50 мл ДХМ (3 × 50 мл). Комбіновані ДХМ-фази промивали водою та сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у 3 мл ДХМ та додавали 3 мл ТФОК та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у 10 мл MeOH та додавали 3 мл конц. HCl та концентрували у вакуумі. Залишок знов розчиняли у MeOH, додавали конц. HCl та концентрували у вакуумі для отримання HCl-солі продукту. Вільну основу отримували додаванням 20 мл насиченого NaHCO₃ до HCl-солі та екстрагували ДХМ (3 × 30 мл). ДХМ-екстракти промивали розсолон та сушили безводним магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (48 мг 60 % виходу). МС (ІЕР): 474.8 [M+H]⁺.

Приклад 313: N-[3-[2-(1-аміно-1-метилетил)-5-(2-аміно-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл]-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



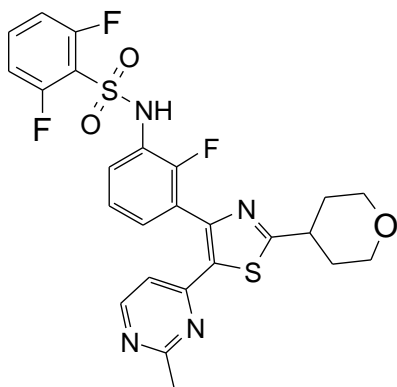
20 Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 312, застосовуючи 1,1-диметилетил {1-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-метилетил}карбамат (100 мг, 0,156 ммол) та амонію гідроксид (2 мл, 51,4 ммол) при 90 °С протягом 3 годин, отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (37 мг 45 % виходу). МС (ІЕР): 521,2 [M+H]⁺.

25 Приклад 314 N-{2-флуор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



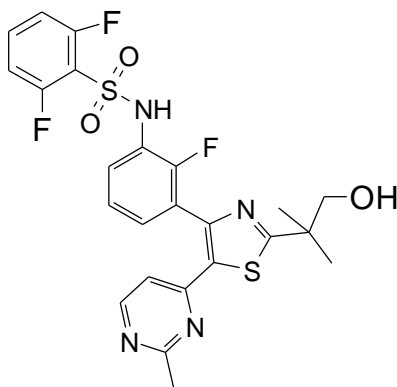
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід (200 мг, 0,384 ммол) та диметилцинк (384 мкл, 0,768 ммол) при 80 °С протягом 3 годин, отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (60 мг, 31 % виходу). МС (ІЕР): 500,8 [M+H]⁺.

Приклад 315 2,6-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід



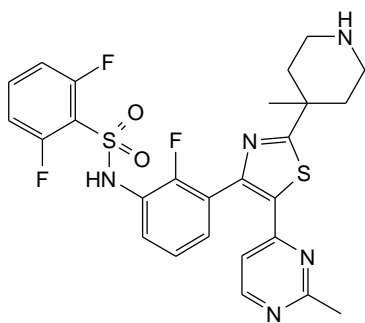
Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (300 мг, 0,529 ммол) та диметилцинк (529 мкл, 1,058 ммол) при 80 °С протягом 3 годин, отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (60 мг, 31 % виходу). МС (ІЕР): 547,1 [M+H]⁺.

Приклад 316: 2,6-дифлуор-N-{2-флуор-3-[2-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

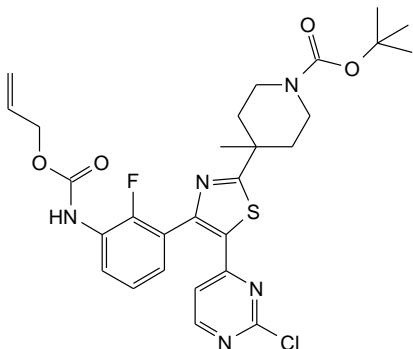


Способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 25, застосовуючи N-{3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід (200 мг, 0,360 ммол) та диметилцинк (0,360 мл, 0,721 ммол) при 80 °С протягом 3 годин, отримували заголовну сполуку як твердий матеріал (8 мг, 4 % виходу). МС (ІЕР): 534,9 [M+H]⁺.

Приклад 317: 2,6-дифлуор-N-{2-флуор-3-[2-(4-метил-4-піперидиніл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

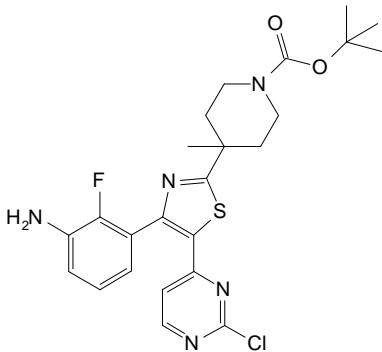


Етап А: 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[[2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно}феніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилат



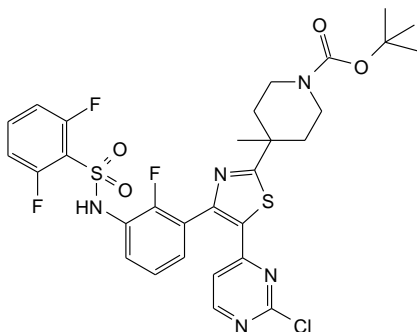
- 5 До розчину 2-пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}карбамату (0,738 г, 2,110 ммол) у N,N-диметилацетаміді (8 мл) додавали NBS (0,376 г, 2,110 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. 1,1-Диметилетил 4-(амінокарбонотіол)-4-метил-1-піперидинкарбоксилат (0,545 г, 2,110 ммол) додавали та суміш нагрівали до 80 °С протягом 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували, гасили водою (20 мл), та екстрагували EtOAc (3х).
- 10 Екстракт сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (гексан/EtOAc, 0 до 100 %), отримуючи заголовну сполуку (670 мг). МС (ІЕР): 588,2 [M+1]⁺.

Етап В: 1,1-диметилетил 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилат



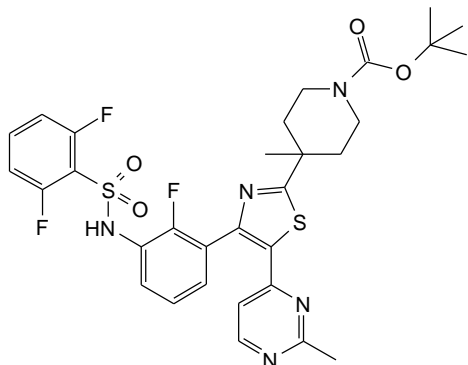
- 15 До розчину 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[[2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно}феніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилату (670 мг, 1,139 ммол) у дихлорметані (8 мл) додавали трибутилстанан (332 мг, 1,139 ммол), тетракіс (65,8 мг, 0,057 ммол) та воду (66 мкл, 3,66 ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год.
- 20 Реакційну суміш концентрували та залишок очищали хроматографією на колонці (гексан/EtOAc, 0 до 100 %), отримуючи заголовну сполуку (482 мг). МС (ІЕР): 504,2 [M+1]⁺.

Етап С: 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-[[2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно]-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилат



До розчину 1,1-диметилетил 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилату (200 мг, 0,397 ммол) у піридині (2 мл) додавали 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлорид (130 мг, 0,612 ммол) та реакційну суміш перемішували протягом 5 год. Реакційну суміш гасили водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (3х). Екстракт сушили, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (40 до 100 % EtOAc/гексан), отримуючи заголовну сполуку (220 мг). МС (ІЕР): 680,4 [M+1]⁺.

Етап D: 1,1-диметилетил 4-[4-(3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилат

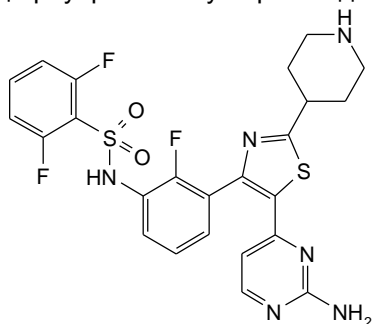


1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилат (150 мг, 0,221 ммол) розчиняли у 1,4-діоксані (3 мл) та розчин дегазували протягом 10 хвил. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ адукт (9,00 мг, 0,011 ммол) та диметилцинк (0,221 мл, 0,441 ммол) тоді додавали. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш гасили метанолом (3 мл) та водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (3X). Екстракт сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (40 % – 100 % EtOAc/гексан), отримуючи заголовну сполуку (75 мг). МС (ІЕР): 660,5 [M+1]⁺.

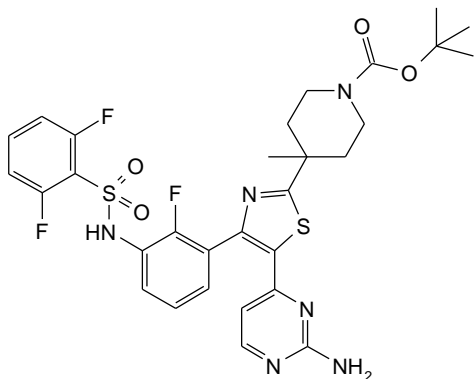
Етап E: 2,6-дифлуор-N-{2-флуор-3-[2-(4-метил-4-піперидиніл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

До розчину 1,1-диметилетил 4-[4-(3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилату (72 мг, 0,109 ммол) у дихлорметані (2 мл) додавали ТФОК (0,5 мл, 6,49 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали, застосовуючи ЗФ-ВЕРХ. ТФОК-сіль нейтралізували, отримуючи заголовну сполуку (38 мг). МС (ІЕР): 560,0 [M+1]⁺.

Приклад 318: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап А: 1,1-диметилетил 4-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(3-((2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно)-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилат

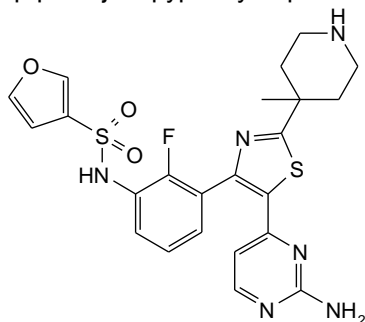


- 5 Суспензію 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-((2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно)-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилату (39 мг, 0,057 ммол) у розчині амонію гідроксиду (28 %, 2 мл, 51,4 ммол) герметизували у 5-мл мікрохвильовій тубі і нагрівали при 90 °С протягом 3 год. в умовах опромінювання мікрохвилями. Суміш концентрували та сушили під високим вакуумом, отримуючи заголовну сполуку (40 мг). МС (ІЕР): 661,4 [M+1]⁺.

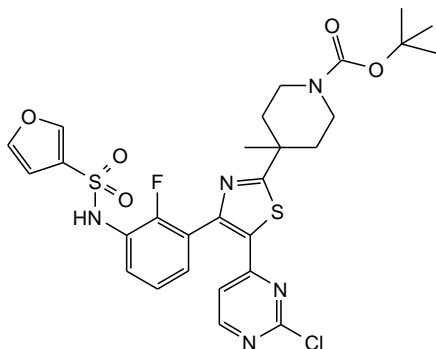
Етап В: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

- 15 До розчину 1,1-диметилетил 4-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(3-((2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл)аміно)-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилату (94 мг, 0,145 ммол) у дихлорметані (2 мл) додавали ТФОК (0,5 мл, 6,49 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали, застосовуючи 3Ф-ВЕРХ. ТФОК-сіль нейтралізували до заголовної сполуки (56 мг). МС (ІЕР): 547,1 [M+1]⁺.

- 20 Приклад 319: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-метил-4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



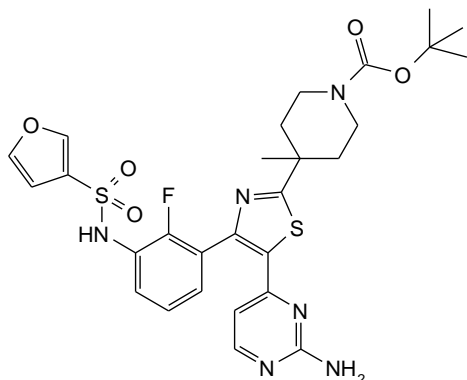
Етап А: 1,1-диметилетил 4-(5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл)-1,3-тіазол-2-іл)-4-метил-1-піперидинкарбоксилат



- 25 До розчину 1,1-диметилетил 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилату (280 мг, 0,556 ммол) у піридині (3 мл) додавали 3-фурансульфонілхлорид (139 мг, 0,833 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш гасили водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (3x). Екстракт сушили, фільтрували

та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (40 до 100 % EtOAc/гексан) до заголовної сполуки (310 мг). МС (ІЕР): 634,1 [M+1]⁺.

Етап В: 1,1-диметилетил 4-(5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл)-1,3-тіазол-2-іл)-4-метил-1-піперидинкарбоксилат



5

Суспензію 1,1-диметилетил 4-(5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл)-1,3-тіазол-2-іл)-4-метил-1-піперидинкарбоксилату (65 мг, 0,103 ммол) у розчині амонію гідроксиду (28 %, 2 мл, 51,4 ммол) герметизували у 5-мл мікрохвильовій тубі і нагрівали при 90 °С протягом 3 год. в умовах опромінювання мікрохвилями. Суміш концентрували та сушили під високим вакуумом до заголовної сполуки (64 мг). МС (ІЕР): 558,6 [M+1-56]⁺.

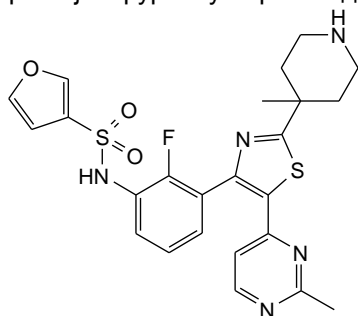
10

Етап С: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-метил-4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід

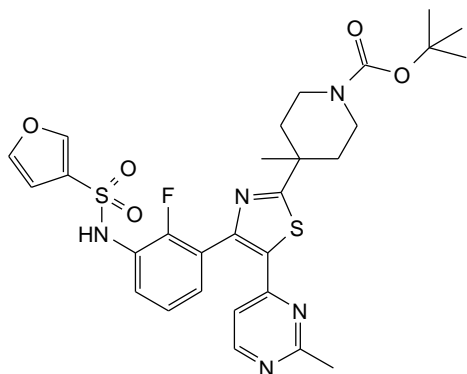
До розчину 1,1-диметилетил 4-(5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл)-1,3-тіазол-2-іл)-4-метил-1-піперидинкарбоксилату (64 мг, 0,104 ммол) у дихлорметані (ДХМ) (2 мл) додавали ТФОК (500 мкл, 6,49 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали, застосовуючи 3Ф-ВЕРХ. ТФОК-сіль нейтралізували до заголовної сполуки (37 мг). МС (ІЕР): 515,2 [M+1]⁺.

20

Приклад 320: N-{2-флуор-3-[2-(4-метил-4-піперидиніл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід



Етап А: 1,1-диметилетил 4-[4-(2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилат



25

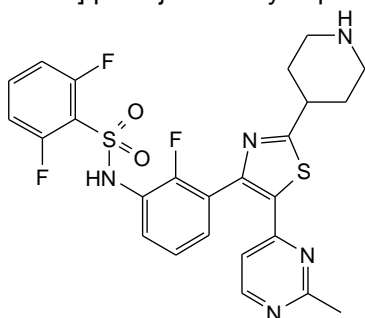
1,1-диметилетил 4-(5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл)-1,3-тіазол-2-іл)-4-метил-1-піперидинкарбоксилат (130 мг, 0,205

ммол) розчиняли у 1,4-діоксані (3 мл) та розчин дегазували протягом 10 хвил. адукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8,37 мг, 10,25 мкмоль) та диметилцинк (0,205 мл, 0,410 ммол) додавали у реакційну суміш. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш гасили метанолом (3 мл) та водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (3X). Екстракт сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (40 % до 100 % EtOAc/гексан) до заголовної сполуки (100 мг). МС (ІЕР): 557,7 $[\text{M}+1]^+$.

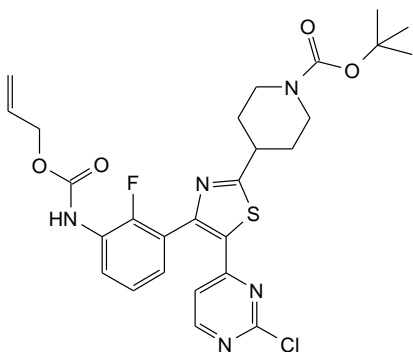
Етап В: N-{2-флуор-3-[2-(4-метил-4-піперидиніл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід

До розчину 1,1-диметилетил 4-[4-{2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл}-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-метил-1-піперидинкарбоксилату (98 мг, 0,160 ммол) у дихлорметані (ДХМ) (2 мл) додавали ТФОК (0,5 мл, 6,49 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали, застосовуючи ЗФ-ВЕРХ. ТФОК-сіль нейтралізували до заголовної сполуки (26 мг). МС (ІЕР): 514,2 $[\text{M}+1]^+$.

Приклад 321: 2,6-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

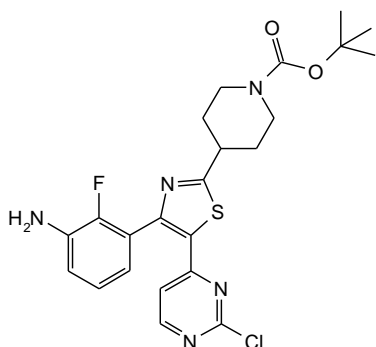


Етап А: 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно)феніл]-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат

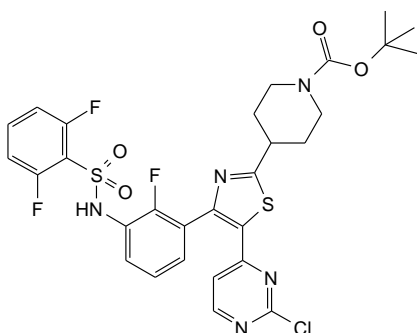


До розчину 2-пропен-1-іл {3-[(2-хлор-4-піримідиніл)ацетил]-2-флуорфеніл}-карбамату (1,43 г, 4,09 ммол) у N,N-диметилацетаміді (DMA) (15 мл) додавали NBS (0,728 г, 4,09 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. 1,1-Диметилетил 4-(амінокарбонотіоїл)-1-піперидинкарбоксилат (0,999 г, 4,09 ммол) додавали та реакційну суміш нагрівали до 80 °С протягом 25 хвил. Суміш охолоджували, гасили водою (30 мл) та екстрагували EtOAc (3X). Екстракт сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (гексан/EtOAc, 0-100 %), отримуючи 1,34 г заголовної сполуки. МС (ІЕР): 574,2 $[\text{M}+1]^+$.

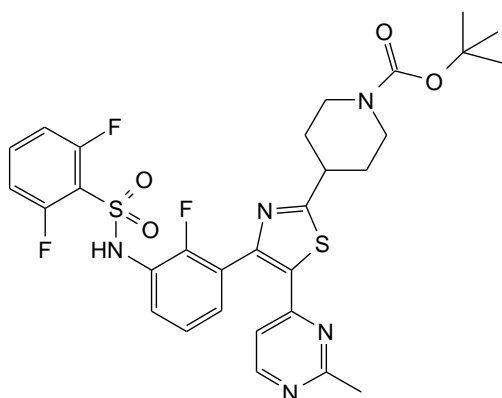
Етап В: 1,1-диметилетил 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат



- 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(2-пропен-1-ілокси)карбоніл]аміно}феніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат (855 мг, 1,489 ммол) розчиняли у дихлорметані (ДХМ) (8 мл). До цього розчину додавали трибутилстанан (433 мг, 1,489 ммол), тетракіс (86 мг, 0,074 ммол) та воду (0,083 мл, 4,62 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (0 до 100 % EtOAc/гексан), отримуючи 690 мг заголовної сполуки. МС (ІЕР): 490,1 [M+1]⁺.
- Етап С: 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат



- До розчину 1,1-диметилетил 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилату (300 мг, 0,612 ммол) у піридині (3 мл) додавали 2,6-дифлуорбензенсульфонілхлорид (130 мг, 0,612 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш гасили водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (3х). Екстракти сушили, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (40 до 100 % EtOAc/гексан), отримуючи 324 мг заголовної сполуки. МС (ІЕР): 610,1 [M+1-56]⁺.
- Етап D: 1,1-диметилетил 4-[4-(3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно)-2-флуорфеніл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат

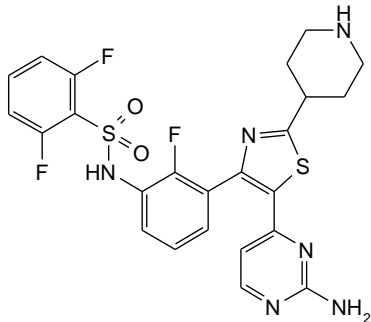


- 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-[(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл]аміно}-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат (167 мг, 0,251 ммол) розчиняли у 1,4-діоксані (3 мл) та розчин дегазували протягом 10 хвил. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ адукт (10,24 мг, 0,013 ммол) та диметилцинк (0,251 мл, 0,501 ммол) додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили метанолом (3 мл) та водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (3X). Екстракт сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (40 % до 100 % EtOAc/гексан), отримуючи заголовну сполуку (120 мг). МС (ІЕР): 646,3 [M+1]⁺.

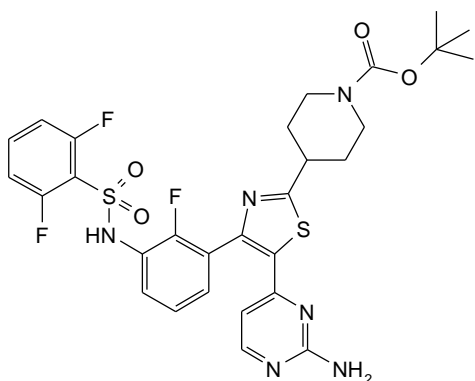
Етап D: 2,6-дифлуор-N-{2-флуор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}бензенсульфонамід

До розчину 1,1-диметилетил 4-[4-(3-{{(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл}аміно}-2-флуорфеніл)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилату (60 мг, 0,093 ммол) у дихлорметані (ДХМ) (2 мл) додавали ТФОК (0,5 μ L, 6,49 мкмоль), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали, застосовуючи 3Ф-ВЕРХ. ТФОК-сіль нейтралізували, отримуючи 32 мг заголовної сполуки. МС (ІЕР): 546,1 [M+1]⁺.

Приклад 322: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід



Етап A: 1,1-диметилетил 4-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(3-{{(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл}аміно}-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат

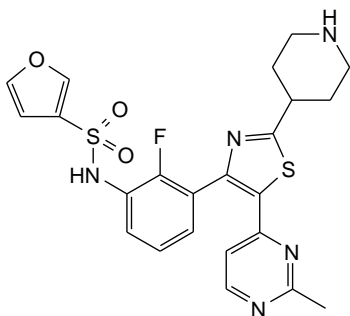


Суспензію 1,1-диметилетил 4-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(3-{{(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл}аміно}-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилату (110 мг, 0,165 ммол) у розчині амонію гідроксиду (28 %, 2 мл, 51,4 ммол) герметизували у 5-мл мікрохвильовій тубі нагрівали при 90 °C протягом 3 год. в умовах опромінювання мікрохвилями. Суміш концентрували та сушили під високим вакуумом, отримуючи 98 мг заголовної сполуки. МС (ІЕР): 647,3 [M+1]⁺.

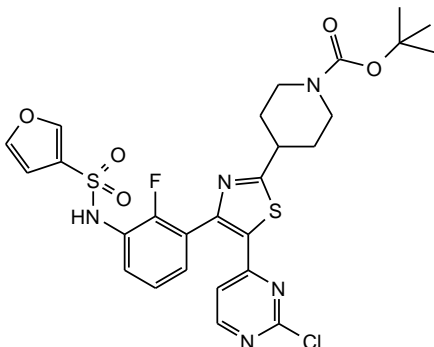
Етап B: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонамід

До розчину 1,1-диметилетил 4-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(3-{{(2,6-дифлуорфеніл)сульфоніл}аміно}-2-флуорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилату (94 мг, 0,145 ммол) у дихлорметані (2 мл) додавали ТФОК (0,5 мл, 6,49 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали, застосовуючи 3Ф-ВЕРХ. ТФОК-сіль нейтралізували, отримуючи 52 мг заголовної сполуки. МС (ІЕР): 547,1 [M+1]⁺.

Приклад 323: N-{2-флуор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-3-фурансульфонамід

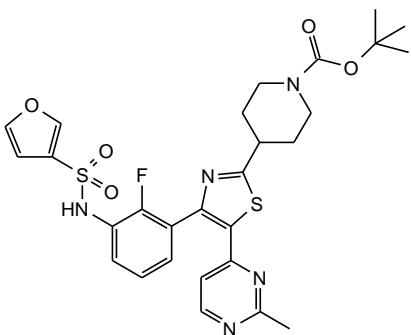


Етап А: 1,1-диметилетил 4-(5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-{2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл}-1,3-тіазол-2-іл)-1-піперидинкарбоксилат



- 5 До розчину 1,1-диметилетил 4-[4-(3-аміно-2-флуорфеніл)-5-(2-хлор-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат (300 мг, 0,612 ммол) у піридині (3 мл) додавали 3-фурансульфонілхлорид (153 мг, 0,918 ммол, та реакційну суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш гасили водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (3х). Екстракт сушили, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (40 до 100 % EtOAc/гексан),
- 10 отримуючи 310 мг заголовної сполуки. МС (ІЕР): 620,2, 622,2 [M+1]⁺.

Етап В 1,1-диметилетил 4-[4-{2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл}-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилат

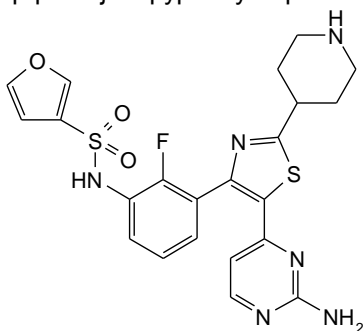


- 1,1-диметилетил 4-(5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-{2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)-аміно]феніл}-1,3-тіазол-2-іл)-1-піперидинкарбоксилат (150 мг, 0,242 ммол) розчиняли у 1,4-діоксані (3 мл) та розчин дегазували протягом 10 хвил. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (13,83 мг, 0,017 ммол) та диметилцинк (0,242 мл, 0,484 ммол) додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш гасили метанолом (3 мл) та водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (3Х). Екстракт сушили безводним натрію сульфатом, фільтрували,
- 20 та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (40 % – 100 % EtOAc/гексан), отримуючи заголовну сполуку (118 мг). МС (ІЕР): 600,3 [M+1]⁺.

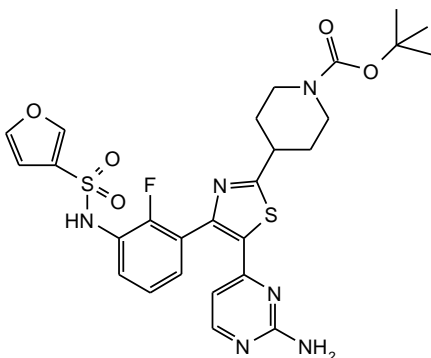
Етап С: N-[2-флуор-3-[5-(2-метил-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл]-3-фурансульфонамід

- До розчину 1,1-диметилетил 4-[4-{2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл}-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1-піперидинкарбоксилату (115 мг, 0,192 ммол) у дихлорметані (2 мл) додавали ТФОК (0,015 мл, 0,192 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали, застосовуючи 3Ф-ВЕРХ. ТФОК-сіль нейтралізували, отримуючи 62 мг заголовної сполуки. МС (ІЕР): 500,3 [M+1]⁺.
- 25

Приклад 324: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід



Етап А: 1,1-диметилетил 4-(5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл)-1,3-тіазол-2-іл)-1-піперидинкарбоксилат

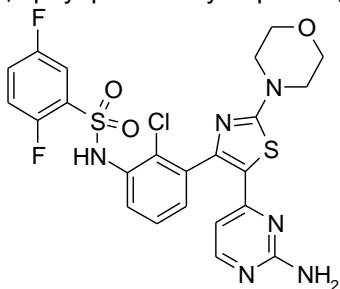


Суспензію 1,1-диметилетил 4-(5-(2-хлор-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл)-1,3-тіазол-2-іл)-1-піперидинкарбоксилату (53 мг, 0,085 ммол) у розчині амонію гідроксиду (28 %, 2 мл, 51,4 ммол) герметизували у 5-мл мікрохвильовій тубі нагрівали при 90 °С протягом 3 год. в умовах опромінювання мікрохвилями. Суміш концентрували та сушили під високим вакуумом, отримуючи 49 мг заголовної сполуки. МС (ІЕР): 501,1 [M+1]⁺.

Етап В: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-піперидиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-3-фурансульфонамід

До розчину 1,1-диметилетил 4-(5-(2-аміно-4-піримідиніл)-4-(2-флуор-3-[(3-фуранілсульфоніл)аміно]феніл)-1,3-тіазол-2-іл)-1-піперидинкарбоксилату (46 мг, 0,077 ммол) у дихлорметані (2 мл) додавали ТФОК (0,5 мл, 6,49 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали, застосовуючи 3Ф-ВЕРХ. ТФОК-сіль нейтралізували, отримуючи 22 мг заголовної сполуки. МС (ІЕР): 501,1 [M+1]⁺.

Приклад 325: N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-хлорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід



Суспензію N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-піримідиніл)-2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]феніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонамід (20 г, 34,3 ммоль) та насиченого амонію гідроксиду (275 мл) нагрівали у 1 л реакторі Парра при 120 °С та 195-200 фунт/кв.дюйм протягом 18 годин. Суміш охолоджували до температури доквілля та твердий матеріал збирали фільтруванням, промивали етанолом та сушили, отримуючи амонійну сіль бажаної сполуки (18,22 г). Суміш суспендували між етилацетатом (1 л) та водою (0,5 л), рН суміші при перемішуванні доводили обережно при 60 °С до ~6,5 (спершу 6N-HCl, тоді 1N-HCl) та суміш фільтрували ще гарячою. Відокремлювали органічну фазу, промивали водою, сушили, та фільтрували. Фільтрат концентрували під зменшеним тиском до 1/3 вихідного об'єму, блідо-жовтий твердий матеріал

відфільтровували, промивали ще етилацетатом та сушили, отримуючи заголовну сполуку як блідо-жовтий твердий матеріал (12 г, 21,2 моль, 62 % виходу). (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,76 (br. s., 1 H), 7,91 (d, J=6,5 Гц, 1 H), 7,60-7,40 (m, 5 H), 7,47-7,52 (m, 3 H), 7,39 (dd, J=5,8, 3,5 Гц, 1 H), 6,56 (br. s, 2H), 5,60 (d, J=6,5 Гц, 1 H), 3,68-3,77 (m, 4 H), 3,55 (d, J=4,3 Гц, 4H), МС (ІЕР): 565,0 [M+H]⁺.

Біологічні приклади

Сполуки заявленого винаходу тестували на активність інгібітору В-Raf білкової кінази у дослідженнях фосфорилування субстрату та дослідженнях проліферації клітин.

А. Дослідження ферменту В-Raf:

Сполуки заявленого винаходу тестували на активність інгібітору В-Raf білкової серин-кінази В-Raf у дослідженні В-Raf прискорення МЕК АТФази (BRAMA). Експресований бакуловірусом His6-мічений BRAFV600E повної довжини (амінокислоти 2-766) застосовували у дослідженні BRAMA. Дослідження BRAMA є високо-чутливим дослідженням, котре вимірює притаманний МЕК-опосередкований гідроліз АТФ несполучений із нижчерозташованим фосфорилуванням ERK сполученням утворення АДФ стосовно окиснення NADH через ферменти піруват кіназу та лактат дегідрогеназу. Коли АДФ вироблення ініціюють додаванням каталітичної кількості активованого ферменту Raf та нефосфорилуваного МЕК, спостерігають сильне вироблення АДФ з Raf-опосередкованим фосфорилуванням МЕК. Спосіб розкрито С. Rominger, M. Schaber, E. May. Assay for B-Raf Activity Based on Intrinsic MEK ATPase Activity. Statutory Invention Registration 11/084,993 (March, 2005), але охоплює наступні зміни: 1) дослідження проводили з кінцевою концентрацією МЕК 150 нМ та 2) дослідження зчитували, як одиничну кінцеву точку замість кінетичного зчитування.

Прискорення активності МЕК АТФази визначали та наносили на графік, як функцію концентрації інгібітору, отримуючи криві концентрація – реакція, значення pIC₅₀ створювали після стандартного протоколу підгонки pIC₅₀.

Багато зразкових сполук прикладів 1-217 були у цьому дослідженні (А). Результати є повідомленими у нижченаведеній таблиці 1а, у котрій найвищий pIC₅₀ для одної або більше з кожних досліджених сполук є розподіленими за категоріями, як показано. У нижченаведеній таблиці:

“+” не свідчить про вимір pIC₅₀ більше, ніж 6 проти В-Raf

“++” свідчить про принаймні один вимір pIC₅₀ більше, ніж 6, проти В-Raf але не свідчить про вимір більше, ніж pIC₅₀ 7; та

“+++” свідчить принаймні про один вимір pIC₅₀ більше, ніж 7, проти В-Raf.

Таблиця 1а

Активність стосовно В-Raf

Приклад	Активність
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++
6	+++
7	++
8	+++
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++

Активність стосовно B-Raf

Приклад	Активність
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	+++

Активність стосовно B-Raf

Приклад	Активність
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	++
85	++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
99	+++
100	+++
101	+++
102	+++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	NT
109	+++
110	++
111	+++
112	++
113	+++
114	++
115	+
116	+++
117	+++
118	+++
119	++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	+++

Активність стосовно B-Raf

Приклад	Активність
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	+++

Таблиця 1а

Активність стосовно B-Raf

Приклад	Активність
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	+++

У час після досліджень, показаних у таблиці 1а вище багато зразкових сполук прикладів 1-217 досліджували знов та багато зразкових сполук прикладів 218-325 досліджували один або більше разів у дослідженні (A). Результати є повідомленими у нижченаведеній таблиці 1b, у котрій середній pIC_{50} для одної або більше з кожних досліджених сполук є розподіленими за категоріями, як показано у нижченаведеній таблиці:

5

значення pIC_{50} для сполук прикладів, розподілені за категоріями за відносним інгібуванням B-Raf. Результати зведені у таблиці нижче.

B-Raf pIC ₅₀	Приклад №
8,5 та вище	1, 2, 11-15, 18, 20, 21, 24, 26, 30-33, 40-43, 45, 54, 56, 57, 58a, 58d, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 74, 75, 78, 79, 81, 83, 91, 96-99, 101, 103, 104, 105, 107, 117, 118, 130, 132, 135, 137, 138, 142, 144, 154-157, 176, 177, 179, 182, 185, 187-192, 194-199, 201, 203, 207-214, 217, 218, 221, 223, 224, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 238, 240-245, 252, 256, 258-270, 273, 280, 281, 290-307, 309, 312, 319, 320, 322, та 324
>7,5 - <8,5	3, 8, 10, 16, 17, 19, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 34, 35, 39, 44, 46, 47, 53, 59, 70, 71, 73, 76, 77, 80, 87, 88, 92, 93, 94, 100, 102, 106, 115, 116, 120, 121, 125, 128, 129, 134, 136, 139, 140, 141, 143, 148, 151, 152, 153, 180, 184, 186, 193, 200, 204, 205, 206, 215, 216, 219, 220, 222, 225, 229, 235, 237, 239, 246-251, 253, 254, 255, 257, 271, 272, 274-279, 283, 286, 287, 311, 313-315, 316, 321, та 323
6,0-7,5	4-7, 9, 36, 37, 38, 48, 49, 50, 52, 55, 63, 68, 68, 84, 85, 86, 89, 90, 95, 109-114, 119, 122, 123, 124, 126, 127, 131, 133, 145, 146, 147, 149, 150, 158-162, 165-168, 175, 178, 181, 183, 202, 282, 284, 285, 288, 289, та 310

В. Клітинні дослідження - дослідження інгібування зростання клітин

Клітини пухлин товстої кишки людини (Colo205) культивували у RPMI (Mediatech 50-020-PB), що містить 10 % FBS та 1 % пеніциліну-стрептоміцину. Клітини меланоми людини (SK-MEL-28) культивували у EMEM із замінними амінокислотами (Mediatech 50-011-PB), що містить 10 % FBS, 1 % натрію піруват (JT Baker 3354-04), та 1 % пеніцилін-стрептоміцин. Усі лінії клітин тримали при 37 °C у зволоженому з 5 % CO₂, 95 % повітряному інкубаторі. Клітини збирали, застосовуючи трипсин/ЕДТА (Invitrogen 25200) та рахували, застосовуючи гемоцитометр. Для 96-лункового дослідження (застосовуючи білі планшети NUNC cat. #136102), клітини поміщали у 105 мкл при нижченаведеній густині (клітини/лунку): Colo205, 500; SK-MEL-28, 500. Для 384-лункового дослідження (білгл по всій поверхні NUNC планшета, cat. #781080), клітини поміщали у 48 мкл при наступній густині (клітин/лунку): Colo205, 500; SK-MEL-28, 500.

Наступної доби сполуки розбавляли таким чином: Для 96-лункового дослідження, 13,5 мкл сполук у ДМСО розбавляли, застосовуючи 9 серійних 1:3 розбавлень 4,5 мкл у 9 мкл ДМСО. Середовище (270 мкл/лунку RPMI із 10 % FBS та 1 % пеніцилін-стрептоміцин) додавали до планшетів. Аліквоти (7 мкл) додавали до клітин у кінцевому дослідженні, отримуючи кінцеву концентрацію ДМСО 0,2 %. Для 384-лункового дослідження, 15 мкл сполуки у ДМСО розбавляли, застосовуючи 9 серійних 1:3 розбавлень 5 мкл у 10 мкл ДМСО, а потім наступні розбавлення 5 мкл сполуки 95 мкл середовища, з котрих 2 мкл додавали до клітин у кінцевому дослідженні, отримуючи кінцеву концентрацію ДМСО 0,2 %. Клітини інкубували при 37 °C, 5 % CO₂ протягом 3 діб.

Загальну АТФ вимірювали (як сурогатну оцінку числа клітин), застосовуючи реагент CellTiter-Glo® (Promega G7571). Коротше, планшети видаляли з інкубатору та давали досягти кімнатної температури протягом 30 хвилин. CellTiter-Glo® (25 мкл або 55 мкл для 384-лункового або 96-лункового дослідження, відповідно) додавали у кожну лунку та планшети струшували протягом 2 хвилин. Планшети інкубували без струшування протягом ще 30 хвилин та зчитували на зчитувачі LjL Analyst GT при часі 0,5 с на лунку. Процент інгібування зростання клітин розраховували відносно оброблених ДМСО-носієм контрольних лунок. Концентрацію сполуки, потрібну для отримання 50 % інгібування зростання оброблених ДМСО-носієм контрольних клітин (IC₅₀) інтерполювали, застосовуючи 4-параметричну підгонку для визначення IC₅₀, застосовуючи наступне рівняння: $Y = A + ((B-A)/(1+((C/X)^D)))$, де X = IC₅₀.

Багато сполук прикладів 1-217 досліджували та результати є повідомленими у нижченаведеній таблиці 2a. У нижченаведеній таблиці:

“+” свідчить, що сполука показувала активність >1 мкМ у клітинах пухлин Colo205;
 “++” свідчить, що сполука показувала активність між 100 нМ та 1 мкМ у клітинах пухлин Colo205; та
 “+++” свідчить, що сполука показувала активність of менше, ніж 100 нМ у клітинах пухлин Colo205.

Таблиця 2а

Активність у клітинах пухлин Colo205

Приклад	Активність
1	+++
2	+++
3	+++
4	++
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	++

Активність у клітинах пухлин Colo205

Приклад	Активність
53	+++
54	+++
55	++
56	+++
57	+++
58	+++
59	++
60	+++
61	++
62	++
63	++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+
69	++
70	++
71	++
72	++
73	+
74	+++
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+++
80	++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+
85	+
86	+
87	++
88	++
89	++
90	++
91	+++
92	+++
93	++
94	++
95	++
96	+++
97	+++
98	+++
99	++
100	++
101	+++
102	++
103	+++
104	+++
105	+++

Таблиця 2а

Активність у клітинах пухлин Colo205

Приклад	Активність
106	++
107	+++
108	NT
109	+
110	NT
111	NT
112	NT
113	NT
114	NT
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	+

Активність у клітинах пухлин Colo205

Приклад	Активність
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	+++

Таблиця 2а

Активність у клітинах пухлин Colo205

Приклад	Активність
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	NT
217	NT

5 Під час після досліджень, показаних у таблиці 2а, вище, багато зразкових сполук прикладів 1-217 досліджували знов та багато зразкових сполук прикладів 218-325 досліджували один або більше разів у дослідженні (В). Результати є повідомленими у нижченаведеній таблиці 2b, у котрій середнє інгібування для одної або більше з кожних досліджених сполук є розподіленими за категоріями, як показано. У нижченаведеній таблиці:

IC₅₀ (нМ) для сполук виділених прикладів, розподілені за категоріями за відносним інгібуванням проліферації клітин. Результати зведені у таблиці нижче.

IC ₅₀ для Colo205	Приклад №
< 100 нМ	1, 2, 3, 10-20, 22, 26, 28,30, 31,32, 33, 41, 42, 53, 54, 56, 57, 58a, 58d, 60, 64, 65, 66, 67, 74, 75, 77, 78, 79, 81, 83, 91, 92, 96-98,101, 103, 104, 105, 107, 116, 117, 130, 137, 138, 140, 141, 142, 144, 152, 153, 156, 157, 176, 179, 182, 184, 185, 188, 189, 190, 191, 195, 196, 197, 199, 201, 203, 204, 206-253, 255, 256, 258, 259, 262, 264, 266, 269, 281, та 295
100 нМ – 1000 нМ	8, 21, 23, 24, 25, 27, 29, 35, 37, 39, 40, 43, 45-49, 52, 55, 59, 61, 62, 63, 69-72, 76, 80, 97, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 99, 100, 102, 106, 113, 118, 120, 121, 123-126, 129, 132, 134, 135, 136, 139, 143, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 154, 155, 159, 160, 162, 165, 166, 167, 168, 175, 178, 180, 186, 192, 193, 198, 200, 205, 254, 263, 267, 270, 271, 272, 278, 280, та 282-287
> 1000 нМ – 10μМ	4-7, 9, 34, 38, 44, 50, 51, 68, 73, 84, 86, 109, 110, 111, 112, 115, 122, 127, 128, 133, 148, 158, 161, 163, 164, 177, 181, 183, 187, та 202

10 Багато сполук прикладів 1-217 досліджували та результати є повідомленими у нижченаведеній таблиці 3а. У нижченаведеній таблиці:

“+” свідчить, що сполука показувала активність >1 мкМ у клітинах пухлин SK-MEL-28;

15 “++” свідчить, що сполука показувала активність між 100 нМ та 1 мкМ у клітинах пухлин SK-MEL-28; та

“+++” свідчить, що сполука показувала активність менше, ніж 100 нМ у клітинах пухлин SK-MEL-28.

Таблиця 3а

Активність у клітинах пухлин SK-MEL-28

Приклад	Активність
1	+++
2	+++
3	+++
4	++
5	++
6	+
7	+
8	++
9	+
10	+++
11	+++
12	+++

Активність у клітинах пухлин SK-MEL-28

Приклад	Активність
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	+++

Активність у клітинах пухлин SK-MEL-28

Приклад	Активність
66	+++
67	+++
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+++
73	+
74	++
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+++
80	++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+
85	+
86	+
87	++
88	+
89	++
90	++
91	+++
92	+++
93	++
94	++
95	++
96	+++
97	+++
98	+++
99	++
100	++
101	+++
102	++
103	+++
104	+++
105	+++
106	++
107	+++
108	NT
109	+
110	NT
111	NT
112	NT
113	NT
114	NT
115	+
116	+++
117	+++
118	++

Активність у клітинах пухлин SK-MEL-28

Приклад	Активність
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	++

Таблиця 3а

Активність у клітинах пухлин SK-MEL-28

Приклад	Активність
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	NT
217	NT

5 У час після досліджень, показаних у таблиці 3а, вище, багато зразкових сполук прикладів 1-217 досліджували знову та багато зразкових сполук прикладів 218-325 досліджували один або більше разів у дослідженні (В). Результати є повідомленими у нижченаведеній таблиці 3б, у котрій середні інгібування для одної або більше з кожних досліджених сполук є розподіленими за категоріями, як показано. У нижченаведеній таблиці:

IC₅₀ (нМ) для сполук видібраних прикладів розподіляли за категоріями за відносним інгібуванням проліферації клітин. Результати зведені у таблиці нижче.

IC ₅₀ для SK-MEL-28	Приклад №
< 100 нМ	1,2, 3, 10-20, 22, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 42, 53, 54, 56, 57, 58a, 58d, 60, 64, 65, 66, 67, 72, 75, 77, 78, 79, 81, 83, 91, 92, 96, 97, 98, 101, 103, 104, 105, 107, 116, 117, 130, 135, 137, 138, 140, 141, 142, 144, 152, 153, 156, 157, 176, 179, 182, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 195, 196, 197, 199, 201, 203, 204, 206-249, 251-256, 258, 259, 262, 264, 265, 266, 271, 272, 281, та 295
100 нМ до 1000 нМ	4, 5, 8, 21, 23, 24, 27, 29, 35, 37, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 59, 61, 62, 63, 69, 70, 71, 74, 76, 80, 87, 89, 90, 93, 94, 95, 99, 100, 102, 106, 113, 118, 120, 121, 124, 125, 126, 129, 132, 134, 136, 139, 143, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 154, 155, 159, 160, 162, 165, 166, 168, 175, 178, 180, 186, 193, 198, 200, 202, 205, 250, 263, 267, 269, 270, 278, 280, 283, 284, 286, та 287
> 1000 нМ – 10μМ	6, 7, 9, 34, 38, 44, 50, 51, 55, 68, 73, 86, 88, 109, 110, 111, 115, 119, 122, 123, 127, 131, 133, 148, 158, 161, 164, 167, 177, 181, 183, 282, та 285

5 С. Мутантні лінії злоякісних клітин

Двадцять дві (22) лінії злоякісних клітин, що кодують мутацію B-Raf V600E, культивували загалом за інструкціями постачальника культур клітин American Type Culture Collection, Manassas, VA, тестували на чутливість до сполуки прикладу 58a протягом 3 добового дослідження проліферації. Дані продемонстрували, що 16 з 22 ліній злоякісних клітин, що кодують B-Raf V600E, були чутливими з glC₅₀ <100 нМ тоді як 2 з 22 демонстрували проміжну реакцію (glC₅₀ ≥ 100 нМ та <1000 нМ) та 4 з 22 не були чутливими (glC₅₀ >1000 нМ) до сполуки. Активність сполуки прикладу 58a проти B-Raf V600E мутантних ліній злоякісних клітин показано у таблиці 4.

Таблиця 4

CELL LINE	Tissue Origin	BRAF	Mean glC ₅₀ (нМ)
MALME-3M	Skin	V600E	(+++)
UACC-62	Skin	V600E	(+++)
C32TG	Skin	V600E	(+++)
SK-MEL-1	Skin	V600E	(+++)
UCLA-SO-M14	Skin	V600E	(+++)
SK-MEL-28	Skin	V600E	(+++)
DU4475	Breast	V600E	(+++)
WM115	Skin	V600D, V600E	(+++)
UACC-257	Skin	V600E	(+++)
COLO 205	Colon	V600E	(+++)
SK-MEL-3	Skin	V600E	(+++)
A375PF11s	Skin	V600E	(+++)
SH-4	Skin	V600E	(+++)
A101D	Skin	V600E	(+++)
ES-2	Ovary	V600E	(+++)
HT-29	Colon	T119S, V600E	(+++)
SW1417	Colon	V600E	(++)
SW872	Connective tissue	V600E	(++)
RKO	Colon	V600E	(-)
A673	Muscle	V600E	(-)
GCT	Skin	V600E	(-)
NCI-H292	Lung	T119S, V600E	(-)

(+++) glC₅₀ < 100 нМ

(++) glC₅₀ > 100 нМ and < 1000 нМ

(-) glC₅₀ > 1000 нМ

D. Дослідження in vivo

1. Залежне від дози інгібування пухлин, застосовуючи сполуку прикладу 58a

5 А375P F11s культивували у середовищі RPMI 1640 з 10 % сироватки теляти, 1 % пеніциліну-стрептоміцину та 1 % натрію пірувату. Клітини пухлин (2 × 10⁶ А375P F11s) імплантували підшкірно у правий бік атимічних мишей на добу 1. Для сприяння їх зростанню, А375P F11s клітини суспендували у середовищі Matrigel, розбавленому 1:1 фосфат-буферованим фізіологічним розчином перед імплантацією. Коли пухлини досягли об'єму приблизно 200 мм³ (Доба 19-22), мишей з пухлинами рандомізували у групи дослідження (n=7 або 8). Тварин дозували перорально раз або двічі на добу протягом 14-добового періоду. Сполуку прикладу 58a дозували у носії з 0,5 % НРМС/0,2 % Tween 80 рН 7-8. Зростання пухлин вимірювали двічі на тиждень, протягом тривалості дослідження. Об'єми пухлин розраховували, як результат (довжина × ширина × ширина)/2 та середні значення застосовували для порівняння груп. Повні регресії (CR) визначали, як три послідовні виміри пухлин ≤ 13,5 мм³. Часткову регресію визначали, як три послідовні виміри ≤ 50 % вихідного об'єму пухлин. Затримання зростання пухлин визначали, як відмінність у часі для оброблених та контрольної груп для досягнення 1000 мм³ (T-C1000).

У нижченаведеній таблиці:

20 “-” свідчить про відсутність реакції
 “+” свідчить про затримання зростання (1-2х дублювання)
 “++” свідчить про затримання зростання (>2х дублювання)
 “+++” свідчить про стабільну хворобу
 “++++” свідчить про часткову регресію
 “+++++” свідчить про повну регресію

Таблиця 5

Оцінка in vivo

Пухлин Лінії	Дозування	Реакція
A375P F11s	300 мг/кг bid	++++(+)
A375P F11s	300 мг/кг qd	++++(+)
A375P F11s	100 мг/кг bid	++++(+)
A375P F11s	100 мг/кг qd	++++(+)
A375P F11s	10 мг/кг qd	++(+)
A375P F11s	1 мг/кг qd	+
A375P F11s	0,1 мг/кг qd	-

2. Фармакодинамічна дія різноманітних сполук

30 Активність виділених сполук тестували in vivo проти моделі ксенотрансплантату миші А375PF11s (лінія клітин меланоми, що кодує мутацію B-Raf V600E). Лінію клітин А375P F11s, що кодує мутацію BRAFV600E, субклонували з лінії клітин меланоми людини А375P (отримано від ATCC, Cat # CRL-1619) обмеженням розбавлення та вибирали на основі високої (90 %) чутливості до інгібітору BRaf, SB-590885 (комерційно доступний), на 3-добу досліджень проліферації. Вибраний клон (А375P F11s) виділяли та підтверджували мутацію у B-Raf (T1799A), що кодує зміну амінокислот V600E.

35 Самиць мишей CD-1 nu/nu 8-10 тижнів віком застосовували у цих дослідженнях; усіх мишей отримували з Charles River Laboratories (Wilmington, DE). Тварин розміщали у вільних від патогенів умовах та обробляли асептично. А375P F11s збирали з колб культур дією 0,25 % трипсин/ЕДТА протягом 5 хвил при 37 °C. Відокремлені клітини збирали, центрифугували (1500 об/хвил, 5 хвил, 4 °C) та промивали для видалення розчину трипсину. Клітини знов суспендували у PBS без магнію або кальцію та рахували. Клітини центрифугували, як заздалегідь для видалення PBS та суспензію одиничних клітин створювали у 50 % Matrigel: 50 % PBS (v:v) або 100 % PBS так, щоб 100 мкл підшкірної ін'єкції доставляли потрібне число клітин на мишу. Лінію меланоми А375P F11s вводили при 4 мільйонах клітин на мишу. Пухлини утворювалися (~150-300 мм³) для усіх ліній клітин через 2-4 тижні після ін'єкції.

45 Сполуки прикладів 24, 25, 26, 57, 58, 59, 64, 65, 66, та 156 отримували у рецептурах 0,5 % НРМС/0,2 % TWEEN 80 рН 7-8 або 20 % енкапсин /1 % ДМСО. Препарати застосовували перорально до мишей, як одиничну пероральну дозу 100 мг/кг.

Через 2 год. після перорального застосування сполуки мишей вбивали, застосовуючи карбон діоксид. Пухлини обережно вирізали, гомогенізували, застосовуючи Medimachine (BD Bioscience) з 1 мл лізисного буферу (25 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 2 мМ EDTA (pH 8,0), 2 мМ EGTA (pH 8,0), 1 % Triton X-100, 0,1 % SDS, 50 мМ Na-B-PO₄, 2 мМ NaVO₄, 4 мМ Na-Pyr-PO₄, 2х інгібітор фосфатази. Сирий гомогенат переносили у 12 мл поліпропіленову тубу, що містить 1,5 мл лізисного буферу та тримали на льоді. Після гомогенізування усіх зразів, 1 мл гомогенату центрифугували при 14000 об/хвил протягом 15 хвил при 4 °C. 500 мікролітрів очищеного лізату переносили у нову тубу, швидко заморожували та обробляли для визначення pERK та tERK, застосовуючи дослідження Вестерн блот або Elisa (MSD). Перед тим визначали співвідношення pERK/tERK та для гарантування лінійного діапазону, BSA-стандартну криву робили проведенням серійних 1/2-кратних розбавлень для досягнення концентрації 20, 13,3, 8,9, 5,9, 3,9, 2,6, 1,7, 1,2, 0,8, 0,5, 0 мкг/мкл. Барвник BioRad додавали до BSA-розбавлень та розбавляли тест-лізати. Зразки інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвил та зчитували на планшетному зчитувачі SpectraMax при 595 нМ. Порівняння зі стандартною кривою забезпечує відносний вимір концентрації білку. Для визначення співвідношення pERK/tERK аналізом Вестерн блот 50 мкг лізатів пухлин піддавали електрофорезу на Invitrogen 4-12 % bis-Tris HCl SDS-PAGE. Гелі переносили на нітроцелюлозні мембрани, застосовуючи апарат iBlot, тоді блокували та інкубували з відмінними первинними антитілами протягом ночі при 4 °C. Вестерн блоти, подвійно зондовані проти pERK та tERK сканували, застосовуючи зчитувач LI-COR Odyssey®. Співвідношення імуофлуоресцентної густини, отриманої для pERK/tERK розраховано та виражено, як співвідношення (у процентах) до контрольних необроблених зразків. Для визначення співвідношення pERK/tERK за допомогою ELISA застосовували планшети MesoScale Discovery (MSD) (cat# K15107) згідно з інструкціями виробника. MSD-планшети блокували 150 мкл /лунку блокувального буферу протягом 1 години перед промивкою 4 рази по 200 мкл промивального буферу. Тридцять мікролітрів (30 мкл) серійно розбавляли зразки додавали до лунки та планшети інкубували протягом ночі при 4°C під повільне перемішування (~500 об/хвил). Планшети промивали 4 рази у 200 мкл 1X Tris промивальним буфером та 25 мкл визначення антитіл розчин додавали в усі лунки та інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години (~500 об/хвил). Планшети промивали 4 рази у 200 мкл промивального буферу та додавали в усі лунки 150 мкл зчитувального буферу. Планшети зчитували на MSD.SI6000. У цьому дослідженні оброблені носієм та сполукою зразки тестували при 4 відмінних розбавленнях. Від сигналу pERK та tERK віднімали фон (сигнал BSA) та співвідношення pERK/tERK визначали та нормалізували до необроблених носієм зразків довільно при 100 %.

Інгібування pERK B-Raf-інгібіторами є гарним фармакодинамічним маркером (маркер PD) для інгібування BRAF. Сполуки прикладів 24, 25, 26, 57, 58, 59, 64, 65, 66, та 156 виявляли інгібування pERK (pERK/tERK) рівне або більше, ніж 30 %.

3. Ефективність дослідження in vivo у миші.

10 сполук тестували на інгібування pERK, у С, 2 вище, 8 сполук (сполуки, описані у прикладах 24, 26, 58, 59, 64, 65, 66, та 156) тестували у дослідженні ефективності, подібному дослідженню D, 1 вище. Результати демонструють, що 6 з 8 тестованих сполук спричинювали регресію пухлин (середній об'єм пухлин менше після 14 днів лікування, ніж початковий об'єм пухлини) або стабільні хвороби (середній об'єм пухлини подібний після 14 днів лікування початковому середньому об'єму пухлини) порівняно з обробленими носієм тваринами.

Приклад фармацевтичної рецептури -Отримання капсул, що містять сполуку винаходу (вільна основа):

- Вміст у кожній капсулі:

=60 мг Активного фармацевтичного інгредієнту (API) + 60 мг Avicel+13 мг SSG.

- 133 мг порошок у твердій желатиновій капсулі розміру 0. Маса Avicel/SSG може бути розумно приблизною.

Спосіб:

1. Розділяють половинки твердої желатинової капсули та ідентифікують кожну, як прийнятно/потрібно.

2. Поміщають у донну половину капсули наповнювач із заповненням до верху.

3. Зважують компоненти (Avicel, Натрію крохмаль-гліколят (SSG), API).

4. Реєструють масу кожного компоненту.

5. Обережно змішують сухі порошки.

6. Обережно переносять змішані порошки у капсулу через лійку.

7. Поміщають верхню половину в капсулу та закривають, струшують капсулу для змішування/розподілення вмісту.

8. Якщо порошок йде до верху капсули, затикають капсулу та порошок осідає.

9. Поміщують капсулу у дрібну прийнятно помічену посудину (але велику для легкого її видалення).

5 Приклад фармацевтичної рецептури -Отримання таблеток, що містять сполуку винаходу (вільна основа):

Компонент	Кількість (мг/таблетк)	мас. %
Серцевина таблеток		
API	405,0	71,6
Лактоза моногідрат	59,0	10,4
Полісорбат таблеток 80	1,0	0,2
Повідон	40,0	7,1
Колоїдний Силіцій діоксид	5,5	1,0
Кросповідон	51,0	9,0
Магнію Стеарат	4,5	0,8
Очищена вода	qs	
Покриття		
Opadry® Оранжев, YS-1-13065-A	17,0	3,0
Очищена вода	qs	

Спосіб:

1. Просівають лактозу, силіцій діоксид, кросповідон та половину повідону.

2. Додають API.

3. Гранулюють з розчином гранулювання, що містить розчинений полісорбат 80 та іншу половину повідону в очищеній воді.

4. Перемелюють, застосовуючи Comil 197, 0,375".

5. Сушать, застосовуючи сушарку у псевдозрідженому шарі

6. Перемелюють, застосовуючи Comil 197, 0,075" screen

7. Додають кросповідон, магнію стеарат.

8. Перемішують 5 хвилин

9. Пресують таблетку

10. Покривають таблетку водною плівкою

Рентгенокристалографія прикладів №№ 58, 64 та 65:

Рентгенодифрактограму порошку форми 1 прикладів №№ 58, 64 та 65 можна визначати відомими способами. Рентгенодифрактограми з фіг. 1, 3 та 5 отримували на дифрактометрі PANalytical, застосовуючи випромінювання купрум К з автоматичними дивергентними щілинами, нікелевим фільтром, та детектором. Зразок порошку застосовували, отримуючи дані рентгенодифракції порошку на силіцевому планшеті з нульовим фоном. У фіг. 1, 3 та 5, кути 2 тета наносили на графік проти інтенсивності піків (у-вісь). Рентгенодифрактограма для кожної форми прикладу № 58, 64 та 65 є своєю; що виявляє унікальний набір дифракційних піків, котрі можуть бути виражені у кутах 2 тета ($^{\circ}$), d-параметрах (\AA) та/або відносних інтенсивностях піків.

Оскільки є можлива похибка у кутах 2 тета та d-параметрах, кращим способом порівняння рентгенодифрактограм для ідентифікування окремої форми зразку є накладання рентгенодифрактограми невідомого зразку на рентгенодифрактограму відомої форми. Наприклад, спеціаліст може покрити рентгенодифрактограму невідомого зразку прикладу 58, застосовуючи описані тут способи, на фіг. 1 та легко визначити, чи є рентгенодифрактограма по суті однаковою з рентгенодифрактограмою форми 1 прикладу No. 58. Якщо рентгенодифрактограм є по суті однаковою з фіг. 1, заздалегідь невідому форму можуть бути легко ідентифікувати як Форму 1 прикладу 58. Спосіб можна застосовувати для порівняння зразку невідомої форми прикладів 64 та 65 з фіг. 3 та 5.

Хоча кути 2 тета або d-проміжки є первинним способом ідентифікування окремих кристалічних форм, може бути бажаним також порівняння відносних інтенсивностей піків. Як показано вище, відносні інтенсивності піків можуть варіювати залежно від конкретного застосовуваного дифрактометра та отримання зразку. Інтенсивності піків є повідомленими, як інтенсивності відносно інтенсивності найсильнішого піку. Одиницями інтенсивності на РД імпульсів/с.

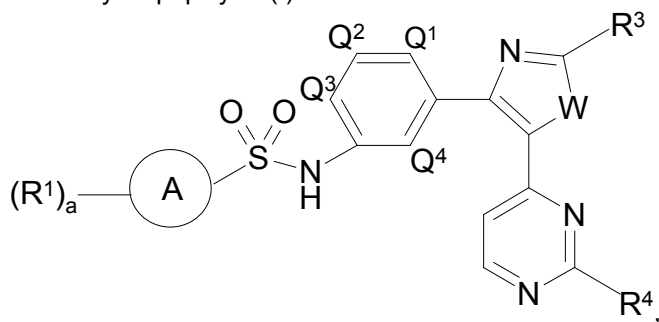
Диференційна сканувальна калориметрія форми 1 прикладів 58, 64 та 65.

Диференційну сканувальну калориметрію проводили на приладі TA Q100 ДСК систем. Швидкість нагрівання 10°C за хвилину. Розмір зразків 0,4-1,5 мг. Термограми представлені на фіг. 2, 4, та 6, відповідно.

Заявлений винахід стосується індивідуальної твердої форми, ідентифікованої як "Форма 1" N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду; індивідуальної твердої форми, ідентифікованої як "Форма 1" N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,6-дифлуорбензенсульфонаміду; та індивідуальної твердої форми, ідентифікованої як "Форма 1" N-{3-[2-(1,1-диметилетил)-5-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}-2,5-дифлуорбензенсульфонаміду.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



де:

- а = 0, 1, 2 або 3;
 кожний R¹ є однаковим або відмінним та незалежно вибраним з групи: галоген, алкіл, галогеналкіл, -OR⁶, -CO₂R⁶, -NR⁶R⁷ та -CN;
 кільце А вибрано з групи: С₃₋₆циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероцикл та 5-6-членний гетероарил, вказаний гетероцикл та вказаний гетероарил, кожний, мають 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S;
 кожний з Q¹, Q², Q³ та Q⁴ - CH, C-R² або N, де не більше ніж один з Q¹, Q², Q³ та Q⁴ - N;
 кожний R² є однаковим або відмінним та незалежно вибраним з групи: галоген, алкіл, галогеналкіл та -OR⁶;
 W вибрано з групи: -O- та -S-;
 R³ вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл-, -алкілен-OH, -NR⁶R⁷, -С₃₋₆циклоалкіл, -алкілен-C(O)-OH, -алкілен-NH₂ та Het;
 де вказаний R³ С₃₋₆циклоалкіл є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та незалежно вибраними з групи: галоген, С₁₋₃алкіл, галогенС₁₋₃алкіл, OH, О-С₁₋₃алкіл, оксо, S(С₁₋₃алкіл), SO₂, NH₂, N(H)С₁₋₃алкіл та N(С₁₋₃алкіл)₂;
 Het - 5-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, та необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та незалежно вибраними з групи: галоген, С₁₋₃алкіл, галогенС₁₋₃алкіл, О-С₁₋₃алкіл, С₁₋₃алкілен-О-С₁₋₃алкіл, OH, С₁₋₃алкілен-OH, оксо, SO₂(С₁₋₃алкіл), С₁₋₃алкілен-SO₂(С₁₋₃алкіл), NH₂, N(H)С₁₋₃алкіл, N(С₁₋₃алкіл)₂, CN та -CH₂CN;
 R⁴ вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, алкеніл, -OR⁶, -R⁵-OR⁶, -R⁵-CO₂R⁶, -R⁵-SO₂R⁶, -R⁵-Het, -R⁵-C(O)-Het, -N(H)R⁸, -N(CH₃)R⁸ та -R⁵-NR⁶R⁷;
 кожний R⁵ є однаковим або відмінним та представляє незалежно С₁₋₄алкілен;
 кожний R⁶ та кожний R⁷ є однаковими або відмінними та незалежно вибраними з групи: H, алкіл, галогеналкіл, -C(O)-алкіл та -C(O)-циклоалкіл;
 R⁸ вибрано з групи: H, алкіл (необов'язково заміщений -OH), галогеналкіл, С₃₋₆циклоалкіл, -R⁵-С₃₋₆циклоалкіл, Het², -R⁵-Het², -R⁵-OR⁶, -R⁵-O-R⁵-OR⁶, -R⁵-C(O)₂R⁶, -R⁵-C(O)NR⁶R⁷, -R⁵-N(H)C(O)-R⁶, -R⁵-N(H)C(O)-R⁵-OR⁶, -R⁵-N(H)C(O)₂-R⁶, -R⁵-NR⁶R⁷, -R⁵-S(O)₂R⁶, -R⁵-CN та -R⁵-N(H)S(O)₂R⁶;
 де вказаний R⁸ С₃₋₆циклоалкіл є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що є однаковими або відмінними та незалежно вибраними з групи: галоген, С₁₋₃алкіл, галогенС₁₋₃алкіл, OH, О-С₁₋₃алкіл, оксо, S(С₁₋₃алкіл), SO₂(С₁₋₃алкіл), NH₂, N(H)С₁₋₃алкіл, N(С₁₋₃алкіл)₂ та N(H)SO₂С₁₋₃алкіл; а
 Het² - 4-6-членний гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи: N, O та S, та необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 С₁₋₃алкілами або 1 або 2 замісниками, котрі є однаковими або відмінними та незалежно вибраними з групи: галоген, С₁₋₃алкіл, галогенС₁₋₃алкіл, О-С₁₋₃алкіл, С₁₋₃алкілен-О-С₁₋₃алкіл, OH, С₁₋₃алкілен-OH, оксо, SO₂(С₁₋₃алкіл), С₁₋₃алкілен-SO₂(С₁₋₃алкіл), NH₂, N(H)С₁₋₃алкіл, N(С₁₋₃алкіл)₂, N(H)SO₂С₁₋₃алкіл, C(O)(С₁₋₃алкіл),

$\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$, CN та $-\text{CH}_2\text{CN}$;

або її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, де кожний R^1 є однаковим або відмінним та незалежно вибраним з групи: галоген, алкіл, галогеналкіл та $-\text{OR}^6$.

5 3. Сполука за пп. 1, 2, де кільце A - феніл, 5-6-членний гетероцикл або 5-6-членний гетероарил.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де кожний з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - CH або C-R^2 , де принаймні два з Q^1 , Q^2 , Q^3 та Q^4 - CH .

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де кожний R^2 є однаковим або відмінним та представляє незалежно галоген або C_{1-3} алкіл.

10 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де кожний з Q^1 , Q^2 та Q^3 - CH , а Q^4 - C-F або C-Cl .

7. $\text{N}\{3\text{-}[5\text{-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}\}$ -2,6-дифлуорбензенсульфонамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 7, якою є $\text{N}\{3\text{-}[5\text{-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}\}$ -2,6-дифлуорбензенсульфонамід мезилат.

15 9. $\text{N}\{3\text{-}[5\text{-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}\}$ -2,6-дифлуорбензенсульфонамід або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, якою є $\text{N}\{3\text{-}[5\text{-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-флуорфеніл}\}$ -2,6-дифлуорбензенсульфонамід.

20 10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

11. Спосіб лікування чутливої неоплазми у ссавця при потребі цього, який полягає у застосуванні до ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки за пп. 1-9.

25 12. Спосіб за п. 11, де вказана чутлива неоплазма вибрана з групи: аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцитоми (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендимомми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрія; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози.

35 13. Спосіб за п. 12, де вказана чутлива неоплазма вибрана з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника та рак щитовидної залози.

40 14. Спосіб за п. 12, де вказаним ссавцем є людина.

15. Спосіб за п. 12, де вказаною чутливою неоплазмою є меланома.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 для застосування у терапії.

45 17. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 для застосування у лікуванні вибраного з групи захворювання: чутлива неоплазма (наприклад, аденокарцинома Баррета; карциноми жовчних проток; рак грудної залози; цервікальний рак; холангіокарцинома; пухлини центральної нервової системи, у тому числі первинні пухлини центральної нервової системи, як-то гліобластоми, астроцитоми (наприклад, багатоформна гліобластома) та епендимомми, та вторинні пухлини центральної нервової системи (тобто метастази у центральну нервову систему з походженням пухлин не від центральної нервової системи); рак ободової та прямої кишки, у тому числі карцинома ободової кишки; рак шлунка; карцинома голови та шиї, у тому числі карцинома сквамозних клітин голови та шиї; гематологічні типи раку, у тому числі лейкемії та лімфоми, як-то гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія (AML), мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлогенна лейкемія, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, мегакаріобластна лейкемія, полімієлома та еритролейкемія; гепатоклітинна карцинома; рак легень, у тому числі дрібноклітинний рак легень та недрібноклітинний рак легень; рак яєчника; рак ендометрія; рак підшлункової залози; аденома слизової; рак простати; рак нирок; саркома; типи раку шкіри, у тому числі меланоми; та типи раку щитовидної залози) у ссавця (наприклад, людини).

18. Сполука за п. 17, де вказана чутлива неоплазма вибрана з групи: рак грудної залози, холангіокарцинома, рак ободової та прямої кишки, меланома, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника та рак щитовидної залози.
19. Сполука за п. 17, де вказаним ссавцем є людина.
- 5 20. Сполука за п. 17, де вказаною чутливою неоплазмою є меланома.

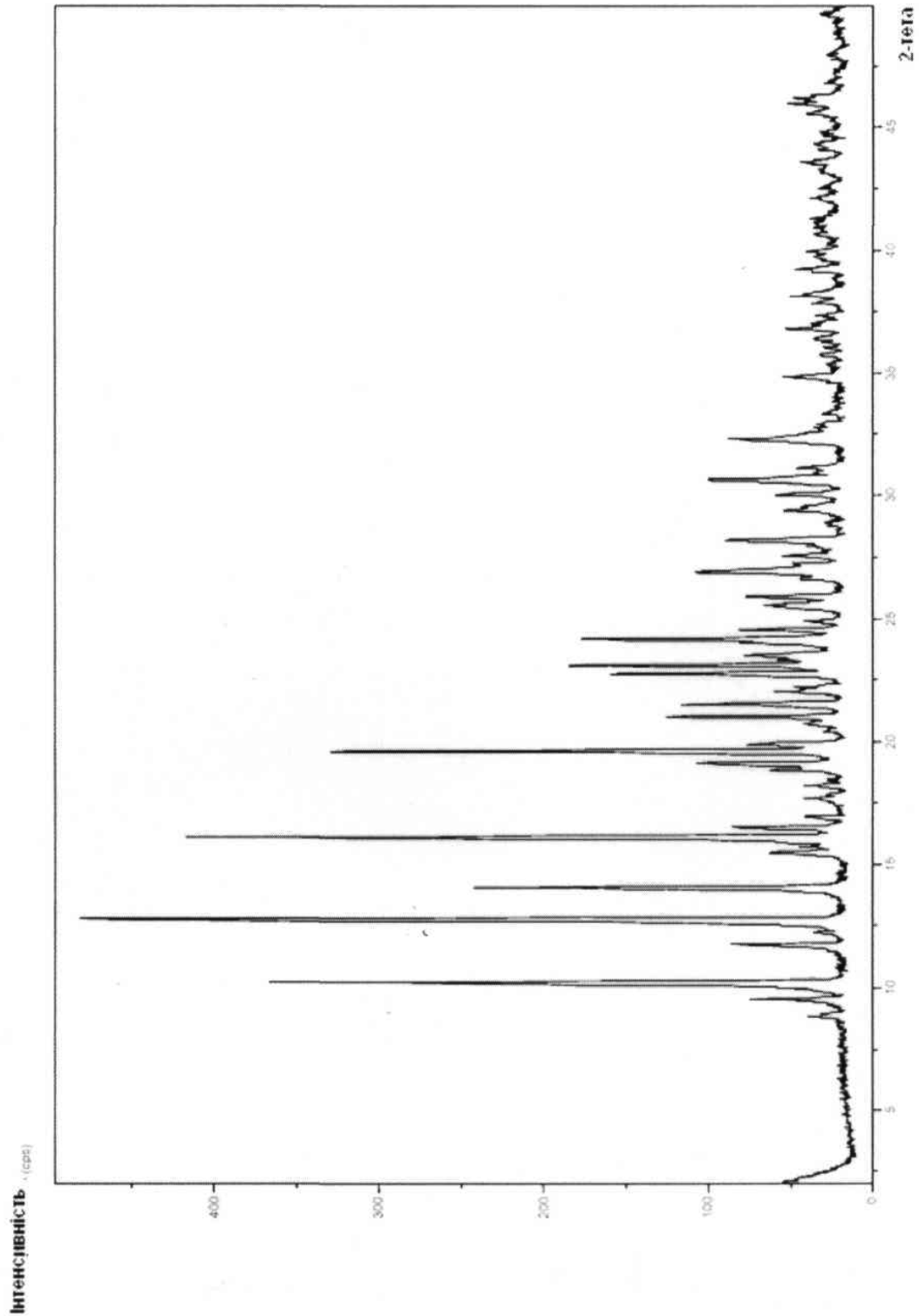


Fig. 1

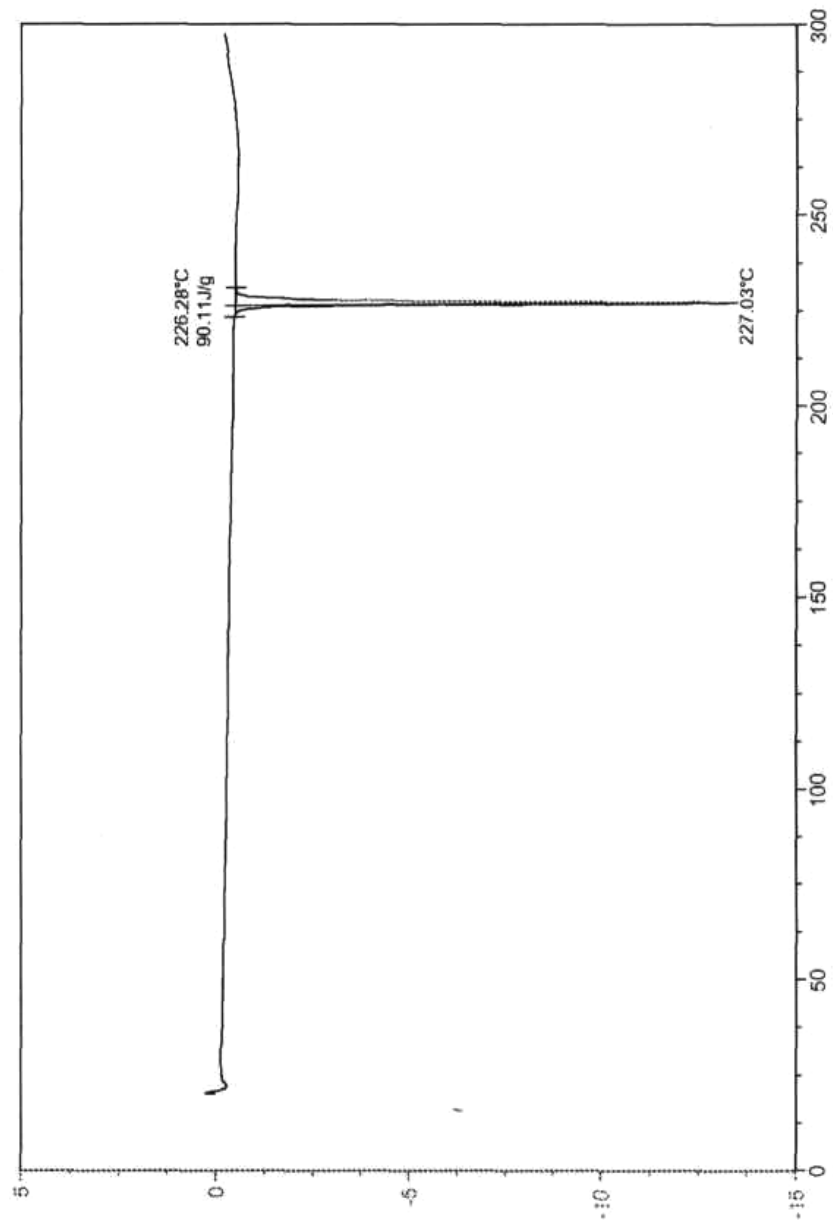
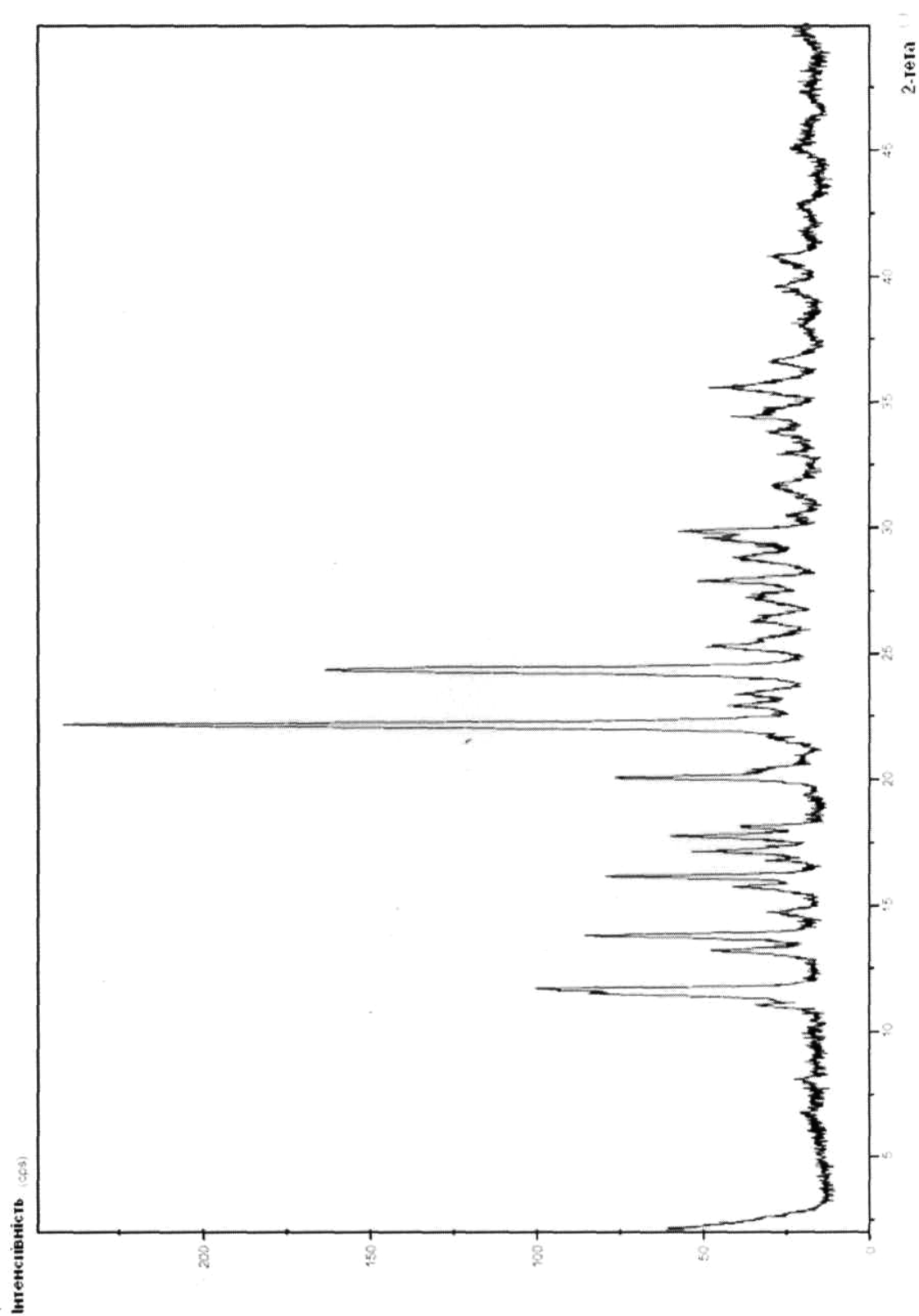


Fig. 2



Фиг. 3

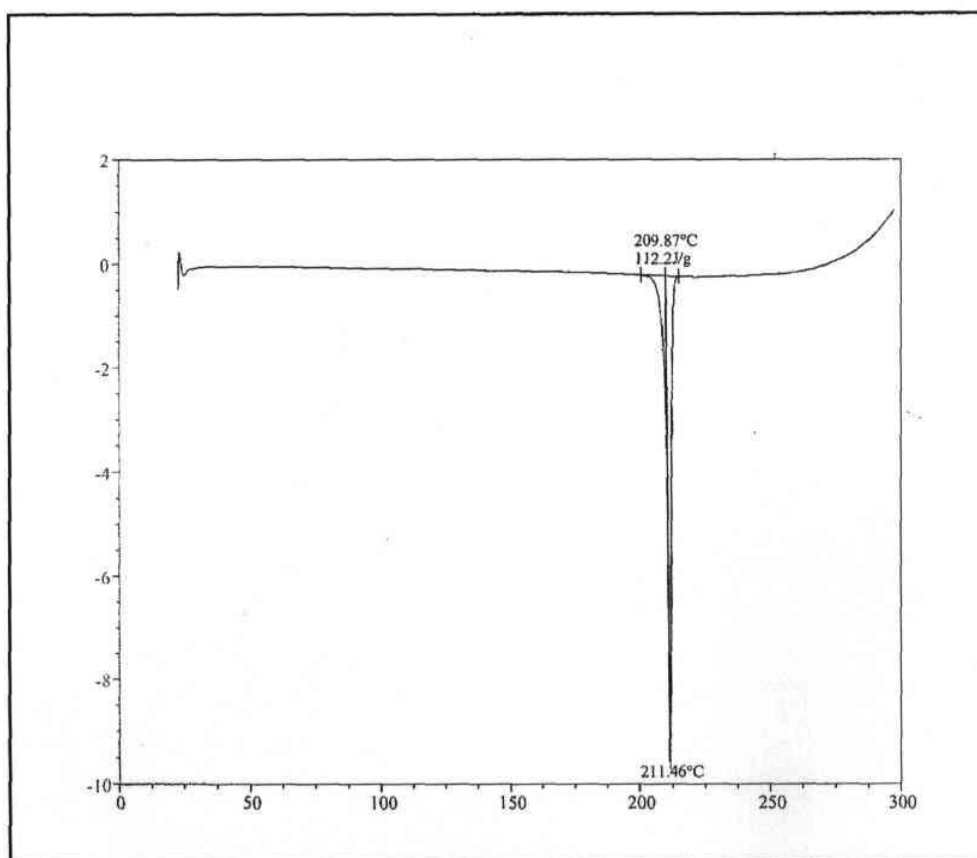
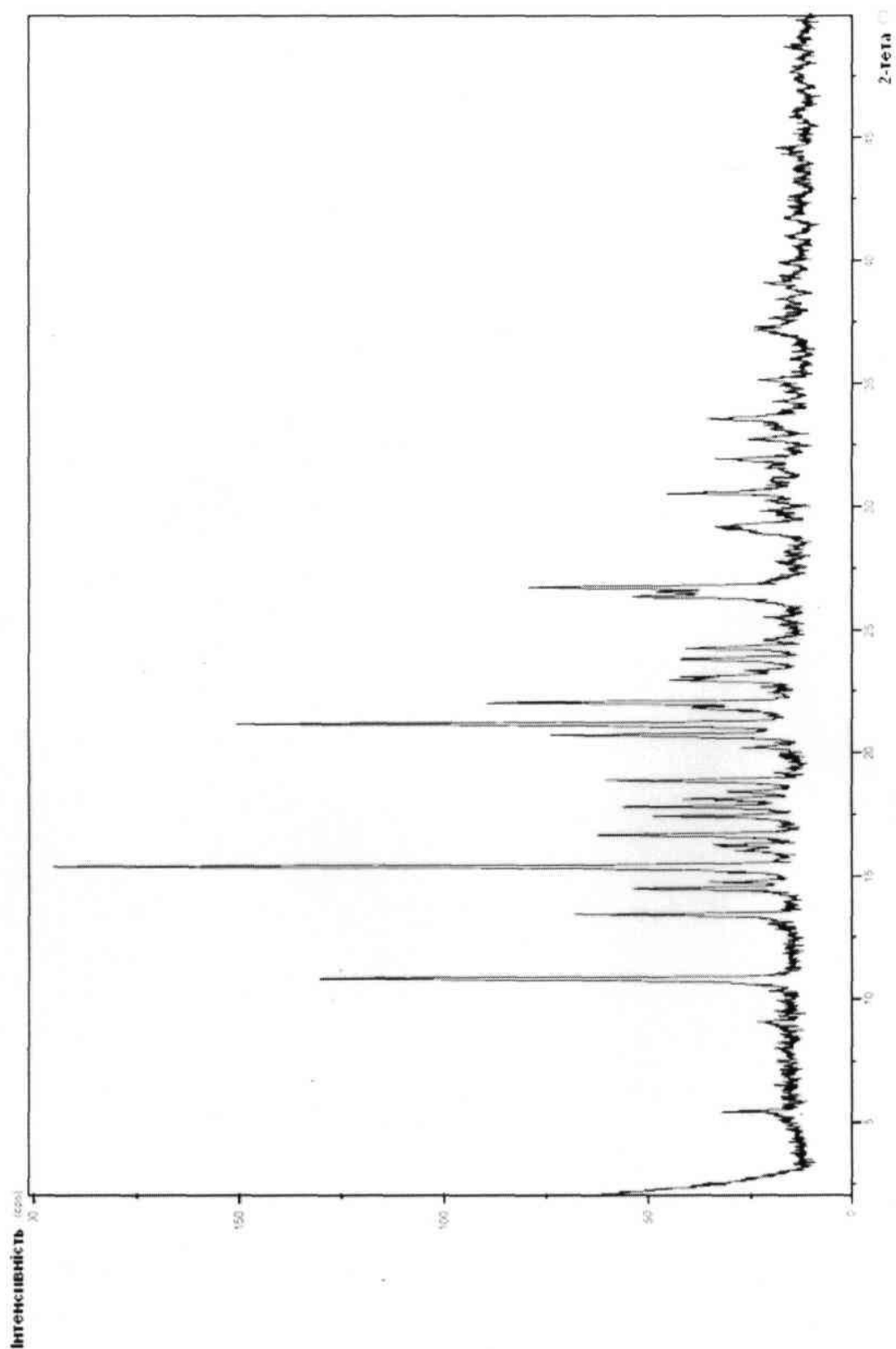


Fig. 4



Фіг. 5

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601