

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 019349

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2014.03.31

(21) Номер заявки  
201001680

(22) Дата подачи заявки  
2009.05.04

(51) Int. Cl. C07D 417/04 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДТИАЗОЛА И ОКСАЗОЛА

(31) 61/050,744

(32) 2008.05.06

(33) US

(43) 2011.06.30

(86) PCT/US2009/042682

(87) WO 2009/137391 2009.11.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ГЛАКСОСМИТКЛАЙН ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:  
Адамс Джерри Лерой, Дикерсон Скотт  
Говард, Джонсон Нил У., Кантз Кевин,  
Петров Кимберли, Ральф Джеффри  
М., Рольт Тара Рена, Счааф Грегори,  
Стеллуаген Джон, Тайан Ксинронг  
(US), Уехлинг Дэвид Эдвард (CA),  
Уотерсон Алекс Грегори (US), Уилсон  
Брайан (CA), Аждабенг Джордж,  
Хорнбергер Кейс (US)

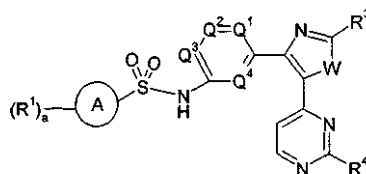
(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(56) WO-A2-2007084391

US-B2-6750217

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 February 2008, pg. 3042 - pg. 3043

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I)



где значения радикалов такие, как раскрыто в описании изобретения, содержащая их фармацевтическая композиция, способ их получения и их применение в качестве ингибиторов киназы B-Raf, в частности, для лечения меланомы у млекопитающего, такого как человек.

B1

019349

019349

B1

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям бензолсульфонамидтиазола и оксазола, содержащим их композициям, а также способам получения и способам применения таких соединений и композиций.

#### Предшествующий уровень техники

И рецепторные тирозинкиназы и серин/треонинкиназы вовлечены в клеточные сигнальные пути, которые контролируют клеточную функцию, деление, рост, дифференцировку и гибель (апоптоз) через обратимое фосфорилирование гидроксильных групп тирозиновых или сериновых и треониновых остатков, соответственно, в белках. При трансдукции сигнала, например, внеклеточные сигналы передаются посредством активации мембранного рецептора с помощью амплификации и размножения с использованием сложной последовательности каскадов событий фосфорилирования белков и дефосфорилирования белков во избежание неконтролируемой передачи сигнала. Эти сигнальные пути в высокой степени регулируются часто сложными и взаимно пересекающимися киназными путями, где каждая киназа может подвергаться саморегуляции одной или более другими киназами и протеинфосфатазами. Биологическая важность этих тонко настроенных систем такова, что разнообразие расстройств клеточной пролиферации было связано с дефектами в одном или более различных клеточных сигнальных путях, опосредованных тирозин- или серин/треонинкиназами.

Рецепторные тирозинкиназы (RTKs) катализируют фосфорилирование некоторых тирозильных аминокислотных остатков в различных белках, включая их самих, которые управляют клеточным ростом, пролиферацией и дифференцировкой.

Ниже некоторых RTKs лежат несколько сигнальных путей, среди них Ras-Raf-MEK-ERK киназный путь. В настоящее время полагают, что активация GTPазных белков Ras в ответ на факторы роста, гормоны, цитокины и т.д. стимулирует фосфорилирование и активацию киназ Raf. Затем эти киназы фосфорилируют и активируют внутриклеточные протеинкиназы MEK1 и MEK2, которые, в свою очередь, фосфорилируют и активируют другие протеинкиназы, ERK1 и 2. Этот сигнальный путь, также известный как путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) или цитоплазматический каскад, опосредует клеточные ответы на ростовые сигналы. Основная его функция состоит в том, чтобы связать рецепторную активность на клеточной мембране с модификацией цитоплазматических или ядерных мишеней, которые регулируют клеточную пролиферацию, дифференцировку и выживание. Идентифицировали мутации в различных GTPазах Ras и киназе B-Raf, которые могут приводить к замедленной и конститутивной активации МАРК-пути, в конечном счете приводя к увеличенному клеточному делению и выживанию. Как следствие этого, такие мутации строго сцеплены с образованием, развитием и прогрессированием широкого спектра человеческих раковых заболеваний. Биологическая роль киназ Raf и особенно киназы B-Raf в трансдукции сигнала описана в 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; и Downward, J., *Nat. Rev. Cancer* (2003) 3:11-22.

Встречающиеся в природе мутации киназы B-Raf, которые активируют сигнальный путь МАРК, были обнаружены в большом процентном количестве человеческих меланом (Davies (2002) выше) и раковых заболеваний щитовидной железы (Cohen et al. *J. Nat. Cancer Inst.* (2003) 95 (8), 625-627 и Kimura et al. *Cancer Res.* (2003) 63 (7), 1454-1457), а также с более низкой, но тем не менее значительной частотой, в следующем:

аденокарцинома Баррета (Garnett et al., *Cancer Cell.* (2004) 6, 313-319 и Sommerer et al. *Oncogene* (2004) 23 (2), 554-558),

карциномы желчных протоков (Zebisch et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63, 1314-1330),

рак молочной железы (Davies (2002) выше),

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

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

опухоли центральной нервной системы, включающие первичные опухоли ЦНС, такие как глиобластомы, астроцитомы и эпендимомы (Knobbe et al. *Acta Neuropathol. (Berl.)* (2004) 108 (6), 467-470, Davies (2002) выше и Garnett et al., *Cancer Cell.* (2004) выше) и вторичные опухоли ЦНС (т.е. метастазы в центральную нервную систему опухолей, возникающих не в центральной нервной системе),

колоректальный рак, включающий карциному толстой кишки (Yuen et al. *Cancer Res.* (2002) 62 (22), 6451-6455, Davies (2002) выше и Zebisch et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006)),

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

карцинома головы и шеи, включающая плоскоклеточную карциному головы и шеи (Cohen et al. *J. Nat. Cancer Inst.* (2003) 95 (8), 625-627 и Weber et al. *Oncogene* (2003) 22 (30), 4757-4759),

раковые заболевания кроветворной системы, включающие лейкозы (Garnett et al., *Cancer Cell.* (2004) выше), в частности острый лимфобластный лейкоз (Garnett et al., *Cancer Cell.* (2004) выше и Gustafsson et al. *Leukemia* (2005) 19 (2), 310-312), острый миелогенный лейкоз (AML) (Lee et al. *Leukemia* (2004) 18 (1), 170-172 и Christiansen et al. *Leukemia* (2005) 19 (12), 2232-2240), миелодиспластические синдромы (Christiansen et al. *Leukemia* (2005) выше) и хронический миелогенный лейкоз (Mizuchi et al.

Biochem. Biophys. Res. Commun. (2005) 326 (3), 645-651); лимфому Ходжкина (Figl et al. Arch. Dermatol. (2007) 143 (4), 495-499), неходжкинскую лимфому (Lee et al. Br. J. Cancer (2003) 89 (10), 1958-1960), медуллобластический лейкоз (Eychene et al. Oncogene (1995) 10 (6), 1159-1165) и множественную миелому (Ng et al. Br. J. Haematol. (2003) 123 (4), 637-645),

гепатоцеллюлярная карцинома (Garnett et al., Cancer Cell. (2004),

рак легкого (Brose et al. Cancer Res. (2002) 62 (23), 6997-7000, Cohen et al. J. Nat. Cancer Inst. (2003) выше и Davies (2002) выше), включая мелкоклеточный рак легкого (Pardo et al. EMBO J. (2006) 25 (13), 3078-3088 и немелкоклеточный рак легкого (Davies (2002) выше),

рак яичника (Russell & McCluggage J. Pathol. (2004) 203 (2), 617-619 и Davies (2002) выше), эндометриальный рак (Garnett et al., Cancer Cell. (2004) выше и Moreno-Bueno et al. Clin. Cancer Res. (2006) выше),

рак поджелудочной железы (Ishimura et al. Cancer Lett. (2003) 199 (2), 169-173),

аденома гипофиза (De Martino et al. J. Endocrinol. Invest. (2007) 30 (1), RC1-3),

рак предстательной железы (Cho et al. Int. J. Cancer (2006) 119 (8), 1858-1862),

рак почки (Nagy et al. Int. J. Cancer (2003) 106 (6), 980-981),

саркома (Davies (2002) выше) и

раковые заболевания кожи (Rodriguez-Viciano et al. Science (2006) 311 (5765), 1287-1290 и Davies (2002) выше).

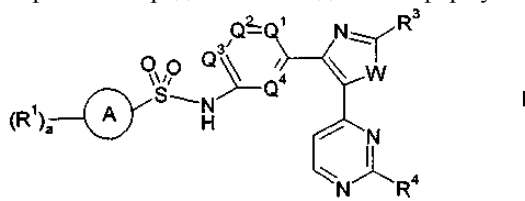
Сверхэкспрессию c-Raf связали с AML (Zebisch et al., Cancer Res. (2006) 66 (7), 3401-3408, и Zebisch (Cell. Mol. Life Sci. (2006)) и эритролейкозом (Zebisch et al., Cell. Mol. Life Sci. (2006)).

Благодаря роли, которую играют киназы семейства Raf в этих раковых заболеваниях, и поисковым исследованиям с рядом доклинических и терапевтических агентов, включая агент, селективно выбранный для ингибирования активности киназы B-Raf (King A.J., et al., (2006) Cancer Res. 66:11100-11105), обычно считают, что ингибиторы одной или более киназ семейства Raf будут полезными для лечения таких раковых заболеваний или другого состояния, ассоциированного с киназой Raf.

Мутация B-Raf также вовлечена в другие состояния, включая кардиофациальный кожный синдром (Rodriguez-Viciano et al. Science (2006) 311 (5765), 1287-1290) и поликистозное заболевание почек (Nagao et al. Kidney Int. (2003) 63 (2), 427-437).

#### Краткое содержание сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I)



где a равно 0, 1, 2 или 3;

каждый  $R^1$  является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила,  $-OR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-NR^6R^7$  и  $-CN$ ;

кольцо A выбрано из  $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, 5-6-членного моноциклического насыщенного или ненасыщенного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила, где каждый указанный гетероцикл и указанный гетероарил имеет 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой CH или  $C-R^2$ ;

каждый  $R^2$  является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила и  $-OR^6$ ;

W выбран из -O- и -S-;

$R^3$  выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила, групп галоген $C_{1-8}$ алкил-,  $-C_{1-8}$ алкилен-OH,  $-NR^6R^7$ ,  $-C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_{1-8}$ алкилен- $C(O)$ -OH,  $-C_{1-8}$ алкилен- $NH_2$  и Het;

где указанный  $C_{3-6}$ циклоалкил в  $R^3$  возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, OH, групп O- $C_{1-3}$ алкил, оксо, S( $C_{1-3}$ алкил),  $SO_2$ ,  $NH_2$ , N(H) $C_{1-3}$ алкил и N( $C_{1-3}$ алкил) $_2$ ;

Het представляет собой 5-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, O- $C_{1-3}$ алкила, групп  $C_{1-3}$ алкилен-O- $C_{1-3}$ алкил, OH,  $C_{1-3}$ алкилен-OH, оксо,  $SO_2$ ( $C_{1-3}$ алкил),  $C_{1-3}$ алкилен- $SO_2$ ( $C_{1-3}$ алкил),  $NH_2$ , N(H) $C_{1-3}$ алкил, N( $C_{1-3}$ алкил) $_2$ , CN и  $-CH_2CN$ ;

$R^4$  выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила,  $C_{2-8}$ алкенила,  $-OR^6$ ,  $-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-CO_2R^6$ ,  $-R^5-SO_2R^6$ ,  $-R^5$ -Het,  $-R^5-C(O)$ -Het,  $-N(H)R^8$ ,  $-N(CH_3)R^8$  и  $-R^5-NR^6R^7$ ;

каждый  $R^5$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой  $C_{1-4}$ алкилен;

каждый  $R^6$  и каждый  $R^7$  является одинаковым или разным и независимо выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила,

галогенC<sub>1-8</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-8</sub>алкила и -C(O)-C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

R<sup>8</sup> выбран из H, C<sub>1-8</sub>алкила (возможно замещенного группой -OH), галогенC<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, групп -R<sup>5</sup>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-O-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-CN и -R<sup>5</sup>-N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

где указанный C<sub>3-6</sub>циклоалкил в R<sup>8</sup> возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, OH, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, оксо, S(C<sub>1-3</sub>алкил), SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил и N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub> и N(H)SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкил;

и

Het<sup>2</sup> представляет собой 4-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 C<sub>1-3</sub>алкилами или 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкилен-O-C<sub>1-3</sub>алкил, OH, C<sub>1-3</sub>алкилен-OH, оксо, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), C<sub>1-3</sub>алкилен-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил, N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, N(H)SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкил, C(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), CN и -CH<sub>2</sub>CN;

и его фармацевтически приемлемые соли.

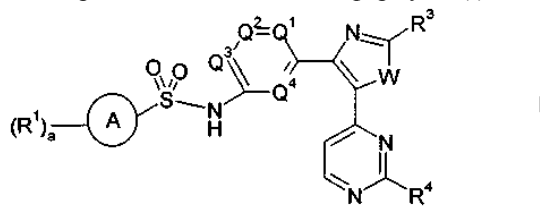
Предпочтительными являются соединения по изобретению, где каждый R<sup>1</sup> является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила и -OR<sup>6</sup>.

Также предпочтительными являются соединения по изобретению, где кольцо A представляет собой фенил, 5-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл или 5-6-членный гетероарил.

Еще более предпочтительно, когда в указанных соединениях каждый из Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> и Q<sup>4</sup> представляет собой CH или C-R<sup>2</sup>, где по меньшей мере два из Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> и Q<sup>4</sup> представляют собой CH; наиболее предпочтительно каждый R<sup>2</sup> является одинаковым или разным и независимо представляет собой галоген или C<sub>1-3</sub>алкил.

Еще более предпочтительными являются соединения по изобретению, где каждый из Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> и Q<sup>3</sup> представляет собой CH и Q<sup>4</sup> представляет собой C-F или C-Cl.

Согласно изобретению также предложено соединение формулы (I)



где a равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R<sup>1</sup> является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, -OR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> и -CN;

кольцо A выбрано из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, фенила, 5-6-членного моноциклического насыщенного или ненасыщенного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила, где каждый указанный гетероцикл и указанный гетероарил имеет 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S; каждый из Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> и Q<sup>4</sup> представляет собой CH или C-R<sup>2</sup>; каждый R<sup>2</sup> является одинаковым или разным и независимо представляет собой галоген, C<sub>1-3</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил или -OR<sup>6</sup>;

W представляет собой -O- или -S-;

R<sup>3</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>1-8</sub>алкилен-OH, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или Het;

где указанный C<sub>3-6</sub>циклоалкил в R<sup>3</sup> возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, OH, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, оксо, S(C<sub>1-3</sub>алкил), SO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил и N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>;

Het представляет собой 5-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкилен-O-C<sub>1-3</sub>алкил, OH, C<sub>1-3</sub>алкилен-OH, оксо, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), C<sub>1-3</sub>алкилен-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил, N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, CN и -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>2-8</sub>алкенил, -OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-Het, -N(H)R<sup>8</sup>, -N(CH<sub>3</sub>)R<sup>8</sup> или -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

каждый R<sup>5</sup> является одинаковым или разным и независимо представляет собой C<sub>1-8</sub>алкилен;

каждый R<sup>6</sup> и каждый R<sup>7</sup> является одинаковым или разным и независимо представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил или галогенC<sub>1-8</sub>алкил; и

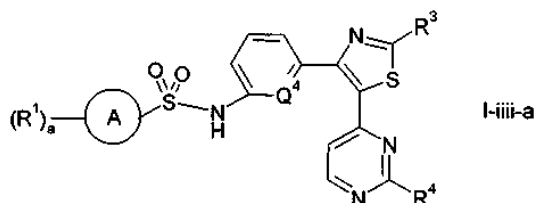
R<sup>8</sup> выбран из H, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, групп -R<sup>5</sup>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-O-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-

$N(H)C(O)_2R^6$ ,  $-R^5-NR^6R^7$ ,  $-R^5-S(O)_2R^6$  и  $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$ ;

где указанный  $C_{3-6}$ циклоалкил в  $R^8$  возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, OH, групп O- $C_{1-3}$ алкил, оксо, S( $C_{1-3}$ алкил),  $SO_2(C_{1-3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1-3}$ алкил и  $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$  и  $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкил; и

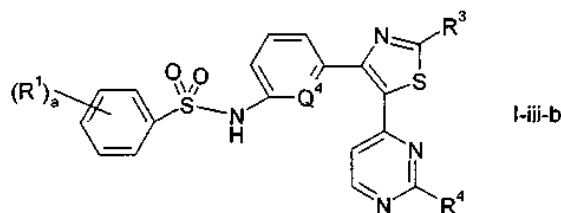
$Het^2$  представляет собой 4-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $C_{1-3}$ алкилами или 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, групп O- $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкилен-O- $C_{1-3}$ алкил, OH,  $C_{1-3}$ алкилен-OH, оксо,  $SO_2(C_{1-3}$ алкил),  $C_{1-3}$ алкилен- $SO_2(C_{1-3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1-3}$ алкил,  $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ ,  $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкил,  $C(O)(C_{1-3}$ алкил),  $CO_2(C_{1-4}$ алкил), CN и  $-CH_2CN$ ; или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном аспекте изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-iii-a)



где  $Q^4$  представляет собой CH или  $C-R^2$ .

В еще одном предпочтительном аспекте изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-iii-b)



где  $Q^4$  представляет собой CH или  $C-R^2$ .

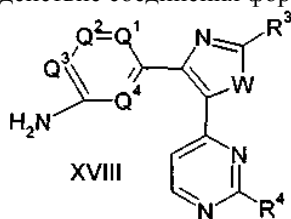
Наиболее предпочтительными являются вышеописанные соединения, где  $R^4$  представляет собой  $N(H)R^8$ .

Еще один аспект изобретения составляет соединение N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид или его фармацевтически приемлемая соль.

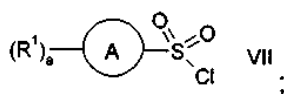
Предпочтительным является N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида мезилат, а также N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

Согласно изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению, как оно определено выше, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

Кроме того, изобретение относится к способу получения соединения по изобретению, как оно определено выше, включающему взаимодействие соединения формулы (XVIII)



с соединением формулы (VII)



с получением соединения формулы (I).

Согласно изобретению также предложено применение соединения по изобретению, как оно определено выше, в качестве ингибитора киназы B-Raf.

Также предложено применение соединения по изобретению для лечения меланомы у млекопитающего, где предпочтительно указанная меланома представляет собой метастатическую меланому, а ука-

занное млекопитающее представляет собой человека.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена картина рентгеновской дифракции на порошке конкретной формы N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида в твердом состоянии. Картина XRD выражена через углы  $2\theta$  и получена с использованием дифрактометра PANalytical, оборудованного никелевым фильтром для дифрагированного пучка, с использованием рентгеновского медного излучения  $K\alpha$ , согласно процедурам, описанным в данной заявке.

На фиг. 2 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) конкретной формы N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида в твердом состоянии. DSC осуществляли в системе TA Instruments DSC Q100 при скорости нагревания  $10^\circ\text{C}$  в 1 мин, используя размер образца 0,4-1,5 мг, согласно процедурам, описанным в данной заявке.

На фиг. 3 представлена картина рентгеновской дифракции на порошке конкретной формы N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида в твердом состоянии. Картина XRD выражена через углы  $2\theta$  и получена с использованием дифрактометра PANalytical, оборудованного никелевым фильтром для дифрагированного пучка, с использованием рентгеновского медного излучения  $K\alpha$ , согласно процедурам, описанным в данной заявке.

На фиг. 4 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) конкретной формы N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида в твердом состоянии. DSC осуществляли в системе TA Instruments DSC Q100 при скорости нагревания  $10^\circ\text{C}$  в 1 мин, используя размер образца 0,4-1,5 мг, согласно процедурам, описанным в данной заявке.

На фиг. 5 представлена картина рентгеновской дифракции на порошке конкретной формы N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида в твердом состоянии. Картина XRD выражена через углы  $2\theta$  и получена с использованием дифрактометра PANalytical, оборудованного никелевым фильтром для дифрагированного пучка, с использованием рентгеновского медного излучения  $K\alpha$ , согласно процедурам, описанным в данной заявке.

На фиг. 6 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) конкретной формы N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида в твердом состоянии. DSC осуществляли в системе TA Instruments DSC Q100 при скорости нагревания  $10^\circ\text{C}$  в 1 мин, используя размер образца 0,4-1,5 мг, согласно процедурам, описанным в данной заявке.

#### Подробное описание изобретения

Как использовано в данной заявке, термин "киназа семейства Raf" относится к киназам Raf, включающим A-Raf, B-Raf и c-Raf (также известную как Raf-1). Если не определено в данной заявке, то данный термин относится и к дикому типу, и к его мутантным вариантам.

Как использовано в данной заявке, "соединение(я) формулы (I)" означает любое соединение, имеющее структурную формулу (I), как определено предложенными определениями переменных, возможные сольваты, включая его гидраты и аморфные и кристаллические формы, включая одну или более полиморфных форм и их смеси. В случае соединений формулы (I), которые обладают одним или более хиральными центрами, соединения могут быть в форме рацемической смеси, или одного или более изомерно обогащенных или чистых стереоизомеров, включая его энантиомеры и диастереомеры. В таких воплощениях "соединение(я) формулы (I)" включает в себя рацемическую форму, а также обогащенные или чистые энантиомеры и диастереомеры. Энантиомерно обогащенные или чистые соединения будут названы с использованием традиционной номенклатуры, включающей обозначения +, -, R, S, d, l, D и L, согласно преобладающему присутствующему изомеру. Там, где соединение по изобретению содержит алкенильную или алкениленовую группу, может иметь место также цис-(E) и транс-(Z) изомерия. В таких воплощениях "соединение(я) формулы (I)" включает в себя индивидуальные стереоизомеры соединения по изобретению, которые будут обозначены с использованием традиционной цис/транс-номенклатуры. Также следует понимать, что соединения формулы (I) могут существовать в таутомерных формах, отличных от форм, показанных в формуле, и альтернативные таутомерные формы также включены в "соединение(я) формулы (I)".

Как использовано в данной заявке, "соединение(я) по изобретению" означает соединение формулы (I) (как определено выше) в любом варианте, т.е. в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемой соли. Соединение, как любой вариант, может быть в любой форме, включая аморфную или кристаллическую формы, конкретные полиморфные формы, сольваты, включая гидраты (например моно-, ди- и полугидраты), и смеси различных форм.

Промежуточные соединения также могут присутствовать в виде солей. Таким образом, в ссылке на промежуточные соединения фраза "соединение(я) формулы (номер)" означает соединение, имеющее такую структурную формулу, или его фармацевтически приемлемую соль.

Термин "алкил", как использовано в данной заявке, относится к линейным или разветвленным углеводородным цепям, имеющим от 1 до 8 атомов углерода, если не указано другое количество атомов. Примеры "алкила", как использовано в данной заявке, включают в себя, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, н-пентил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. Термин "алкил" и его вариации (т.е. C<sub>1-8</sub>алкил) предназначены для независимого описания каждого из членов данного ряда. Аналогично, термин "алкилен" относится к линейным или разветвленным дивалентным углеводородным цепям, содержащим от 1 до 8 атомов углерода, если не указано другое количество атомов. Примеры алкилена, как использовано в данной заявке, включают в себя, но не ограничиваются этим, метилен, этилен, пропилен, бутилен и изобутилен. Термин "алкилен" и его вариации (т.е. C<sub>1-3</sub>алкилен) предназначены для независимого описания каждого из членов данного ряда.

Как использовано в данной заявке, термин "алкенил" относится к линейным или разветвленным углеводородным цепям, имеющим от 2 до 8 атомов углерода, если не указано другое количество атомов, и по меньшей мере одну и вплоть до трех углерод-углеродных двойных связей. Примеры алкенила, как использовано в данной заявке, включают в себя, но не ограничиваются этим, этенил и пропенил. Термин "алкенил" и его вариации (т.е. C<sub>2-4</sub>алкенил) предназначены для независимого описания каждого из членов данного ряда.

Как использовано в данной заявке, термин "циклоалкил" относится к насыщенному моноциклическому карбоциклическому кольцу, имеющему от 3 до 8 атомов углерода, если не указано другое количество атомов. Циклоалкил включает в себя в качестве примера циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Предпочтительные циклоалкильные группы включают в себя замещенный и незамещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкил. Термин "циклоалкил" и его вариации (т.е. C<sub>3-6</sub>циклоалкил) предназначены для независимого описания каждого из членов данного ряда.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду. В конкретных воплощениях галоген относится к фтору и хлору.

Как использовано в данной заявке, галогеналкил относится к алкилу, как определено выше, замещенному одним или более атомами галогена: фтор, хлор, бром или йод. Там, где галогеналкильная группа имеет менее 8 атомов углерода, число атомов углерода в группе указывают, например, как "галогенC<sub>1-3</sub>алкил", что означает, что галогеноалкильная группа имеет 1, 2 или 3 атома углерода. Примеры галогеналкила, как использовано в данной заявке, включают в себя, но не ограничиваются этим, фторметил, дифторметил, трифторметил, фторэтил, трифторэтил и т.п. Термин "галогеналкил" и его вариации (т.е. галогенC<sub>1-3</sub>алкил) предназначены для независимого описания каждого из членов данного ряда.

Термин "оксо", как использовано в данной заявке, относится к группе =O, присоединенной непосредственно к атому углерода углеводородного кольца (например, циклоалкила или циклоалкенила) или C, N или S гетероциклического или гетероарильного кольца с получением оксидов, N-оксидов, сульфонов и сульфоксидов.

Как использовано в данной заявке, термины "гетероцикл" и "гетероциклический" являются синонимами и относятся к моноциклическим, насыщенным или ненасыщенным неароматическим группам, имеющим от 4 до 6 членов (если не указано другое число членов) и включающим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, если не указано другое число членов. Во всех воплощениях, где гетероцикл включает в себя 2 или более гетероатомов, указанные гетероатомы могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из N, O и S. Во всех воплощениях, где соединение формулы (I) включает в себя две или более гетероциклических групп, указанные гетероциклические группы могут быть одинаковыми или разными и выбраны независимо. Примеры конкретных гетероциклических групп включают в себя, но не ограничиваются этим, тетрагидрофуран, дигидропиран, тетрагидропиран, пиран, тиетан, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, 1,3-диоксалан, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, тиоморфолин, тиазолидин, оксазолидин, тетрагидротриопиран, тетрагидротрифен и т.п. Термин "гетероцикл" и его вариации (т.е. N-гетероцикл) предназначены для независимого описания каждого из членов данного ряда.

Как использовано в данной заявке, термин "N-гетероцикл" относится к моноциклическим насыщенным или ненасыщенным неароматическим группам, имеющим от 4 до 6 членов, включая по меньшей мере один N и возможно 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, если не указано другое число дополнительных гетероатомов. Под дополнительными гетероатомами подразумевают 1 или 2 гетероатома в дополнение к N, уже определенному в N-гетероциклическом кольце. Во всех воплощениях, где гетероцикл включает в себя 1 или более дополнительных гетероатомов, указанные гетероатомы могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из N, O и S. N-гетероциклы включают в себя как группы, связанные через атом N N-гетероцикла, так и группы, связанные через атомы C или S N-гетероцикла. Во всех воплощениях, где соединение формулы (I) включает в себя две или более N-гетероциклических групп, указанные N-гетероциклические группы могут быть одинаковыми или разными и выбраны независимо. Примеры N-гетероциклов включают в себя пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, тиоморфолин и т.п.

Как использовано в данной заявке, термин "гетероарил" относится к ароматическим, моноциклическим группам, имеющим 5 или 6 членов (если не указано другое число членов), включающим 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, если не указано другое число гетероатомов. Во всех воплощениях,

где гетероарил включает в себя 2 гетероатома, указанные гетероатомы могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из N, O и S. Во всех воплощениях, где соединение формулы (I) включает в себя две или более гетероарильные группы, указанные гетероарильные группы могут быть одинаковыми или разными и выбраны независимо. Примеры конкретных гетероарильных групп включают в себя, но не ограничиваются этим, фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиазол, оксазол, изоксазол, оксадиазол, тиadiaзол, изотиазол, пиридин, пиридазин, пиразин, пиримидин и триазин. Термин "гетероарил" и его вариации (т.е. N-гетероарил) предназначены для независимого описания каждого из членов данного ряда.

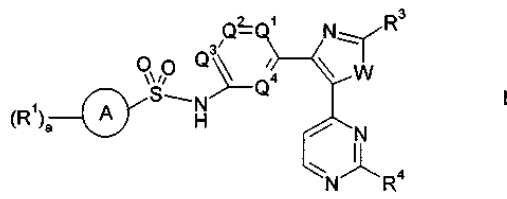
Как использовано в данной заявке, термин "N-гетероарил" относится к ароматическим, моноциклическим группам, имеющим 5 или 6 членов (если не указано другое число членов), включающим по меньшей мере один N и возможно 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, если не указано другое число гетероатомов. Под дополнительными гетероатомами подразумевают гетероатом в дополнение к N, уже определенному в N-гетероарильном кольце. Во всех воплощениях, где гетероарил включает в себя дополнительный гетероатом, указанный гетероатом может быть выбран из N, O и S. N-гетероарилы включают в себя как группы, связанные через атом N N-гетероарила, так и группы, связанные через атомы C или S N-гетероарила. Во всех воплощениях, где соединение формулы (I) включает в себя две или более N-гетероарильных группы, указанные N-гетероарильные группы могут быть одинаковыми или разными и выбраны независимо. Примеры N-гетероариллов включают в себя пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изоксазол, пиридин, пиридазин, пиразин, пиримидин и триазин.

Как использовано в данной заявке, термин "члены" (и его варианты, например, "членный") в контексте гетероциклических и гетероарильных групп относится к общему числу кольцевых атомов, включая атомы углерода и гетероатомы N, O и/или S. Таким образом, примером 6-членного гетероциклического кольца является пиперидин, а примером 6-членного гетероарильного кольца является пиридин.

Как использовано в данной заявке, термин "возможно замещенный" означает незамещенные группы или кольца (например, циклоалкильные, гетероциклические и гетероарильные кольца) и кольца, замещенные одним или более определенными заместителями.

На протяжении всего описания перечень альтернатив, таких как альтернативы, описанные выше и ниже, предназначен для конкретного описания каждого вида индивидуально, а также подгрупп одного или более видов в пределах перечня альтернатив (например, его подтип).

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I)



где  $a$  равно 0, 1, 2 или 3;

каждый  $R^1$  является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила,  $-OR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-NR^6R^7$  и  $-CN$ ;

кольцо A выбрано из  $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, 5-6-членного моноциклического насыщенного или ненасыщенного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила, где каждый указанный гетероцикл и указанный гетероарил имеет 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой CH или  $C-R^2$ ;

каждый  $R^2$  является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила и  $-OR^6$ ;

W выбран из -O- и -S-;

$R^3$  выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила, групп галоген $C_{1-8}$ алкил-,  $-C_{1-8}$ алкилен-OH,  $-NR^6R^7$ ,  $-C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_{1-8}$ алкилен- $C(O)$ -OH,  $-C_{1-8}$ алкилен- $NH_2$  и Het;

где указанный  $C_{3-6}$ циклоалкил в  $R^3$  возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, OH, групп O- $C_{1-3}$ алкил, оксо, S( $C_{1-3}$ алкил),  $SO_2$ ,  $NH_2$ , N(H) $C_{1-3}$ алкил и N( $C_{1-3}$ алкил) $_2$ ;

Het представляет собой 5-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, O- $C_{1-3}$ алкила, групп  $C_{1-3}$ алкилен-O- $C_{1-3}$ алкил, OH,  $C_{1-3}$ алкилен-OH, оксо,  $SO_2$ ( $C_{1-3}$ алкил),  $C_{1-3}$ алкилен- $SO_2$ ( $C_{1-3}$ алкил),  $NH_2$ , N(H) $C_{1-3}$ алкил, N( $C_{1-3}$ алкил) $_2$ , CN и  $-CH_2CN$ ;

$R^4$  выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила,  $C_{2-8}$ алкенила,  $-OR^6$ ,  $-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-CO_2R^6$ ,  $-R^5-SO_2R^6$ ,  $-R^5$ -Het,  $-R^5-C(O)$ -Het,  $-N(H)R^8$ ,  $-N(CH_3)R^8$  и  $-R^5-NR^6R^7$ ;

каждый  $R^5$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой  $C_{1-4}$ алкилен;

каждый  $R^6$  и каждый  $R^7$  является одинаковым или разным и независимо выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила,



галоген $C_{1-8}$ алкила,  $-C(O)-C_{1-8}$ алкила и  $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^8$  выбран из H,  $C_{1-3}$ алкила (возможно замещенного группой  $-OH$ ), галоген $C_{1-8}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, групп  $-R^5-C_{3-6}$ циклоалкил,  $Het^2$ ,  $-R^5-Het^2$ ,  $-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-O-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-C(O)_2R^6$ ,  $-R^5-C(O)NR^6R^7$ ,  $-R^5-N(H)C(O)-R^6$ ,  $-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$ ,  $-R^5-NR^6R^7$ ,  $-R^5-S(O)_2R^6$ ,  $-R^5-CN$  и  $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$ ;

где указанный  $C_{3-6}$ циклоалкил в  $R^8$  возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила,  $OH$ , групп  $O-C_{1-3}$ алкил, оксо,  $S(C_{1-3}$ алкил),  $SO_2(C_{1-3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1-3}$ алкил и  $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$  и  $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкил;

и

$Het^2$  представляет собой 4-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $C_{1-3}$ алкилами или 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, групп  $O-C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкилен- $O-C_{1-3}$ алкил,  $OH$ ,  $C_{1-3}$ алкилен- $OH$ , оксо,  $SO_2(C_{1-3}$ алкил),  $C_{1-3}$ алкилен- $SO_2(C_{1-3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1-3}$ алкил,  $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ ,  $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкил,  $C(O)(C_{1-3}$ алкил),  $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $CN$  и  $-CH_2CN$ ;

и его фармацевтически приемлемые соли.

В целях лучшей ясности при различении циклоалкильных групп, определяющих переменные  $R^3$  и  $R^8$  выше, выражение " $C_{3-6}$ циклоалкил в  $R^3$ " используют в отношении циклоалкильной группы, определяющей переменную  $R^3$ , и " $C_{3-6}$ циклоалкил в  $R^8$ " относится к циклоалкильной группе, определяющей переменную  $R^8$ .

Соединения по изобретению описаны традиционным способом, с использованием переменных для обозначения числа возможных заместителей или групп. Исходные, конкретные и предпочтительные определения переменных, описанных в данной заявке, применяются равным образом к соединениям формулы (I) и соединениям по изобретению. Для краткости, следующее описание обычно будет относиться к "соединениям по изобретению", а не к обоим, поскольку соединения по изобретению охватывают все соединения формулы (I). Например, химик-органик, являющийся средним специалистом в данной области, оценит, что группировки, такие как  $-N(H)CH_2F$ ,  $-N(H)CH_2NH_2$ ,  $-OCH_2NH_2$  и т.п., приводят к потенциально нестабильным ацеталам, аминалам и ионам иминия. Таким образом, настоящее изобретение следует понимать таким образом, что переменные определены способом, который исключает такие воплощения.

В конкретном воплощении определены соединения по изобретению, где  $a$  равно 0, 1 или 2. В другом конкретном воплощении  $a$  равно 1 или 2. В одном конкретном воплощении  $a$  равно 1. В другом конкретном воплощении  $a$  равно 2. В тех воплощениях, где кольцо А представляет собой фенил, определены конкретные воплощения, где  $a$  равно 1 или 2, более конкретно 2. В воплощениях, где кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероцикл или гетероарил, определены конкретные воплощения, где  $a$  равно 0 или 1, более конкретно 0. В тех воплощениях, где кольцо А представляет собой циклоалкил, определены конкретные воплощения, где  $a$  равно 0.

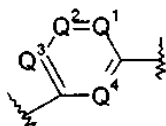
В тех воплощениях соединений по изобретению, где  $a$  равно 1, 2 или 3, каждый  $R^1$  может быть связан с кольцом А через любой подходящий атом углерода или гетероатом кольца А (с получением, например, N-метила, N-оксидов или сульфонов). В некоторых воплощениях, где  $a$  равно любому из 1, 2 или 3, каждый  $R^1$  является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена (конкретно F или Cl),  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила и  $-OR^6$  или любого их подтипа. В тех воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-OR^6$ , где  $R^6$  представляет собой H, будет понятно, что когда кольцо А представляет собой гетероцикл или гетероарил, соединения по изобретению включают в себя таутомерную форму, где гетероциклическое или гетероарильное кольцо А замещено оксо. Конкретные примеры групп, определяющих  $R^1$ , включают в себя, но не ограничиваются этим, F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_3$  и  $OCH_2CH_2CH_3$ . В одном конкретном воплощении каждый  $R^1$  является одинаковым или разным и независимо выбран из F, Cl,  $C_{1-3}$ алкила,  $CF_3$  и  $OC_{1-3}$ алкила или любого их подтипа. В одном конкретном воплощении каждый  $R^1$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой F, Cl,  $CH_3$ ,  $CF_3$  или  $OCH_3$  или любой их подтип. В одном предпочтительном воплощении каждый  $R^1$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой F, Cl или  $CH_3$  или любой их подтип. В одном конкретном предпочтительном воплощении каждый  $R^1$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой F или Cl. В одном конкретном предпочтительном воплощении каждый  $R^1$  представляет собой F. В одном предпочтительном воплощении  $a$  равно 1, и  $R^1$  представляет собой F. В другом предпочтительном воплощении  $a$  равно 2, и оба  $R^1$  представляют собой F.

(A) в формуле (I) обозначают в данной заявке как "кольцо А." Кольцо А выбрано из  $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероцикла, имеющего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или любого их подтипа. Кольцо А может быть связано с сульфонилем через любой подходящий атом углерода или гетероатом кольца А. В одном из воплощений кольцо А выбрано из фенила, 5-6-членного гетероцикла и 5-6-членного гетероарила или любого их подтипа. В одном конкретном воплощении кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S. В од-

ном из воплощений кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный N-гетероарил. 5-6-Членный N-гетероарил может не иметь или иметь 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S. В одном предпочтительном воплощении кольцо А представляет собой фенил. В другом конкретном воплощении кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, в частности N-гетероарил, возможно имеющий 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S. В другом предпочтительном воплощении кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, в частности 5-членный гетероарил, имеющий только один гетероатом, который выбран из N, O и S.

Конкретные примеры групп, определяющих кольцо А, включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролинил, пиразолидинил, пиразолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, фуранил, пиранил, тиофенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридинил, пиримидинил и пиридинизинил. В одном из воплощений кольцо А выбрано из этих конкретных групп или любого их подтипа. В другом конкретном воплощении кольцо А выбрано из циклопропила, циклогексила, фенила, морфолинила, фуранила, тиофенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила и пиридинизинила или любого их подтипа. В одном предпочтительном воплощении кольцо А выбрано из фенила, морфолинила, фуранила, тиофенила, имидазолила, тиазолила, изотиазолила и пиридинила или любого их подтипа. В одном предпочтительном воплощении кольцо А представляет собой фенил, фуранил, тиофенил, тиазолил или пиридинил или любой их подтип. В одном предпочтительном воплощении кольцо А представляет собой фенил, фуранил, тиазолил или пиридинил или любой их подтип. В одном конкретном предпочтительном воплощении кольцо А представляет собой фенил, фуранил или пиридинил. В одном предпочтительном воплощении кольцо А представляет собой фенил. В другом предпочтительном воплощении кольцо А представляет собой фуранил. В другом предпочтительном воплощении кольцо А представляет собой пиридинил.

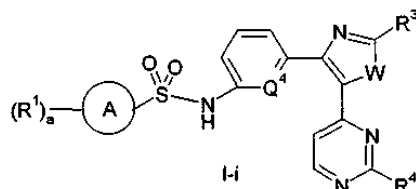
Кольцо, определенное как



представляет собой фенильное кольцо.

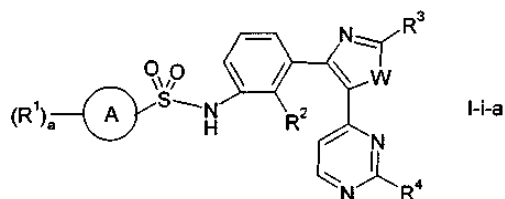
В одном из воплощений каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой СН или  $C-R^2$ , и по меньшей мере два из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляют собой СН. В одном из воплощений каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой СН или  $C-R^2$ , где не более чем один из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой  $C-R^2$ . В одном предпочтительном воплощении каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой СН или  $C-R^2$ , и таким образом кольцо представляет собой фенильное кольцо или замещенное фенильное кольцо. В конкретном варианте этого воплощения по меньшей мере два из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляют собой СН, и таким образом кольцо представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный 1 или двумя заместителями  $R^2$ . В одном из воплощений один из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой  $C-R^2$ , и три других представляют собой СН. В одном предпочтительном воплощении каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $Q^3$  представляет собой СН, и  $Q^4$  представляет собой  $C-R^2$ . В другом предпочтительном воплощении каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $Q^4$  представляет собой СН, и  $Q^3$  представляет собой  $C-R^2$ .

Конкретные специфические воплощения соединений по изобретению проиллюстрированы формулой (I-i)



где  $Q^4$  представляет собой СН или  $C-R^2$ , и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке. Таким образом, соединения по изобретению включают в себя соединения формулы (I-i) и их фармацевтически приемлемые соли. Другие конкретные воплощения соединений формулы (I), где  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  являются такими, как описано выше, будут очевидны специалистам в данной области.

В одном предпочтительном воплощении соединения по изобретению выбраны из соединений формулы (I-i-a) и их фармацевтически приемлемых солей

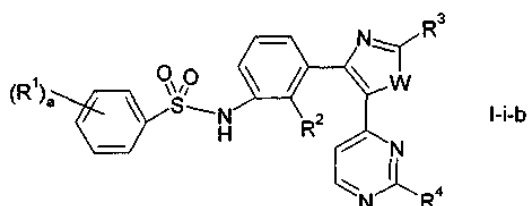


где все переменные являются такими, как определено в данной заявке.

В тех воплощениях, где один или более из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляют собой  $C-R^2$ , каждый  $R^2$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой галоген,  $C_{1-8}$ алкил, галоген- $C_{1-8}$ алкил или  $-OR^6$  или любой их подтип. В одном из воплощений каждый  $R^2$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой галоген или  $C_{1-3}$ алкил (т.е. любой из метила, этила, пропила или изопропила) или любой их подтип. В одном из воплощений "галоген", определяющий  $R^2$ , представляет собой F или Cl. В одном из воплощений каждый  $R^2$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой галогено. В одном конкретном воплощении каждый  $R^2$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой F или Cl. В одном предпочтительном воплощении каждый  $R^2$  представляет собой F.

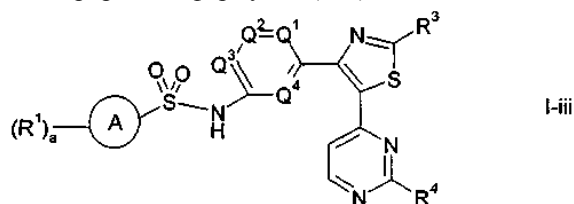
Определены конкретные соединения по изобретению, где каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $Q^3$  представляет собой CH и  $Q^4$  представляет собой C-F или C-Cl (проиллюстрированы в общем формулой (I-i-a) выше, где  $R^2$  представляет собой F или Cl). В одном варианте этого воплощения  $Q^4$  представляет собой C-F. В другом воплощении определены соединения по изобретению, где каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $Q^4$  представляет собой CH и  $Q^3$  представляет собой C-F или C-Cl. В одном варианте этого воплощения  $Q^3$  представляет собой C-F.

В конкретном воплощении определены соединения формулы (I), где кольцо A представляет собой фенил, все из  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $Q^3$  представляют собой CH и  $Q^4$  представляет собой  $C-R^2$ . Это воплощение проиллюстрировано формулой (I-i-b)



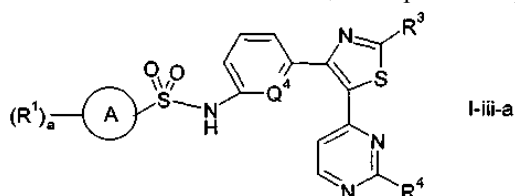
где все переменные являются такими, как определено в данной заявке.

В одном из воплощений определены соединения по изобретению, где W представляет собой O. В одном предпочтительном воплощении определены соединения по изобретению, где W представляет собой S. Это воплощение проиллюстрировано формулой (I-iii)



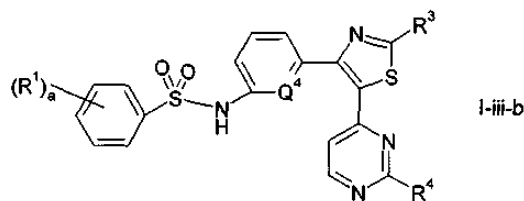
где все переменные являются такими, как определено в данной заявке.

В одном конкретном воплощении W представляет собой S, каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $Q^3$  представляет собой CH и  $Q^4$  представляет собой CH или  $C-R^2$ . Это воплощение проиллюстрировано формулой (I-iii-a)



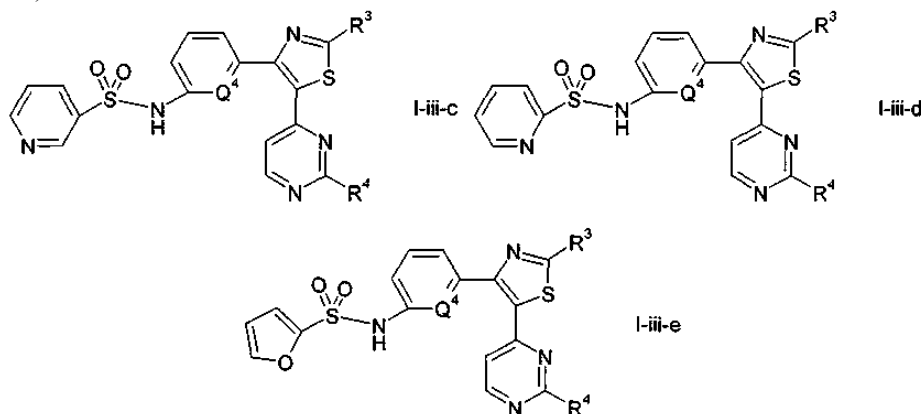
где  $Q^4$  представляет собой CH или  $C-R^2$  и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке.

В одном из конкретных предпочтительных вариантов этого воплощения кольцо A представляет собой фенил. Это воплощение проиллюстрировано формулой (I-iii-b)



где Q<sup>4</sup> представляет собой СН или С- $R^2$  и все переменные являются такими, как определено в данной заявке.

Другие примеры воплощений соединений по изобретению проиллюстрированы формулами (I-iii-c), (I-iii-d) и (I-iii-e)



где Q<sup>4</sup> представляет собой СН или С- $R^2$  и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке.

В одном из воплощений определены соединения по изобретению, где R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub> алкил, галоген C<sub>1-8</sub>алкил, незамещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкил или Нет или любой их подтип. В одном конкретном воплощении R<sup>3</sup> выбран из C<sub>1-8</sub>алкила или Нет или любого их подтипа. В одном конкретном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой Нет, в частности Нет, связанный через N. В одном предпочтительном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил. В одном конкретном воплощении определены соединения по изобретению, где R<sup>3</sup> выбран из C<sub>1-8</sub>алкила (конкретно C<sub>1-6</sub>алкила), тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, пирролинла, пиразолидинила, пиразолинла, имидазолинла, имидазолидинла, пиперидинла, пиперазинла, морфолинла или тиоморфолинла или любого их подтипа. В этом воплощении гетероциклические группы могут быть незамещенными или замещенными, как описано в определении "Нет". В одном конкретном воплощении R<sup>3</sup> выбран из C<sub>3-6</sub>алкила (например, пропила, изопрпила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила (диметилэтила), пентила и гексила), пиперидинла, пиперазинла, морфолинла и тиоморфолинла или любого их подтипа. Пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил могут быть незамещенными или замещенными, как описано в определении "Нет".

В одном предпочтительном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил и, в частности, разветвленный C<sub>3-6</sub>алкил (конкретно изопропил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил или любой их подтип). В одном конкретном предпочтительном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой изопропил или трет-бутил. В одном конкретном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой изопропил. В одном конкретном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой трет-бутил. В одном конкретном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой тетрагидропиранил. В одном конкретном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный морфолинил, в частности незамещенный морфолинил.

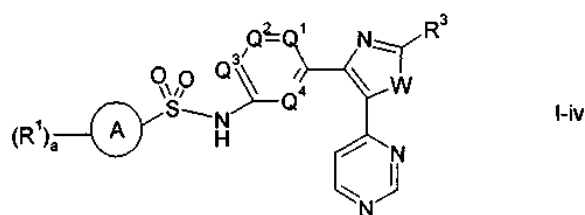
Нет (как использовано в определении R<sup>3</sup>) представляет собой 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкилен-O-C<sub>1-3</sub>алкил, OH, C<sub>1-3</sub>алкилен-OH, оксо, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), C<sub>1-3</sub>алкилен-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил, N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, CN и -CH<sub>2</sub>CN или любого их подтипа. В одном из воплощений Нет в определении R<sup>3</sup> представляет собой 5-6-членный N-гетероцикл, возможно имеющий 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенный, как описано выше. В одном конкретном воплощении Нет представляет собой 5-6-членный N-гетероцикл, не имеющий дополнительных гетероатомов и возможно имеющий 1 заместитель, как описано выше. В одном конкретном воплощении Нет представляет собой 5-6-членный N-гетероцикл, связанный через N, возможно имеющий 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенный 1 заместителем, как описано выше. В одном из воплощений Нет выбран из возможно замещенного тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинла, пирролинла, пиразолидинла, пиразолинла, имидазолинла, имидазолидинла, пиперидинла, пиперазинла, морфолинла, тиоморфолинла или

любого их подтипа, где возможные заместители являются такими, как указано выше. В одном конкретном воплощении Het в определении R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или любой их подтип. В одном конкретном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой тетрагидропиранил. В одном конкретном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный морфолинил.

Определены соединения по изобретению, где R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>2-8</sub>алкенил, -OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-Het, -N(H)R<sup>8</sup>, -N(CH<sub>3</sub>)R<sup>8</sup> или -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> или любой их подтип. В одном из воплощений R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>2-8</sub>алкенил, -OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(H)R<sup>8</sup>, -N(CH<sub>3</sub>)R<sup>8</sup> или -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> или любой их подтип. В одном из воплощений R<sup>4</sup> представляет собой -R<sup>5</sup>-Het, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен и Het представляет собой 6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкилен-O-C<sub>1-3</sub>алкил, OH, C<sub>1-3</sub>алкилен-OH, оксо, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), C<sub>1-3</sub>алкиленSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил, N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, CN и -CH<sub>2</sub>-CN или любого их подтипа. В одном конкретном воплощении R<sup>4</sup> представляет собой -R<sup>5</sup>-Het, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен и Het представляет собой 6-членный N-гетероцикл, возможно имеющий 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из C<sub>1-3</sub>алкила, OH и оксо или любого их подтипа. В одном из воплощений N-гетероцикл связан через N. В одном из воплощений R<sup>4</sup> представляет собой -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен, и каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H или алкил, в частности H или C<sub>1-3</sub>алкил.

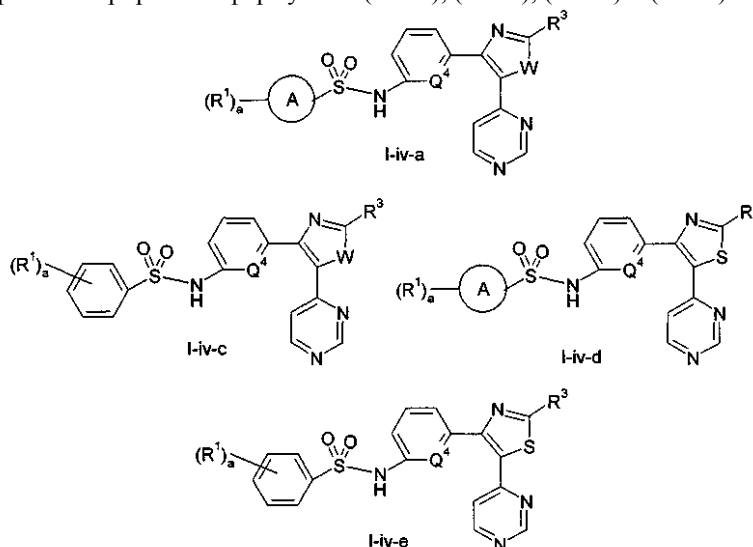
В одном из воплощений R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил, N(H)R<sup>8</sup> или N(CH<sub>3</sub>)R<sup>8</sup> или любой их подтип. В одном конкретном воплощении R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил или N(H)R<sup>8</sup> или любой их подтип.

Соединения по изобретению, где R<sup>4</sup> представляет собой H, проиллюстрированы формулой (I-iv)



где все переменные являются такими, как определено в данной заявке.

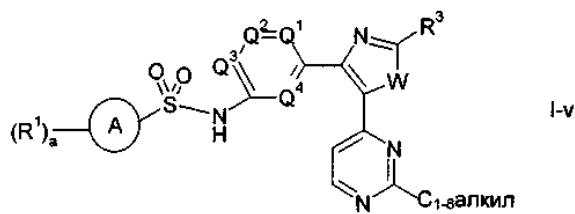
В пределах этого воплощения конкретные воплощения соединений по изобретению, где R<sup>4</sup> представляет собой H, проиллюстрированы формулами (I-iv-a), (I-iv-c), (I-iv-d) и (I-iv-e)



где Q<sup>4</sup> представляет собой CH или C-R<sup>2</sup>, и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке.

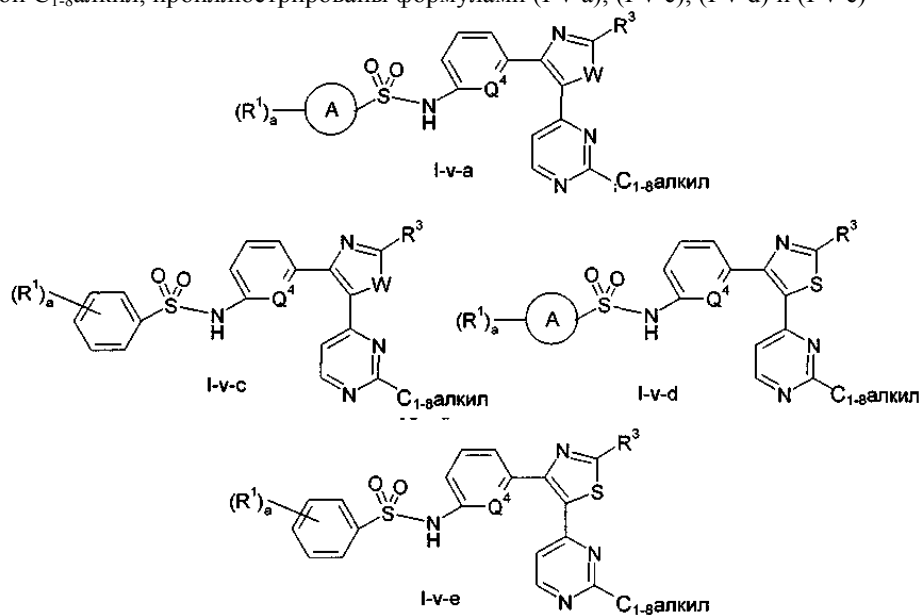
Специалисты в данной области легко представят себе структурные формулы, иллюстрирующие соединения по изобретению, где R<sup>4</sup> представляет собой H, на основании предшествующего описания и представленных примеров.

В другом конкретном воплощении определены соединения по изобретению, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил. Это воплощение проиллюстрировано формулой (I-v)



где все переменные являются такими, как определено в данной заявке.

В пределах этого воплощения конкретные воплощения соединений по изобретению, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, проиллюстрированы формулами (I-v-a), (I-v-c), (I-v-d) и (I-v-e)

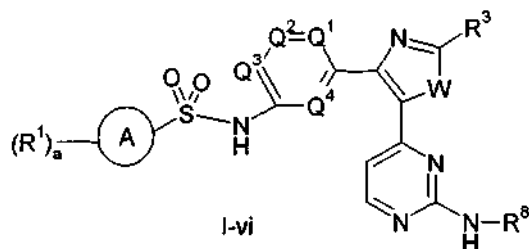


где  $Q^4$  представляет собой  $CH$  или  $C-R^2$ , и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке.

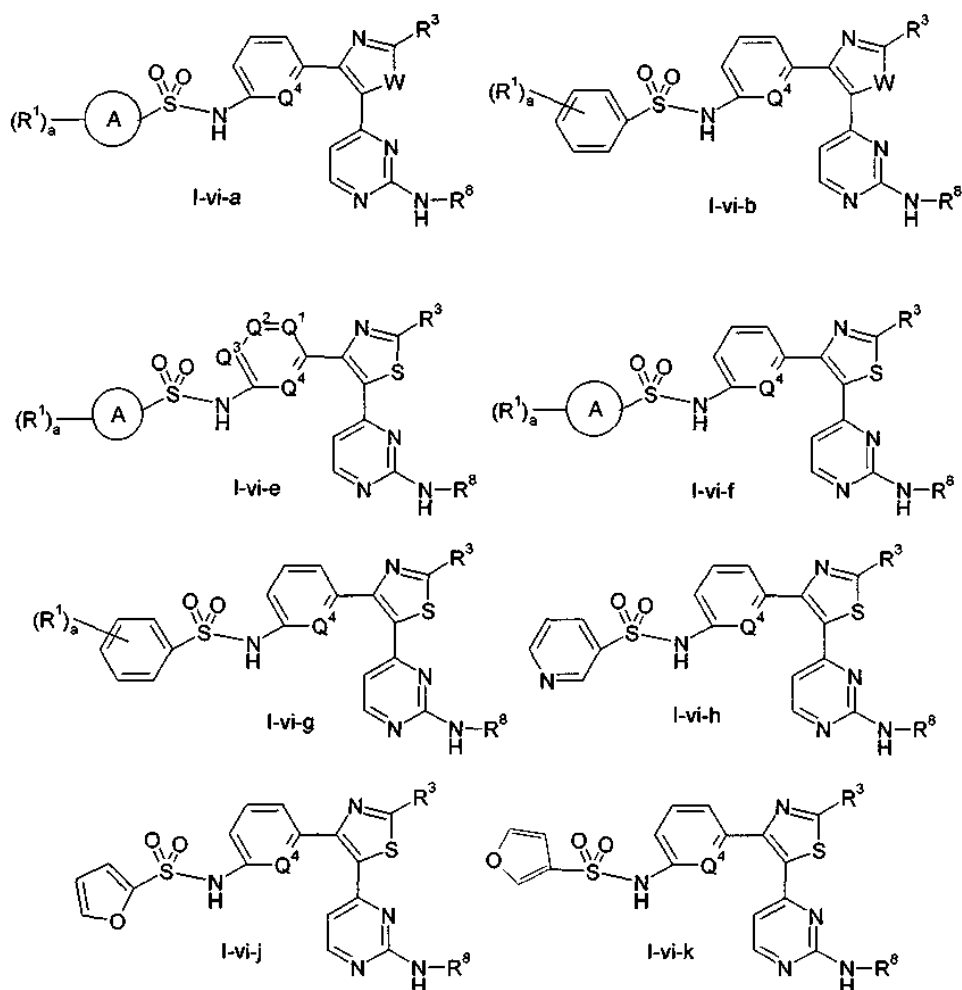
Специалисты в данной области легко представят себе структурные формулы, иллюстрирующие соединения по изобретению, где  $R^4$  представляет собой алкил, на основании предшествующего описания и представленных примеров.

В одном из воплощений  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил (т.е. метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил). В одном предпочтительном воплощении  $R^4$  представляет собой метил.

В одном конкретном воплощении  $R^4$  представляет собой  $N(H)R^8$  или  $N(CH_3)R^8$ . В одном предпочтительном воплощении  $R^4$  представляет собой  $N(H)R^8$ , проиллюстрированный формулой (I-vi)



В пределах этого воплощения конкретные воплощения соединений по изобретению, где  $R^4$  представляет собой  $N(H)R^8$ , проиллюстрированы формулами (I-vi-a), (I-vi-b), (I-vi-e), (I-vi-f), (I-vi-g), (I-vi-h), (I-vi-j) и (I-vi-k)



где в формулах (I-vi-a), (I-vi-b), (I-vi-f), (I-vi-g), (I-vi-h), (I-vi-j) и (I-vi-k) Q<sup>4</sup> представляет собой CH или C-R<sup>2</sup> и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке.

Определены соединения по изобретению, где R<sup>8</sup> выбран из H, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, групп -R<sup>5</sup>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-O-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и -R<sup>5</sup>-N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> или любого их подтипа;

где C<sub>3-6</sub>циклоалкил в R<sup>8</sup> возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, OH, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, оксо, S(C<sub>1-3</sub>алкил), SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил и N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub> и N(H)SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкил; и

Het<sup>2</sup> представляет собой 4-6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 C<sub>1-3</sub>алкилами или 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкилен-O-C<sub>1-3</sub>алкил, OH, C<sub>1-3</sub>алкилен-OH, оксо, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), C<sub>1-3</sub>алкилен-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил, N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, N(H)SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкил, C(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), CN и -CH<sub>2</sub>CN.

В одном из воплощений R<sup>8</sup> выбран из H, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, групп -R<sup>5</sup>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)CH<sub>2</sub>OH, -R<sup>5</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и -R<sup>5</sup>-N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> или любого их подтипа.

В другом конкретном воплощении R<sup>8</sup> выбран из H, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, незамещенного циклопропила, возможно замещенного циклогексила, групп -R<sup>5</sup>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -R<sup>5</sup>-Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> и -R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> или любого их подтипа. В одном конкретном воплощении R<sup>8</sup> выбран из H, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, незамещенного циклопропила, возможно замещенного циклогексила, групп -R<sup>5</sup>-Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup> и -R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> или любого их подтипа.

В одном конкретном воплощении определены соединения по изобретению, где R<sup>8</sup> выбран из H, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, групп -R<sup>5</sup>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-O-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и -R<sup>5</sup>-N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> или любого их подтипа.

В одном конкретном воплощении R<sup>8</sup> выбран из H, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила,

групп  $-R^5-C_{3,6}$ циклоалкил,  $-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-O(CH_2)_2OR^6$ ,  $-R^5-C(O)_2R^6$ ,  $-R^5-C(O)NR^6R^7$ ,  $-R^5-N(H)C(O)-R^6$ ,  $-R^5-N(H)C(O)CH_2OH$ ,  $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$ ,  $-R^5-NR^6R^7$ ,  $-R^5-S(O)_2R^6$ ,  $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$  или любого их подтипа.

В другом воплощении  $R^8$  выбран из H,  $C_{1,8}$ алкила, галоген $C_{1,8}$ алкила, незамещенного  $C_{3,6}$ циклопропила, возможно замещенного  $C_{3,6}$ циклогексила, групп  $-R^5-C_{3,6}$ циклоалкил,  $-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-C(O)_2R^6$ ,  $-R^5-C(O)NR^6R^7$ ,  $-R^5-N(H)C(O)-R^6$ ,  $-R^5-NR^6R^7$  и  $-R^5-S(O)_2R^6$  или любого их подтипа.

В одном конкретном воплощении  $R^8$  выбран из H,  $C_{1,8}$ алкила, галоген $C_{1,8}$ алкила, незамещенного циклопропила, возможно замещенного  $C_{3,6}$ циклогексила, групп  $-R^5-OR^6$  и  $-R^5-S(O)_2R^6$  или любого их подтипа.

В одном из воплощений  $C_{3,6}$ циклоалкил в  $R^8$  представляет собой возможно замещенный циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил или любой их подтип, где возможные заместители являются такими, как определено выше. В одном конкретном воплощении  $C_{3,6}$ циклоалкил в  $R^8$  представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил или возможно замещенный циклогексил. В одном конкретном воплощении  $C_{3,6}$ циклоалкил в  $R^8$  представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, незамещенный циклогексил или циклогексил, замещенный один раз группой  $N(H)S(O)_2CH_3$ .

В другом воплощении  $R^8$  представляет собой  $Het^2$  или  $-R^5-Het^2$ , или любой их подтип. В одном конкретном воплощении  $R^8$  представляет собой  $-R^5-Het^2$ , такой как  $CH_2-Het^2$  или  $(CH_2)_2-Het^2$ .

В одном из воплощений определен  $R^8$ , где  $Het^2$  (включая как  $R^5-Het^2$ ) представляет собой 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $C_{1,3}$ алкилами (которые являются одинаковыми или разными), или 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена,  $C_{1,3}$ алкила, галоген $C_{1,3}$ алкила, групп O- $C_{1,3}$ алкил,

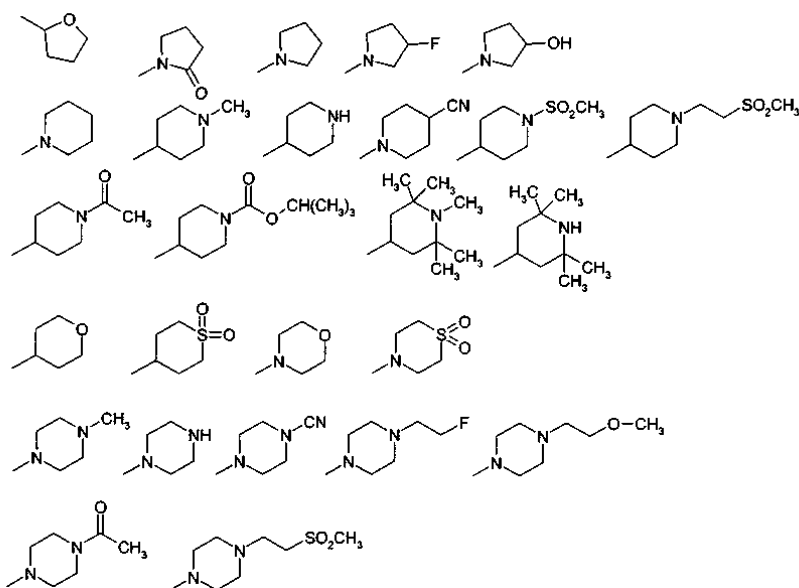
$C_{1,3}$ алкилен-O- $C_{1,3}$ алкил, OH,  $C_{1,3}$ алкилен-OH, оксо,  $SO_2(C_{1,3}$ алкил),  $C_{1,3}$ алкилен- $SO_2(C_{1,3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1,3}$ алкил,  $N(C_{1,3}$ алкил) $_2$ ,  $N(H)SO_2C_{1,3}$ алкил,  $C(O)(C_{1,3}$ алкил),  $CO_2(C_{1,4}$ алкил), CN и  $-CH_2CN$ .

Более конкретно,  $Het^2$  представляет собой 5-6-членный гетероцикл, возможно замещенный метилом или этилом в количестве 1, 2, 3, 4 или 5, более конкретно, метилом. В другом воплощении  $Het^2$  представляет собой 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена,  $C_{1,3}$ алкила, галоген $C_{1,3}$ алкила, групп O- $C_{1,3}$ алкил,  $C_{1,3}$ алкилен-O- $C_{1,3}$ алкил, OH,  $C_{1,3}$ алкилен-OH, оксо,  $SO_2(C_{1,3}$ алкил),  $C_{1,3}$ алкилен- $SO_2(C_{1,3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1,3}$ алкил,  $N(C_{1,3}$ алкил) $_2$ ,  $N(H)SO_2C_{1,3}$ алкил,  $C(O)(C_{1,3}$ алкил),  $CO_2(C_{1,4}$ алкил), CN и  $-CH_2CN$  или любого их подтипа.

В некоторых воплощениях изобретения группа  $Het^2$  является незамещенной. В тех воплощениях, где  $Het^2$  замещен 1 или 2 заместителями, как описано выше, определено конкретное воплощение, где заместитель(и) выбран(ы) из  $C_{1,3}$ алкила, галоген $C_{1,3}$ алкила, групп O- $C_{1,3}$ алкил,  $C_{1,3}$ алкилен-OH, оксо,  $SO_2(C_{1,3}$ алкил),  $C_{1,3}$ алкилен- $SO_2(C_{1,3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1,3}$ алкил,  $N(C_{1,3}$ алкил) $_2$ ,  $C(O)(C_{1,3}$ алкил) и  $CH_2-CN$  или любого их подтипа. В более конкретном воплощении возможный(е) заместитель(и) на  $Het^2$  выбран(ы) из  $C_{1,3}$ алкила, галоген $C_{1,3}$ алкила, групп O- $C_{1,3}$ алкил,  $C_{1,3}$ алкилен-OH, оксо,  $SO_2(C_{1,3}$ алкил),  $C_{1,3}$ алкилен- $SO_2(C_{1,3}$ алкил),  $C(O)(C_{1,3}$ алкил) и  $C_{1,3}$ алкилен-CN или любого их подтипа. В одном конкретном воплощении возможный(е) заместитель(и) на  $Het^2$  выбран(ы) из  $C_{1,3}$ алкила, оксо, групп  $SO_2(C_{1,3}$ алкил),  $C_{1,3}$ алкилен- $O_2(C_{1,3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1,3}$ алкил,  $N(C_{1,3}$ алкил) $_2$ ,  $C(O)(C_{1,3}$ алкил) и  $CO_2(C_{1,4}$ алкил) или любого их подтипа. В одном конкретном воплощении  $Het^2$  представляет собой 5-6-членный N-гетероцикл, возможно включающий 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, как определено выше.

Конкретные примеры групп, определяющих  $Het^2$  (включая  $R^5-Het^2$ ) в пределах определения  $R^8$  включают в себя, но не ограничиваются этим





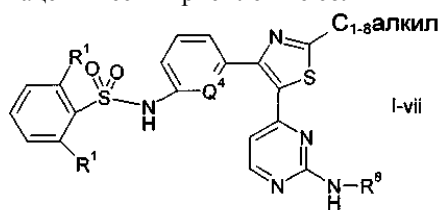
или любым их подтипом. Точка присоединения к амину (NH) или  $C_{1-4}$ алкилену ( $R^5$ ), в случае  $R^5$ -Het<sup>2</sup>, обозначена свободной связью.

В одном предпочтительном воплощении определены соединения по изобретению, где  $R^8$  представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил или галоген $C_{1-4}$ алкил. В одном предпочтительном воплощении  $R^8$  представляет собой H. В другом предпочтительном воплощении  $R^8$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, включая каждый из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. В одном конкретном предпочтительном воплощении  $R^8$  представляет собой изопропил или изобутил. В другом предпочтительном воплощении  $R^8$  представляет собой галоген $C_{1-4}$ алкил, в частности фтор $C_{1-4}$ алкил или хлор $C_{1-4}$ алкил, более конкретно, фтор $C_{1-4}$ алкил. Конкретные примеры фтор $C_{1-4}$ алкильных групп включают в себя фторэтил, дифторэтил, трифторэтил и этилтрифторметил.

Алкиленовая группа, представленная  $R^5$ , может быть линейной или разветвленной. В одном из воплощений определены соединения по изобретению, где  $R^5$  представляет собой метилен или этилен, включая  $-CH(CH_3)-$ .

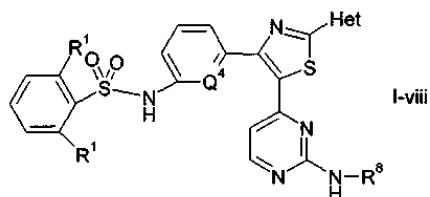
В одном из воплощений определены соединения по изобретению, где  $R^6$  и  $R^7$  являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из H,  $C_{1-3}$ алкила и галоген $C_{1-3}$ алкила или любого их подтипа. В одном из воплощений  $R^6$  и  $R^7$  являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из H,  $C_{1-3}$ алкила.

В одном предпочтительном воплощении соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I-vii) или их фармацевтически приемлемые соли



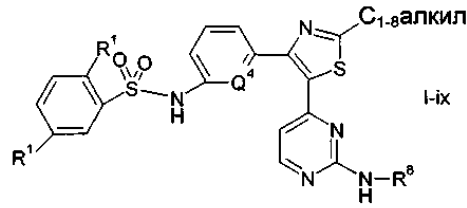
где  $Q^4$  представляет собой CH или  $C-R^2$ , и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке.

В одном предпочтительном воплощении соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I-viii) или их фармацевтически приемлемые соли



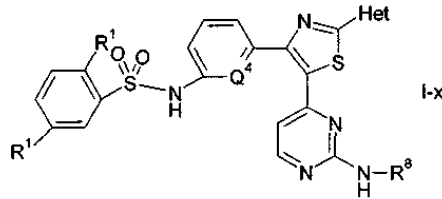
где  $Q^4$  представляет собой CH или  $C-R^2$ , и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке.

В одном предпочтительном воплощении соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I-ix) или их фармацевтически приемлемые соли



где  $Q^4$  представляет собой CH или C-R<sup>2</sup>, и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке.

В одном предпочтительном воплощении соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I-x) или их фармацевтически приемлемые соли

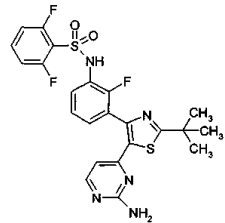


где  $Q^4$  представляет собой CH или C-R<sup>2</sup>, и все другие переменные являются такими, как определено в данной заявке.

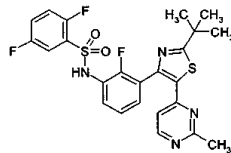
Следует понимать, что настоящее изобретение включает в себя все комбинации и подтипы конкретных и/или предпочтительных групп, определенных в данной заявке выше.

Конкретные примеры соединений по настоящему изобретению включают в себя соединения, перечисленные в примерах, которые следуют ниже, а также фармацевтически приемлемые соли соединений, проиллюстрированных в виде свободного основания, и другие фармацевтически приемлемые соли этих соединений, проиллюстрированные в виде солей.

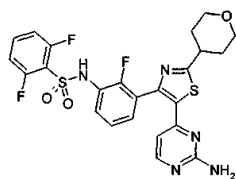
Предпочтительные соединения формулы (I) выбраны из



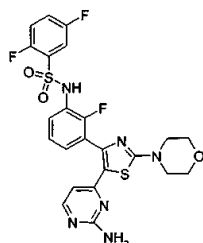
N-[3-{5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид.



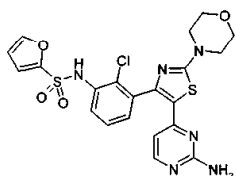
N-[3-{2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид.



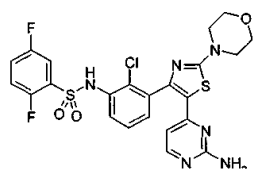
N-[3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид,



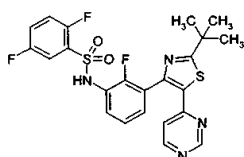
N-[3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид,



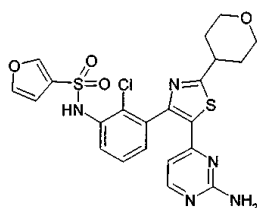
N-[3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил]-2-фурансульфонамид,



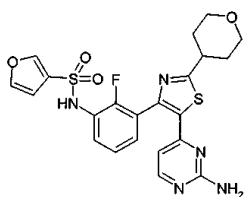
N-[3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид, и



N-[3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



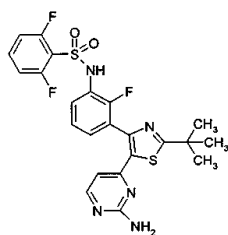
N-[3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил]-3-фурансульфонамид



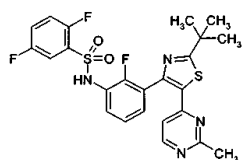
N-[3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-3-фурансульфонамид

и их фармацевтически приемлемых солей. В одном из воплощений вышеуказанные соединения находятся в форме свободного основания.

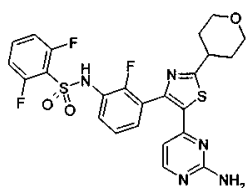
В частности, предпочтительные соединения формулы (I) включают в себя, но не ограничиваются этим



N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид,



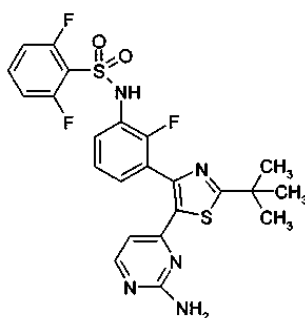
N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид,



N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид,

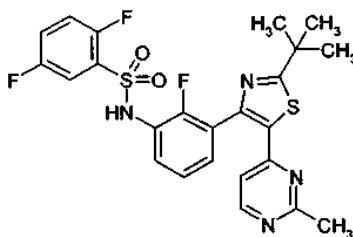
и их фармацевтически приемлемые соли. В одном из воплощений вышеуказанные соединения находятся в форме свободного основания.

Один из примеров более предпочтительного соединения формулы (I) представляет собой N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



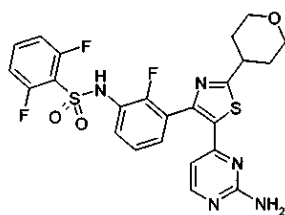
и его фармацевтически приемлемые соли. В одном из воплощений указанное соединение представляет собой свободное основание. В другом воплощении указанное соединение находится в форме его фармацевтически приемлемой соли, выбранной из мезилатной, сульфатной, гидрохлоридной и натриевой солевых форм соединения.

Другой пример более предпочтительного соединения формулы (I) представляет собой N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



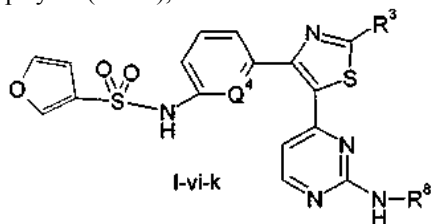
и его фармацевтически приемлемые соли. В одном из воплощений указанное соединение представляет собой свободное основание. В другом воплощении указанное соединение находится в форме его фармацевтически приемлемой соли, выбранной из мезилатной, сульфатной, гидрохлоридной и натриевой солевых форм соединения.

Другой пример более предпочтительного соединения формулы (I) представляет собой N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид

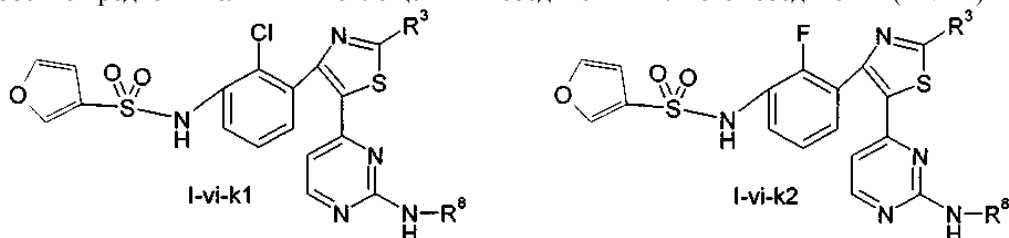


и его фармацевтически приемлемые соли. В одном из воплощений указанное соединение представляет собой свободное основание. В другом воплощении указанное соединение находится в форме его фармацевтически приемлемой соли, выбранной из мезилатной, сульфатной, гидрохлоридной и натриевой солевых форм соединения.

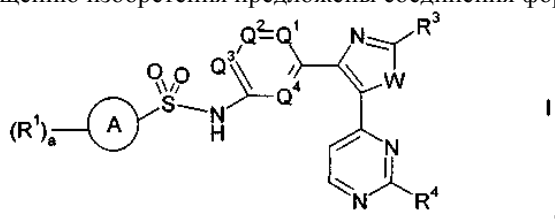
Относительно соединений формулы (I-iv-k), описанных выше



особенно предпочтительными воплощениями соединений являются соединения (I-iv-k1) и (I-iv-k2)



Согласно одному воплощению изобретения предложены соединения формулы (I)



где  $a$  равно 0, 1, 2 или 3;

каждый  $R^1$  является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила,  $-OR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-NR^6R^7$  и  $-CN$ ;

кольцо  $A$  выбрано из  $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, 5-6-членного моноциклического насыщенного или ненасыщенного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила, где каждый указанный гетероцикл и указанный гетероарил имеет 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой CH или  $C-R^2$ ;

каждый  $R^2$  является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила и  $-OR^6$ ;

$W$  выбран из -O- и -S-;

$R^3$  выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила, групп галоген $C_{1-8}$ алкил-,  $-C_{1-8}$ алкилен-OH,  $-NR^6R^7$ ,  $-C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_{1-8}$ алкилен- $C(O)$ -OH,  $-C_{1-8}$ алкилен- $NH_2$  и Het;

где указанный  $C_{3-6}$ циклоалкил в  $R^3$  возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, OH, групп O- $C_{1-3}$ алкил, оксо, S( $C_{1-3}$ алкил),  $SO_2$ ,  $NH_2$ , N(H) $C_{1-3}$ алкил и N( $C_{1-3}$ алкил) $_2$ ;

Het представляет собой 5-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, O- $C_{1-3}$ алкила, групп  $C_{1-3}$ алкилен-O- $C_{1-3}$ алкил, OH,  $C_{1-3}$ алкилен-OH, оксо,  $SO_2$ ( $C_{1-3}$ алкил),  $C_{1-3}$ алкилен- $SO_2$ ( $C_{1-3}$ алкил),  $NH_2$ , N(H) $C_{1-3}$ алкил, N( $C_{1-3}$ алкил) $_2$ , CN и  $-CH_2CN$ ;

$R^4$  выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила,  $C_{2-8}$ алкенила,  $-OR^6$ ,  $-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-CO_2R^6$ ,  $-R^5-SO_2R^6$ ,  $-R^5$ -Het,  $-R^5-C(O)$ -Het,  $-N(H)R^8$ ,  $-N(CH_3)R^8$  и  $-R^5-NR^6R^7$ ;

каждый  $R^5$  является одинаковым или разным и независимо представляет собой  $C_{1-4}$ алкилен;

каждый  $R^6$  и каждый  $R^7$  является одинаковым или разным и независимо выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила, галоген $C_{1-8}$ алкила,  $-C(O)-C_{1-8}$ алкила и  $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^8$  выбран из H,  $C_{1-8}$ алкила (возможно замещенного группой  $-OH$ ), галоген $C_{1-8}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, групп  $-R^5-C_{3-6}$ циклоалкил,  $Het^2$ ,  $-R^5-Het^2$ ,  $-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-O-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-C(O)_2R^6$ ,  $-R^5-C(O)NR^6R^7$ ,  $-R^5-N(H)C(O)-R^6$ ,  $-R^5-N(H)C(O)-R^5-OR^6$ ,  $-R^5-N(H)C(O)_2-R^6$ ,  $-R^5-NR^6R^7$ ,  $-R^5-S(O)_2R^6$ ,  $-R^5-CN$  и  $-R^5-N(H)S(O)_2R^6$ ;

где указанный  $C_{3-6}$ циклоалкил в  $R^8$  возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила,  $OH$ , групп  $O-C_{1-3}$ алкил, оксо,  $S(C_{1-3}$ алкил),  $SO_2(C_{1-3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1-3}$ алкил и  $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$  и  $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкил; и

$Het^2$  представляет собой 4-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $C_{1-3}$ алкилами или 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, групп  $O-C_{1-3}$ алкил, алкилен- $O-C_{1-3}$ алкил,  $OH$ ,  $C_{1-3}$ алкилен- $OH$ , оксо,  $SO_2(C_{1-3}$ алкил),  $C_{1-3}$ алкилен- $SO_2(C_{1-3}$ алкил),  $NH_2$ ,  $N(H)C_{1-3}$ алкил,  $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ ,  $N(H)SO_2C_{1-3}$ алкил,  $C(O)(C_{1-3}$ алкил),  $CO_2(C_{1-4}$ алкил),  $CN$  и  $-CH_2CN$ ; и его фармацевтически приемлемые соли.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения формулы (I) могут быть использованы в виде их фармацевтически приемлемого солевого варианта. Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают в себя традиционные соли, образованные из фармацевтически приемлемых (т.е. нетоксичных) неорганических или органических кислот или оснований, а также четвертичные аммониевые соли. Репрезентативные соли включают в себя следующие: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, кальция эдетат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, этаноламин, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лакгобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат (метансульфонат), метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, монокалия малеат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, калий, салицилат, натрий, стеарат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат (метилбензолсульфонат), триэтилийодид, триметиламмиак и валерат. Другие соли, такие как щавелевая и трифторуксусная, которые сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть полезны при получении солей, полезных в качестве промежуточных соединений при получении соединений по данному изобретению, и это образует дополнительный аспект изобретения. В одном из воплощений соединение формулы (I) находится в форме свободного основания. В одном из воплощений соединение формулы (I) находится в форме мезилатной соли. В одном из воплощений соединение формулы (I) находится в форме сульфатной соли. В одном из воплощений соединение формулы (I) находится в форме гидрохлоридной соли. В одном из воплощений соединение формулы (I) находится в форме натриевой соли. Некоторые варианты солей соединений могут представлять собой сольваты, в частности гидраты. В одном из воплощений соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме моно-, ди-, три- или полугидрата.

Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений, таких как соединения формулы (I), являются традиционными в данной области. См., например, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice.

Как будет очевидно специалистам в данной области, в способах, описанных ниже для получения соединений формулы (I), некоторые промежуточные соединения могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей соединения. Способы получения фармацевтически приемлемых солей промежуточных соединений известны в данной области и являются аналогичными способам получения фармацевтически приемлемых солей других соединений, таких как соединения формулы (I).

Полагают, что соединения по изобретению ингибируют одну или более киназ и, в частности, одну или более киназ семейства Raf ("ингибитор Raf).

Соединения по изобретению также могут ингибировать одну или более других киназ и, в частности, тирозинкиназ. Некоторые соединения по изобретению могут ингибировать B-Raf ("ингибитор B-Raf"). Хорошо показано, что ингибиторы Raf, включая ингибиторы B-Raf, как полагают, являются полезными в качестве противораковых и противоопухолевых агентов. См., например, Davies (2002) выше, Garnett (2004) выше и Zebisch (2006) выше. Противораковые и противоопухолевые эффекты этих ингибиторов киназ, как полагают в настоящее время, являются результатом ингибирования одной или более киназ семейства Raf и влияния такого ингибирования на клеточные линии, рост и/или жизнеспособность которых зависит от киназной активности киназ семейства Raf.

Соединения по изобретению могут представлять собой ингибиторы Raf и возможно также ингибировать одну или более киназ семейства ErbB (т.е. EGFR, ErbB2 и ErbB4). Некоторые соединения по изобретению могут ингибировать B-Raf и также ингибировать одну или более киназ семейства ErbB (т.е. EGFR, ErbB2 и ErbB4).

Некоторые соединения по изобретению могут представлять собой селективные ингибиторы киназ

семейства Raf ("селективный ингибитор Raf"), что означает, что предпочтительное ингибирование одной или более киназ семейства Raf является значительно большим, чем ингибирование различных других киназ, например, в 5 раз или более.

Однако настоящее изобретение не ограничивается соединениями, которые являются селективными ингибиторами одной или более киназ семейства Raf, настоящее изобретение специально предполагает, что некоторые соединения по изобретению могут обладать активностью против множественных киназ, включая киназы, отличные от киназ семейства Raf. Например, конкретные соединения по изобретению могут обладать активностью против множества других киназ, включая, но не ограничиваясь этим, EGFR, ErbB2, ErbB4, IGF-1R, IR, IRR, Src, VEGFR, PDGFR, Met, Lyn, Lck, Alk5, Aurora A и B, JNK, Syk, p38, BTK, FAK, Abl, CK1, cKit, эфринные рецепторы (например EphB4), FGFR, Flt, Fyn, Hck, JAK, MLK, PKC $\alpha$ , Ret, Yes и BRK также. Можно считать, что конкретные соединения по изобретению являются не-селективными, подразумевая, что они не считаются специалистом в данной области селективными для какой-либо конкретной киназы относительно других киназ.

Как использовано в данной заявке, ингибитор Raf представляет собой соединение, которое демонстрирует  $IC_{50}$  более чем примерно 6 против по меньшей мере одной киназы семейства Raf в ферментном анализе ингибирования Raf, описанном ниже, и/или  $IC_{50}$  не более чем примерно 5 мкМ активности против по меньшей мере одной клеточной линии, которая экспрессирует мутантную киназу B-Raf (например, A375P, Colo205, HT-29, SK-MEL-3, SK-MEL-28) в анализах с метиленовым синим и/или клеточной пролиферации с CellTiter-Glo, описанных ниже. В конкретном воплощении ингибитор Raf относится к соединению по изобретению, которое демонстрирует  $IC_{50}$  более чем примерно 6,5 против по меньшей мере одной киназы семейства Raf в ферментном тесте ингибирования Raf, описанном ниже, и/или  $IC_{50}$  не более чем примерно 500 нМ активности против по меньшей мере одной клеточной линии, которая экспрессирует мутантную киназу B-Raf в анализах клеточной пролиферации с метиленовым синим и/или CellTiter-Glo, описанных ниже.

"Ингибитор B-Raf" относится к соединению по изобретению, которое демонстрирует  $IC_{50}$  более чем примерно 6,5 против B-Raf (включая мутанты B-Raf) в ферментном тесте ингибирования Raf, описанном ниже, и/или  $IC_{50}$  не более чем примерно 500 нМ активности против по меньшей мере одной клеточной линии, которая экспрессирует мутантную киназу B-Raf в анализах клеточной пролиферации с метиленовым синим и/или CellTiter-Glo, описанных ниже.

В настоящем изобретении предложены соединения для применения в лечении млекопитающего, например человека, нуждающегося в этом. В настоящем изобретении предложены способы лечения некоторых состояний млекопитающего, нуждающегося в этом, которые все включают стадию введения терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Все способы, описанные в данной заявке, применимы к млекопитающим и, в частности, к людям.

Как использовано в данной заявке, термин "лечение" или "осуществление лечения" в контексте терапевтических способов относится к облегчению определенного состояния, устранению или уменьшению симптомов состояния, замедлению или устранению развития, инвазии или метастатического распространения состояния и предупреждению или отсрочке повторения состояния у ранее пораженного субъекта. Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение соединений по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения некоторых состояний у млекопитающего (например, человека), нуждающегося в этом.

Более конкретно, в настоящем изобретении предложены соединения для применения в лечении состояния, опосредованного по меньшей мере одной киназой семейства Raf (например, B-Raf) у млекопитающего, нуждающегося в этом. В настоящем изобретении раскрыт способ лечения состояния, опосредованного по меньшей мере одной киназой семейства Raf (например, B-Raf) у млекопитающего (например, человека), нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

В другом воплощении в изобретении предложены соединения для применения в регуляции, модулировании, связывании или ингибировании одной или более киназ семейства Raf (например, B-Raf) у млекопитающего. В изобретении также раскрыты способы регуляции, модулирования, связывания или ингибирования по меньшей мере одной киназы семейства Raf (например, B-Raf) путем введения терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. "Регуляция, модулирование, связывание или ингибирование по меньшей мере одной киназы семейства Raf" относится к регуляции, модулированию, связыванию или ингибированию активности по меньшей мере одной киназы семейства Raf, а также к регуляции, модулированию, связыванию или ингибированию сверхэкспрессии вышерасположенного регулятора по меньшей мере одной киназы семейства Raf с целью ингибирования клеточного потенциала ее сигнальной способности.

В конкретном воплощении в изобретении предложены соединения для применения в лечении состояния, опосредованного неадекватной активностью одной или более киназ семейства Raf (например, B-Raf), или вышерасположенного активатора одной или более киназ семейства Raf у млекопитающего. В изобретении также раскрыты способы лечения состояния, опосредованного неадекватной активностью одной или более киназ семейства Raf (в частности, B-Raf) у млекопитающего, нуждающегося в этом,

включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количество соединения по изобретению. В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного неадекватной активностью одной или более киназ семейства Raf (в частности, B-Raf) у млекопитающего. Один из примеров состояния, опосредованного неадекватной активностью одной или более киназ семейства Raf, включает в себя новообразования.

Под "неадекватной активностью" подразумевают активность киназы семейства Raf, которая отклоняется от ожидаемой активности для этой киназы или для вышерасположенного активатора этой киназы у конкретного млекопитающего. Неадекватная активность киназы семейства Raf может возникать из одной или более из A-Raf, B-Raf или c-Raf или вышерасположенного активатора киназы семейства Raf. Неадекватная активность киназы семейства Raf может принимать форму, например, аномального увеличения активности или аберрации во времени и/или контроле активности киназы семейства Raf. Такая неадекватная активность может быть результатом, например, сверхэкспрессии или мутации киназы, вышерасположенного активатора, рецептора или лиганда, приводящих к неадекватной или неконтролируемой активации соответствующей киназы или рецептора. Более того, также предполагают, что нежелательная активность киназы семейства Raf может заключаться в аномальном источнике, таком как новообразование. Таким образом, уровень активности киназы семейства Raf не обязательно должен быть аномальным, чтобы считаться неадекватным в случае, когда активность происходит из аномального источника, включающего, но не ограничивающегося этим, вышерасположенные активаторы (например, активированные мутантные GTPазы Ras) или новообразование. В одном из примеров неадекватной активности киназы семейства Raf, не являющейся результатом мутации или сверхэкспрессии киназы семейства Raf, неадекватная активность GTPазы Ras может происходить из мутации или сверхэкспрессии GTPазы Ras, например мутации G13D в KRas2, и может приводить к сверхактивации MAPK-пути, опосредованной активностью киназы семейства Raf.

Таким образом, в одном из воплощений в настоящем изобретении предложены соединения для применения в лечении состояния, которое прямо или опосредованно следует из мутации киназы семейства Raf, или сверхэкспрессии киназы семейства Raf, или мутации вышерасположенного активатора киназы семейства Raf, или сверхэкспрессии вышерасположенного активатора киназы семейства Raf у млекопитающего, нуждающегося в этом. В настоящем изобретении раскрыты способы лечения состояния, которое прямо или опосредованно следует из мутации киназы семейства Raf, или сверхэкспрессии киназы семейства Raf, или мутации вышерасположенного активатора киназы семейства Raf, или сверхэкспрессии вышерасположенного активатора киназы семейства Raf у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающие введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения состояния, которое прямо или опосредованно следует из мутации киназы семейства Raf, или сверхэкспрессии киназы семейства Raf, или мутации вышерасположенного активатора киназы семейства Raf, или сверхэкспрессии вышерасположенного активатора киназы семейства Raf у млекопитающего. Состояния, которые опосредованы по меньшей мере одной киназой семейства Raf и, в частности, состояния, опосредованные неадекватной активностью одной или более киназ семейства Raf, включая состояния, которые прямо или опосредованно следуют из мутации киназы семейства Raf, или сверхэкспрессии киназы семейства Raf, или мутации вышерасположенного активатора киназы семейства Raf, или сверхэкспрессии вышерасположенного активатора киназы семейства Raf, известны в данной области и включают в себя, но не ограничиваются этим, новообразования.

Соединения по изобретению также могут быть использованы в лечении состояний, ослабленных путем ингибирования киназы семейства Raf (в частности, B-Raf). Также раскрыты способы лечения состояния, ослабленного путем ингибирования киназы семейства Raf (в частности, B-Raf) у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающие введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Также предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения состояния, ослабленного путем ингибирования киназы семейства Raf (в частности, B-Raf) у млекопитающего. Состояния, ослабленные путем ингибирования киназы семейства Raf (включая B-Raf), включают в себя, но не ограничиваются этим, новообразования.

Соответственно, соединения по изобретению могут быть использованы в лечении новообразования, в частности чувствительного новообразования (рака или опухоли) у млекопитающего. В настоящем изобретении также раскрыт способ лечения новообразования, в частности чувствительного новообразования у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. В изобретении также предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения новообразования, в частности чувствительного новообразования, у млекопитающего.

"Чувствительное новообразование", как использовано в данной заявке, относится к новообразованиям, которые являются чувствительными к лечению ингибитором киназы и, в частности, к новообразо-



ваниям, которые являются чувствительными к лечению ингибитором Raf. Новообразования, которые были ассоциированы с неадекватной активностью одной или более киназ семейства Raf, и, в частности, новообразования, которые демонстрируют мутацию киназы семейства Raf, сверхэкспрессию киназы семейства Raf, или мутацию вышерасположенного активатора киназы семейства Raf, или сверхэкспрессию вышерасположенного активатора киназы семейства Raf, и поэтому являются чувствительными к лечению ингибитором Raf, известны в данной области и включают в себя как первичные, так и метастатические опухоли и раковые заболевания. См. Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), the Wellcome Trust Sanger Institute, <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/> и ссылки, процитированные в уровне техники.

Конкретные примеры чувствительных новообразований в пределах объема изобретения включают в себя, но не ограничиваются этим:

- аденокарциному Баррета;
- карциномы желчных протоков;
- рак молочной железы;
- рак шейки матки;
- холангиокарциному;

опухоли центральной нервной системы, включающие первичные опухоли ЦНС, такие как глиобластомы, астроцитомы (включая мультиформную глиобластому) и эпендимомы, и вторичные опухоли ЦНС (т.е. метастазы в центральную нервную систему опухолей, возникающих не в центральной нервной системе),

- колоректальный рак, включающий карциному толстой кишки;
- рак желудка;

- карциному головы и шеи, включающую плоскоклеточную карциному головы и шеи;

раковые заболевания кроветворной системы, включающие лейкозы и лимфомы, такие как острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластические синдромы, хронический миелогенный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, мегакариобластический лейкоз, множественную миелому и эритролейкоз;

- гепатоцеллюлярную карциному;

- рак легкого, включающий мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого;

- рак яичника;

- эндометриальный рак;

- рак поджелудочной железы;

- аденому гипофиза;

- рак предстательной железы;

- рак почки;

- саркому;

- раковые заболевания кожи, включающие меланомы; и

- раковые заболевания щитовидной железы.

Вышеуказанный перечень предназначен для раскрытия каждого из перечисленных новообразований индивидуально. В одном конкретном воплощении чувствительное новообразование представляет собой новообразование, которое демонстрирует мутацию в BRaf.

Соответственно, в настоящем изобретении раскрыт способ лечения любого из следующих состояний: аденокарцинома Баррета; карцинома желчных протоков; рак молочной железы; рак шейки матки; холангиокарцинома; опухоли центральной нервной системы, включающие первичные опухоли ЦНС, такие как глиобластомы, астроцитомы (например мультиформная глиобластома) и эпендимомы, и вторичные опухоли ЦНС (т.е. метастазы в центральную нервную систему опухолей, возникающих не в центральной нервной системе); колоректальный рак, включающий карциному толстой кишки; рак желудка; карцинома головы и шеи, включающая плоскоклеточную карциному головы и шеи; раковые заболевания кроветворной системы, включающие лейкозы и лимфомы, такие как острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластические синдромы, хронический миелогенный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мегакариобластический лейкоз, множественная миелома и эритролейкоз; гепатоцеллюлярная карцинома; рак легкого, включающий мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого; рак яичника; эндометриальный рак; рак поджелудочной железы; аденома гипофиза; рак предстательной железы; рак почки; саркома; раковые заболевания кожи, включающие меланомы; и раковые заболевания щитовидной железы или любой их подтип, у млекопитающего (например человека), нуждающегося в этом. Способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению указанному млекопитающему (например человеку).

В настоящем изобретении раскрыт способ лечения рака молочной железы, холангиокарциномы, колоректального рака, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника или рака щитовидной железы или любого их подтипа.

В одном конкретном воплощении в настоящем изобретении раскрыт способ лечения холангиокарциномы, колоректального рака, меланомы или рака щитовидной железы или любого их подтипа.







приемлемой соли. В другом конкретном воплощении способ включает введение N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфон-амида в форме либо свободного основания, либо его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) для применения в лечении аденокарциномы Баррета; карцином желчных протоков; рака молочной железы; рака шейки матки; холангиокарциномы; опухолей центральной нервной системы, включающих первичные опухоли ЦНС, такие как глиобластомы, астроцитомы (например, мультиформная глиобластома) и эпендимомы, и вторичные опухоли ЦНС (т.е. метастазы в центральную нервную систему опухолей, возникающих не в центральной нервной системе); колоректального рака, включающего карциному толстой кишки; рака желудка; карциномы головы и шеи, включающей плоскоклеточную карциному головы и шеи; раковых заболеваний кроветворной системы, включающих лейкозы и лимфомы, такие как острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластические синдромы, хронический миелогенный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мегакариобластический лейкоз, множественная миелома и эритролейкоз; гепатоцеллюлярной карциномы; рака легкого, включающего мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого; рака яичника; эндометриального рака; рака поджелудочной железы; аденомы гипофиза; рака предстательной железы; рака почки; саркомы; раковых заболеваний кожи, включающих меланомы; и раковых заболеваний щитовидной железы или любого их подтипа у млекопитающего (например, человека).

Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) для изготовления лекарственного средства для лечения аденокарциномы Баррета; карцином желчных протоков; рака молочной железы; рака шейки матки; холангиокарциномы; опухолей центральной нервной системы, включающих первичные опухоли ЦНС, такие как глиобластомы, астроцитомы (например, мультиформная глиобластома) и эпендимомы, и вторичные опухоли ЦНС (т.е. метастазы в центральную нервную систему опухолей, возникающих не в центральной нервной системе); колоректального рака, включающего карциному толстой кишки; рака желудка; карциномы головы и шеи, включающей плоскоклеточную карциному головы и шеи; раковых заболеваний кроветворной системы, включающих лейкозы и лимфомы, такие как острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластические синдромы, хронический миелогенный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мегакариобластический лейкоз, множественная миелома и эритролейкоз; гепатоцеллюлярной карциномы; рака легкого, включающего мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого; рака яичника; эндометриального рака; рака поджелудочной железы; аденомы гипофиза; рака предстательной железы; рака почки; саркомы; раковых заболеваний кожи, включающих меланомы; и раковых заболеваний щитовидной железы или любого их подтипа у млекопитающего (например, человека).

В данной области также хорошо известно, что опухоли могут метастазировать из первого или первичного месторасположения опухоли в одну или более других тканей или участков организма. В частности, метастазы в центральную нервную систему (т.е. вторичные опухоли ЦНС) и, в частности, головной мозг (т.е. метастазы головного мозга), хорошо описаны для опухолей и раковых заболеваний, таких как рак молочной железы, рак легкого, меланома, рак почки и колоректальный рак. Как использовано в данной заявке, ссылка на применения или способы лечения или лечений "новообразования", "опухоли" или "рака" у субъекта включает применение для и лечение первичного новообразования, опухоли или рака и, где это подходит, также применение для и лечение метастазов (т.е. роста метастатической опухоли).

В другом воплощении чувствительное новообразование представляет собой колоректальный рак, и в изобретении предложены соединения для применения в лечении колоректального рака у млекопитающего (например, человека) и применение таких соединений для изготовления лекарственного средства для лечения колоректального рака у млекопитающего (например, человека).

В другом воплощении чувствительное новообразование представляет собой меланому, и в изобретении предложены соединения для применения в лечении меланомы у млекопитающего (например, человека) и применение таких соединений для изготовления лекарственного средства для лечения меланомы у млекопитающего (например, человека).

В другом воплощении чувствительное новообразование представляет собой холангиокарциному, и в изобретении предложены соединения для применения в лечении холангиокарциномы у млекопитающего (например, человека) и применение таких соединений для изготовления лекарственного средства для лечения холангиокарциномы у млекопитающего (например, человека).

В другом воплощении чувствительное новообразование представляет собой рак щитовидной железы, и в изобретении предложены соединения для применения в лечении рака щитовидной железы у млекопитающего (например, человека) и применение таких соединений для изготовления лекарственного средства для лечения рака щитовидной железы у млекопитающего (например, человека).

В одном конкретном воплощении чувствительное новообразование представляет собой рак молочной железы, и в изобретении предложены соединения для применения в лечении рака молочной железы у млекопитающего (например, человека) и применение таких соединений для изготовления лекарственного средства для лечения рака молочной железы у млекопитающего (например, человека).

В другом воплощении чувствительное новообразование представляет собой рак яичника, и в изобретении предложены соединения для применения в лечении рака яичника у млекопитающего (например, человека).

бретении предложены соединения для применения в лечении рака яичника у млекопитающего (например, человека) и применение таких соединений для изготовления лекарственного средства для лечения рака яичника у млекопитающего (например, человека).

В другом воплощении чувствительное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого, и в изобретении предложены соединения для применения в лечении немелкоклеточного рака легкого у млекопитающего (например, человека) и применение таких соединений для изготовления лекарственного средства для лечения немелкоклеточного рака легкого у млекопитающего (например, человека).

Соединения по изобретению могут быть использованы отдельно в лечении каждого из вышеперечисленных состояний или могут быть использованы для получения аддитивных или потенциально синергетических эффектов с некоторыми из существующих химиотерапии, облучения, биологических и иммунотерапевтических средств (включающих моноклональные антитела) и вакцин. Соединения по изобретению могут быть полезными для восстановления эффективности некоторых существующих химиотерапии и облучения и/или увеличения чувствительности к некоторым существующим химиотерапиям и/или облучению.

В дополнение к лечению чувствительных новообразований соединения по изобретению также могут быть использованы в лечении других состояний, ослабленных путем ингибирования киназы семейства Raf, таких как кардио-фасциальный кожный синдром и поликистозное заболевание почек.

В одном из аспектов в настоящем изобретении раскрыт способ лечения чувствительного новообразования у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий стадии:

- (а) анализа образца из указанного новообразования для того, чтобы определить, присутствует ли активирующая мутация в кодирующей последовательности B-Raf в клетках указанного новообразования;
- (б) выбора млекопитающего, имеющего новообразование с активирующей мутацией в кодирующей последовательности B-Raf; и
- (в) введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению млекопитающему, выбранному на стадии (б).

В некоторых воплощениях активирующая мутация, присутствующая в кодирующей последовательности BRAF, дает в результате BRAF, имеющий аминокислотную замену, выбранную из группы, состоящей из R462I, I463S, G464V, G464E, G466A, G466E, G466V, G469A, G469E, D594V, F595L, G596R, L597V, L597R, T599I, V600E, V600D, V600K, V600R, T119S и K601E. См., например, фиг. 2 в Halilovic and Solvit (2008) *Current Opinion in Pharmacology* 8:419-26.

В одном из воплощений в настоящем изобретении раскрыт способ лечения чувствительного новообразования у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий стадии:

- (а) анализа образца из указанного новообразования для того, чтобы определить, присутствует ли мутация, кодирующая аминокислотную замену V600E, в кодирующей последовательности B-Raf в клетках указанного новообразования;
- (б) выбора млекопитающего, имеющего новообразование с мутацией, кодирующей аминокислотную замену V600E в B-Raf; и
- (в) введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению млекопитающему, выбранному на стадии (б).

Аминокислотная замена V600E в B-Raf описана, например, в Kumar et al. (2004) *J. Invest Dermatol.* 122 (2):342-8. Эта мутация обычно происходит из мутации T1799A в кодирующей последовательности B-Raf человека. Соответственно, в одном из воплощений настоящего изобретения стадию анализа образца из указанного новообразования для того, чтобы определить, присутствует ли мутация, кодирующая аминокислотную замену V600E, в кодирующей последовательности B-Raf, осуществляют путем определения того, содержит ли кодирующая последовательность B-Raf мутацию T1799A в клетках новообразования.

Новообразование может быть выбрано из аденокарциномы Баррета; карцином желчных протоков; рака молочной железы; рака шейки матки; холангиокарциномы; опухолей центральной нервной системы, включающих первичные опухоли ЦНС, такие как глиобластомы, астроцитомы (например, мультиформная глиобластома) и эпендимомы, и вторичные опухоли ЦНС (т.е. метастазы в центральную нервную систему опухолей, возникающих не в центральной нервной системе); колоректального рака, включающего карциному толстой кишки; рака желудка; карциномы головы и шеи, включающей плоскоклеточную карциному головы и шеи; раковых заболеваний кровеносной системы, включающих лейкозы и лимфомы, такие как острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластические синдромы, хронический миелогенный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мегакариобластический лейкоз, множественная миелома и эритролейкоз; гепатоцеллюлярной карциномы; рака легкого, включающего мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого; рака яичника; эндометриального рака; рака поджелудочной железы; аденомы гипофиза; рака предстательной железы; рака почки; саркомы; раковых заболеваний кожи, включающих меланомы; и раковых заболеваний щитовидной железы.

В конкретных воплощениях новообразование выбрано из рака молочной железы, холангиокарци-

номы, колоректального рака, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника и рака щитовидной железы. В одном предпочтительном воплощении новообразование представляет собой меланому.

В одном из воплощений млекопитающее представляет собой человека.

В одном из воплощений соединение по изобретению представляет собой N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль. В конкретном воплощении соединение по изобретению представляет собой N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида мезилат. В альтернативном воплощении соединение по изобретению представляет собой N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

Образец новообразования, подлежащего анализу на присутствие мутаций, активирующих B-raf, может быть получен из различных источников, включающих, но не ограничивающихся этим, отдельные клетки, совокупность клеток, ткань, клеточную культуру, костный мозг, кровь или другие физиологические жидкости. Ткань или клеточный источник может включать в себя образец биопсии ткани, сортированную популяцию клеток, клеточную культуру или отдельную клетку. При выборе образца следует учитывать процент образца, который составляют неопластические клетки. В некоторых воплощениях образец из новообразования фиксируют с использованием консерванта перед анализом на присутствие активирующей мутации.

Стадия анализа образца из новообразования с целью определения, присутствует ли активирующая мутация в кодирующей последовательности B-Raf в клетках указанного новообразования, может быть осуществлена с использованием любого способа, известного в данной области. Например, кодирующая последовательность B-raf в клетках образца может быть проанализирована с целью определения, содержит ли она мутацию, которая приводит к экспрессии активированной B-Raf. Способы определения таких мутаций хорошо известны в данной области. См., например, Whitcombe et al. (1999) *Nature Biotechnology* 17:804-7, Gibson (2006) *Clinica Chimica Acta* 363: 32-47, Kim and Misra (2007) *Annual Review of Biomedical Engineering* 9:289-320, и патенты США №№ 6326145 и 6270967). Альтернативно, активирующие мутации в B-Raf могут быть идентифицированы путем прямого определения активированного белка B-Raf с использованием агента (например, антитела), который селективно связывает активированный B-Raf.

Как использовано в данной заявке, термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по изобретению, которое является достаточным для субъекта, которому его вводят, для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ клеточной культуры, ткани, системы, млекопитающего (включая человека), которого добывается, например, исследователь или клиницист. Термин также включает в пределах его объема количества, эффективные для усиления нормальной физиологической функции. Например, терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению для лечения состояния, опосредованного по меньшей мере одной киназой семейства Raf, является количество, достаточное для лечения состояния у конкретного субъекта. Аналогично, терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению для лечения чувствительного новообразования является количество, достаточное для лечения конкретного чувствительного новообразования у субъекта. В одном из воплощений настоящего изобретения терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению является количество, достаточное для регуляции, модулирования, связывания или ингибирования по меньшей мере одной киназы семейства Raf. Более конкретно, в таком воплощении терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению является количество, достаточное для регуляции, модулирования, связывания или ингибирования B-Raf.

Точное терапевтически эффективное количество соединений по изобретению будет зависеть от ряда факторов. Имеются переменные, характерные для этих соединений, включающие, не ограничиваясь ими, следующие: молекулярная масса, ингибиторная активность в отношении целевой киназы, абсорбция, биодоступность, распределение в организме, проникновение в ткани, период полувыведения, метаболизм, связывание с белками и экскреция. Эти переменные определяют, какая доза соединения должна быть введена для того, чтобы ингибировать целевую киназу с достаточной эффективностью и в течение достаточного периода времени с тем, чтобы получить желаемый эффект в отношении подлежащего лечению состояния (например, новообразования). В общем, задача состоит в том, чтобы ингибировать целевую киназу на 50% или более процентов настолько долго, насколько это возможно. Длительность воздействия лекарственным средством будет лимитироваться только периодом полувыведения соединения и побочными эффектами лечения, требующими отмены дозирования. Количество вводимого соединения также будет зависеть от факторов, связанных с пациентами и заболеванием, включающих, без ограничения ими, следующие: возраст, масса, сопутствующее лечение и состояние подлежащего лечению субъекта, конкретное состояние, требующее лечения, и его тяжесть, природа препарата и путь введения. В конечном итоге доза будет устанавливаться лечащим врачом или ветеринаром. Обычно соединения по изобретению применяют для лечения в диапазоне от 0,01 до 30 мг/кг массы тела реципиента (млекопитающего) в сутки либо на дозу, либо на цикл лечения и более обычно в диапазоне от 0,1 до 10 мг/кг массы тела в сутки либо на дозу, либо на цикл лечения. Таким образом, для взрослого человека массой 70 кг, подвергающегося лечению в отношении состояния, опосредованного или коррелирующего по меньшей

мере с одной киназой семейства Raf, действительное количество в сутки либо на дозу, либо на цикл лечения будет составлять обычно от 1 до 2000 мг, и это количество может быть введено в виде разовой дозы либо в виде множественных доз в сутки либо на дозу, либо на цикл лечения. Схемы введения могут в значительной степени варьировать и определяются и изменяются на основании клинических данных для соединения. Может применяться полный спектр схем введения, начиная от длительного дозирования (суточные дозы) до прерывистого дозирования. Терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) может быть определено как доля терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в виде его свободного основания. Предполагается, что сходные дозы будут подходить для лечения чувствительных новообразований, описанных выше.

Хотя возможно, что для применения в терапии терапевтически эффективное количество соединения по изобретению может быть введено в виде необработанного химического вещества, оно обычно представлено в виде активного ингредиента фармацевтической композиции или препарата. Соответственно, в изобретении дополнительно предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или эксципиентов. Носитель(и), разбавитель(и) и/или эксципиент(ы) должны быть приемлемыми в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и безопасности для реципиента. В соответствии с другим аспектом изобретения также раскрыт способ изготовления фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения по изобретению с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями и/или эксципиентами.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в виде стандартных лекарственных форм, содержащих определенное количество активного ингредиента на стандартную дозу. Такая единица может содержать, например, от 0,5 мг до 1 г, предпочтительно от 1 до 700 мг, более предпочтительно от 5 до 100 мг соединения по изобретению (в виде свободного основания, сольвата (включая гидрат) или соли в любой форме), в зависимости от подлежащего лечению состояния, пути введения и возраста, массы и состояния пациента. Предпочтительными препаратами стандартной дозы являются такие препараты, которые содержат суточную дозу, недельную дозу, месячную дозу, суб-дозу или их соответствующую часть активного ингредиента. Кроме того, такие фармацевтические композиции могут быть получены способами, хорошо известными в области фармацевтики.

Фармацевтические препараты могут быть адаптированы для введения любым приемлемым путем, например пероральным (включая капсулы, таблетки, капсулы жидкого заполнения, распадающиеся таблетки, таблетки немедленного, отсроченного и контролируемого высвобождения, пероральные пластыри, растворы, сиропы, буккальные и сублингвальные), ректальным, назальным, ингаляционным, местным (включая трансдермальный), вагинальным или парентеральным (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный или внутрикожный) путем. Такие препараты могут быть получены любым способом, известным в области фармацевтики, например посредством объединения активного ингредиента с носителем(ями), эксципиентом(ами) или разбавителем. В общем, носитель, эксципиент или разбавитель, используемый в фармацевтической композиции, является "нетоксичным", что означает, что он/они является/являются безопасными для употребления в количестве, доставляемом в фармацевтической композиции, и "инертным", что означает, что он/они не взаимодействует(ют) существенным образом с активным ингредиентом или не оказывают нежелательного эффекта на терапевтическую активность активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, адаптированные для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы жидкого или твердого заполнения; таблетки немедленного, отсроченного или контролируемого высвобождения; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях; пищевые пены или крема; жидкие эмульсии масло-в-воде, жидкие эмульсии вода-в-масле либо пероральные полоски, такие как импрегнированные гелевые полоски.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный лекарственный компонент можно объединять с пероральным фармацевтически приемлемым носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Порошки получают путем измельчения данного соединения до подходящего мелкого размера и смешивания с аналогично измельченным фармацевтическим носителем, таким как пищевой углеводород, такой как, например, крахмал или маниг. Также могут присутствовать корригент, консервант, диспергирующий агент и краситель.

Твердые капсулы изготавливают путем получения порошковой смеси, как описано выше, и заполнения ею формованных желатиновых оболочек. Перед операцией заполнения в порошковую смесь могут быть добавлены скользящие и смазывающие вещества, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат кальция и твердый полиэтиленгликоль. Также могут быть добавлены разрыхлитель или солибилизирующий агент, такой как агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия, для улучшения доступности лекарственного средства при проглатывании данной капсулы.

Кроме того, когда это желательно или необходимо, в данную смесь также можно включать подходящие связующие вещества, смазки, разрыхлители и красители. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или  $\beta$ -лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакантовая камедь или альгинат



натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, воска и т.п. Смазки, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают, без ограничения ими, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п. Таблетки готовят в виде препарата, например, путем получения порошковой смеси, гранулирования или комкования, добавления смазки и разрыхлителя и прессования в таблетки. Порошковую смесь получают путем смешивания подходящим образом измельченного соединения с разбавителем или с основой, как описано выше, и, возможно, со связующим веществом, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, с замедлителем растворения, таким как парафин, с ускорителем всасывания, таким как четвертичная соль, и/или с абсорбционным агентом, таким как бентонит, каолин или дикальция фосфат. Порошковую смесь можно гранулировать путем увлажнения связующим веществом, таким как сироп, крахмальная паста, акациевая камедь или растворы целлюлозных или полимерных веществ, и продавливания через сетку. В качестве альтернативы гранулированию порошковую смесь можно прогнать через таблеточную машину, в результате чего получают не полностью сформированные куски, разламывающиеся на гранулы. Гранулы можно смазать для предотвращения прилипания к формующим таблетки пуансонам путем добавления стеариновой кислоты, стеаратной соли, талька или минерального масла. Смазанную смесь затем прессуют в таблетки. Соединения по настоящему изобретению также можно объединять с легкосыпучим инертным носителем и непосредственно прессовать в таблетки без прохождения через стадии гранулирования или комкования. Можно обеспечить прозрачное или непрозрачное защитное покрытие, состоящее из изолирующего покрытия из шеллака, покрытия из сахара или полимерного вещества и глянцевого покрытия из воска. В эти покрытия можно добавлять красители для различения разных стандартных дозировок.

Пероральные жидкости, такие как растворы, сиропы и эликсиры, можно получать в стандартных лекарственных формах так, что данное количество содержит заданное количество соединения. Растворы и сиропы можно получать путем растворения соединения в подходящим образом ароматизированном водном растворе, тогда как эликсиры получают путем применения фармацевтически приемлемого спиртового наполнителя. Суспензии можно приготовить в виде препарата путем диспергирования соединения в фармацевтически приемлемом наполнителе. Также можно добавлять солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленсорбитановые эфиры, консерванты, корректирующие добавки, такие как масло перечной мяты, или природные подсластители, или сахарин, или другие искусственные подсластители и т.п.

Когда это уместно, композиции в виде стандартной лекарственной формы для перорального введения можно микроинкапсулировать. Композиция также может быть приготовлена для продления или замедления высвобождения, например, путем нанесения покрытия или заделывания частиц вещества в полимеры, воск или т.п.

Соединения по данному изобретению также можно вводить в виде липосомных систем доставки, таких как маленькие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы можно сформировать из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения по данному изобретению также можно доставлять, используя моноклональные антитела в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны молекулы соединения. Соединения также можно связать с растворимыми полимерами в качестве нацеливаемых носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения можно связать с классом биоразлагаемых полимеров, полезных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например с полицентриновой кислотой, полиэпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и со сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Фармацевтические композиции, адаптированные для трансдермального введения, могут быть представлены в виде отдельных пластырей, предназначенных для того, чтобы оставаться в тесном контакте с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени. Например, активный ингредиент может быть доставлен из пластыря ионофорезом, как в общем виде описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6):318 (1986).

Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения, могут быть приготовлены в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел. Для лечения наружных тканей, таких как кожа, композиции могут быть нанесены в виде мази или крема для местного применения. При приготовлении в виде препарата мази, активный ингредиент можно использовать либо с парафиновой, либо со смешивающейся с водой основой мази. Альтернативно активный ингредиент можно приготовить в виде крема с кремовой основой масло-в-воде или вода-в-масле. Фармацевтические композиции, адаптированные для местных введений в глаз, включают глазные капли, где активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном растворителе. Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения в рот, включают ле-

пешки, пастилки и полоскания для полости рта.

Фармацевтические композиции, адаптированные для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозитория или клизм.

Фармацевтические композиции, адаптированные для назального введения, где носитель представляет собой твердое вещество, включают грубый порошок, имеющий размер частиц, например, в интервале от 20 до 500 мкм, который вводят способом, при котором производится втягивание воздуха через нос, т.е. посредством быстрой ингаляции через носовой ход из контейнера с порошком, удерживаемого вплотную к носу. Подходящие композиции, где данный носитель является жидкостью, для введения в виде назального спрея или в виде назальных капель включают водные или масляные растворы активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, адаптированные для введения путем ингаляции, включают припылки или аэрозоли, которые могут быть образованы посредством различных типов дозирующих аэрозольных баллончиков под давлением, ингаляторов отмеренной дозы, сухих порошковых ингаляторов, небулайзеров или инсуффляторов.

Фармацевтические композиции, адаптированные для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреевых препаратов.

Фармацевтические композиции, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают данный препарат изотоничным крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Композиции могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, которое требует только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением. Инъекционные растворы и суспензии, приготовленные для немедленного приема, могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, композиции могут включать другие агенты, традиционные в данной области, имеющие отношение к типу рассматриваемого препарата, например агенты, подходящие для перорального введения, могут включать корригенты.

В вышеописанных способах лечения и применения соединения по изобретению можно использовать само по себе, в комбинации с одним или более чем одним другим соединением по изобретению, или в комбинации с другими терапевтическими методами или агентами. В частности, в способах лечения состояния, облегчаемого посредством ингибирования по меньшей мере одной киназы семейства Raf, и в способах лечения новообразований, поддающихся лечению, предусматривается комбинация с другими химиотерапевтическими, биологическими, гормональными агентами, антителами и агентами поддерживающей терапии, а также комбинация с хирургической терапией и с лучевой терапией. Агенты поддерживающей терапии включают анальгетики, противорвотные средства и агенты, используемые для лечения побочных гематологических эффектов, таких как нейтропения. Анальгетики хорошо известны из уровня техники. Противорвотные средства включают, без ограничения ими, антагонисты 5HT<sub>3</sub>, такие как ондансетрон, гранисетрон, доласетрон, палонсетрон и т.п.; прохлорперазин; метаклопромид; дифенгидрамин; прометазин; дексаметазон; лоразепам; галоперидол; дронабинол; оланзапин; и антагонисты нейрокинина-1, такие как апрепитант, фозапрепитант и казопитант, вводимые по одиночке или в различных комбинациях.

Термин "химиотерапевтический" при использовании в данном описании изобретения относится к любому химическому агенту, оказывающему терапевтический эффект на субъекта, которому его вводят. "Химиотерапевтические" агенты включают, без ограничения ими, антинеопластические агенты. Термин "антинеопластические агенты" при использовании в данном описании включает как цитотоксические, так и цитостатические агенты, включая биологические, иммунологические и вакцинные терапии. Комбинированные терапии согласно настоящему изобретению, таким образом, включают введение по меньшей мере одного соединения по изобретению и применение по меньшей мере одного другого способа лечения. В одном воплощении комбинированные терапии согласно настоящему изобретению включают введение по меньшей мере одного соединения по изобретению и применение хирургической терапии. В одном воплощении комбинированные терапии согласно настоящему изобретению включают введение по меньшей мере одного соединения по изобретению и применение радиотерапии. В одном воплощении комбинированные терапии согласно настоящему изобретению включают введение по меньшей мере одного соединения по изобретению и по меньшей мере одного агента поддерживающей терапии (например, по меньшей мере одного противорвотного агента). В одном воплощении комбинированные терапии согласно настоящему изобретению включают введение по меньшей мере одного соединения по изобретению и по меньшей мере одного другого химиотерапевтического агента. В одном конкретном воплощении настоящего изобретения включает введение по меньшей мере одного соединения по изобретению и по меньшей мере одного антинеопластического агента.

В качестве дополнительного аспекта согласно настоящему изобретению предложены способы ле-

чения и применения, как описано выше, которые включают введение соединения по изобретению вместе по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом. В одном конкретном воплощении данный химиотерапевтический агент представляет собой антинеопластический агент. В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, как описано выше, дополнительно содержащая по меньшей мере один другой химиотерапевтический агент, более конкретно данный химиотерапевтический агент представляет собой антинеопластический агент. Согласно изобретению также предложены способы лечения и применения, как описано выше, которые включают введение соединения по изобретению вместе по меньшей мере с одним агентом вспомогательной терапии (например, противорвотным агентом).

Соединения по изобретению и по меньшей мере одна дополнительная антинеопластическая или поддерживающая терапия могут использоваться в комбинации сопутствующим образом или последовательно в любой терапевтически целесообразной комбинации. Введение соединения по изобретению с одним или более антинеопластических агентов может быть осуществлено в комбинации в соответствии с изобретением путем введения одновременно в одной стандартной фармацевтической композиции, включающей оба или все соединения, либо в виде двух или более фармацевтических композиций, каждая из которых включает одно или более соединений. Компоненты комбинации могут быть введены раздельно последовательным образом, когда один активный ингредиент вводят первым, а другой(ие) вторым(и) и наоборот. Такое последовательное введение может быть близким по времени или разнесенным во времени.

Когда соединение по изобретению используют в комбинации с антинепластическим агентом и/или агентом поддерживающей терапии, доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда соединение используется одно. Соответствующие дозы очевидны специалистам в данной области. Соответствующую дозу соединения(й) по изобретению и другого(их) терапевтически активного(ых) агента(ов) и относительное время их введения выбирают так, чтобы достичь желательного комбинированного терапевтического эффекта, и они находятся в рамках компетенции и на усмотрении лечащего врача.

Обычно любой химиотерапевтический агент, который обладает активностью против чувствительного новообразования, которое лечат, можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению при условии, что конкретный агент клинически совместим с терапией, использующей соединение по изобретению. Типичные антинеопластический агенты, полезные в настоящем изобретении, включают, без ограничения ими алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, противомитотические агенты, ингибиторы топоизомеразы I и II, гормоны и аналоги гормонов; ретиноиды; ингибиторы путей передачи сигнала, включая ингибиторы клеточного роста или функции факторов роста, ингибиторы ангиогенеза, и ингибиторы серин/треониновой или другой киназы; ингибиторы циклинзависимой киназы; антисмысловые терапии и иммунотерапевтические агенты, включая моноклональные антитела, вакцины или другие биологические агенты.

Алкилирующие агенты представляют собой нефазоспецифичные антинеопластические агенты и сильные электрофилы. Обычно алкилирующие агенты образуют ковалентные связи посредством алкилирования с ДНК через нуклеофильные группировки молекулы ДНК, такие как фосфатные, amino и гидроксильные группы. Такое алкилирование нарушает функцию нуклеиновой кислоты, приводя к гибели клетки. Алкилирующие агенты могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению в вышеописанных композициях и способах. Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничения ими, азотистые иприты, такие как циклофосфамиды, темозоламид, мелфалан и хлорамбуцил; оксазафосфорин; алкилсульфонаты, такие как бусульфид; нитрозомочевины, такие как кармустин; триазены, такие как дакарбазин; и координационные комплексы платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин.

Антиметаболические антинеопластические агенты представляют собой фазоспецифические антинеопластические агенты, которые действуют на фазу S (синтез ДНК) клеточного цикла путем ингибирования синтеза ДНК или ингибируя синтез пуриновых или пиримидиновых оснований и, таким образом, ограничивая синтез ДНК. Соответственно S-фаза не протекает, и следует гибель клетки. Антиметаболические антинеопластические агенты могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению в вышеописанных композициях и способах. Примеры антиметаболических антинеопластических агентов включают, без ограничения ими, аналоги пуринов и пиримидинов и антифолатные соединения; более конкретно гидроксимочевину, цитозин, арабинозид, ралитрексед, тегафур, фторурацил (например, 5FU), метотрексат, цитарабин, меркаптопурин и тиогуанин.

Противоопухолевые антибиотические агенты представляют собой нефазоспецифичные агенты, которые связываются или встраиваются в ДНК. Обычно такое действие нарушает обычную функцию нуклеиновых кислот, приводя к гибели клетки. Противоопухолевые антибиотики могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению в вышеописанных композициях и способах. Примеры антибиотических противоопухолевых агентов включают, без ограничения ими, актиномицины, такие как дактиномицин, антрациклины, такие как даунорубин, доксорубин; идарубин, эпирубин и митоксантрон; митомидин С и блеомицины.

Агенты против микротрубочек или антимитотические агенты представляют собой фазоспецифичные агенты, активные против микротрубочек опухолевых клеток на протяжении фазы М или фазы мито-

за клеточного цикла. Антимитотические агенты могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению в вышеописанных композициях и способах. Примеры антимитотических агентов включают, без ограничения ими, дитерпеноиды, алкалоиды барвинка, ингибиторы polo-подобной киназы (Plk) и СепРЕ ингибиторы. Примеры дитерпеноидов включают, без ограничения ими, паклитаксел и его аналог доцетаксел. Примеры алкалоидов барвинка включают, без ограничения ими, винбластин, винкристин, виндесин и винорелбин. Plk ингибиторы дополнительно обсуждаются ниже.

Ингибиторы топоизомеразы включают ингибиторы топоизомеразы II и ингибиторы топоизомеразы I. Ингибиторы топоизомеразы II, такие как эпиподофиллотоксины, представляют собой антинеопластические агенты, происходящие из растения мандрагора, которые обычно воздействуют на клетки в фазах S и G<sub>2</sub> клеточного цикла путем образования трехкомпонентного комплекса с топоизомеразой II и ДНК, что вызывает разрывы нити ДНК. Разрывы нити накапливаются, и следует гибель клетки. Примеры эпиподофиллотоксинов включают, без ограничения ими, этопозид и тенипозид. Камптотецины, включающие камптотецин и производные камптотецина, имеются в наличии или находятся в разработке в качестве ингибиторов топоизомеразы I. Примеры камптотецинов включают, без ограничения ими, амсакрин, иринотекан, топотекан и различные оптические формы 7-(4-метилпиперазинометил)-10,11-этилендиокси-20-камптотецина. Ингибиторы топоизомеразы могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению в вышеописанных композициях и способах.

Гормоны и гормональные аналоги являются полезными соединениями для лечения раковых заболеваний, при которых существует связь между гормоном(ами) и ростом и/или отсутствием роста раковой опухоли. Противоопухолевые гормоны и гормональные аналоги могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению в вышеописанных композициях и способах. Примеры гормонов и гормональных аналогов, считающихся полезными в лечении новообразований, включают, без ограничения ими, антиэстрогены, такие как тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, йодоксифен и дролоксифен; антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, ципротерона ацетат; адренокортикостероиды, такие как преднизон и преднизолон; аминоклутетимид и другие ингибиторы ароматазы, такие как анастрозол, летразол, воразол и экземестан; прогестрины, такие как мегестрола ацетат; ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, такие как финастерид и дутастерид; и гонадотропинвысвобождающие гормоны (GnRH) и их аналоги, такие как агонисты и антагонисты гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LHRH), такие как гoserелин луприлид, лейпрорелин и бусерелин.

Ретиноид(ы) представляют собой соединения, которые связывают и активируют по меньшей мере один рецептор ретиноевой кислоты, выбранный из RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  и RAR $\gamma$ , и/или соединения, которые связывают и активируют по меньшей мере один из RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  и RAR $\gamma$ , а также по меньшей мере один ретиновый рецептор X (RXR), включая RXR $\alpha$ , RXR $\beta$  и RXR $\gamma$ . Ретиноиды для применения в настоящем изобретении обычно обладают аффинностью в отношении RAR, и в частности в отношении RAR $\alpha$  и/или RAR $\beta$ . Однако некоторые синтетические ретиноиды, такие как 9-цис-ретиноевая кислота, также обладают аффинностью в отношении как RAR, так и RXR. В одном из воплощений ретиноид обладает аффинностью в отношении RAR $\alpha$  (и RAR $\alpha$  агониста).

Примеры конкретных ретиноидов, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению, включают следующее: ретиноевая кислота; all-транс-ретиноевая кислота (ATRA, также известная как "третиноин"); тамибаротен (Am80); 9-цис-ретиноевая кислота ((2E,4E,6Z,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-енил)нона-2,4,6,8-тетраеновая кислота) (также известная как 9-цис-третиноин) (доступна от Sigma); изотретиноин ((2Z,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметил-1-циклогексенил)иона-2,4,6,8-тетраеновая кислота) (также известная как "13-цис-ретиноевая кислота") (Accutane®); Am580 (4-(5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафтамидо)бензойная кислота), см. M. Gianni, Blood 1996 87 (4): 1520-1531; TTNPB (4-[E-2-(5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталинил)-1-пропенил]бензойная кислота) (также известная как "Ro 13-7410"), см. M.F. Voehm et al. J. Med. Chem. 1994 37:2930 и R.P. Bissonnette et al., Mol. Cell. Biol. 1995 15:5576 и BMS753 (4-[[2,3-дигидро-1,1,3,3-тетраметил-2-оксо-1H-инден-5-ил]карбонил]амино]бензойная кислота), см. USPN 6184256. Другие RAR $\alpha$  агонисты, известные в данной области, также могут быть использованы в настоящем изобретении.

Ингибиторы пути передачи сигнала представляют собой те ингибиторы, которые блокируют или ингибируют химический процесс, который вызывает внутриклеточное изменение. При использовании здесь такие изменения представляют собой, без ограничения ими, пролиферацию клетки, дифференциацию или выживание. Ингибиторы пути передачи сигнала, полезные в настоящем изобретении, включают, без ограничения ими, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, нерцепторных тирозинкиназ, блокаторы SH2/SH3 доменов, ингибиторы серин/треониновых киназ, фосфатидил-инозит-3 киназ, миоинозитной передачи сигналов и онкогенов Ras. Ингибиторы пути передачи сигнала могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению в вышеописанных композициях и способах.

Некоторые протеин-тирозинкиназы катализируют фосфорилирование специфических тирозиновых остатков в различных белках, вовлеченных в регуляцию клеточного роста. Такие протеин-тирозинкиназы можно грубо классифицировать как рецепторные или нерцепторные киназы.

Ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, которые могут быть скомбинированы с соединениями по изобретению, включают в себя те ингибиторы, которые вовлечены в регуляцию роста клетки и иногда называются "рецепторами факторов роста". Примеры ингибиторов рецепторов фактора роста включают, без ограничения ими, ингибиторы следующего: рецепторов инсулиновых факторов роста (IGF-1R, IR и IRR); семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB2, и ErbB4); рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFRs), рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFRs), тирозинкиназы с иммуноглобулинподобным и гомологичным эпидермальному фактору роста доменами (TIE-2), макрофагального колониестимулирующего фактора (c-fms), c-набор, c-met, рецепторов фибробластного фактора роста (FGFRs), рецепторов гепатоцитарного фактора роста (HGFRs), Trk рецепторов (TrkA, TrkB, и TrkC), эфриновых (Eph) рецепторов и RET протоонкогена.

Некоторые ингибиторы рецепторов фактора роста в настоящее время разрабатываются и включают антагонисты лигандов, антитела, ингибиторы тирозинкиназ, антисмысловые олигонуклеотиды и аптамеры. Любые из этих ингибиторов рецепторов фактора роста можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению в любой из композиций и в любых способах/применениях, описанных здесь. Трастузумаб (Herceptin®) является примером анти-erbB2 антительного ингибитора функции фактора роста. Одним примером анти-erbB1 антительного ингибитора функции фактора роста является цетуксимаб (Erbix™, C225). Одним примером моноклонального антитела, направленного против VEGF, является бевацизумаб (AVASTIN®). Примеры небольших молекул ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста включают, без ограничения ими, лапатиниб (Tykerb™) и эрлотиниб (TARCEVA®). Иматиниб (GLEEVEC®) является примером ингибитора PDGFR. Примеры VEGFR ингибиторов включают пазопаниб, ZD6474, AZD2171, PTK787, сунитиниб и сорафениб.

В одном из воплощений изобретения раскрыты способы лечения любых из числа различных перечисленных выше состояний, включающие введение соединения по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR или ErbB. В одном конкретном воплощении способы по настоящему изобретению включают введение соединения по изобретению в комбинации с лапатинибом. В одном конкретном воплощении способы по настоящему изобретению включают введение соединения по изобретению в комбинации с трастузумабом. В одном конкретном воплощении способы по настоящему изобретению включают введение соединения по изобретению в комбинации с эрлотинибом. В одном конкретном воплощении способы по настоящему изобретению включают введение соединения по изобретению в комбинации с гефитинибом.

В другом воплощении настоящего изобретения раскрыты способы лечения любых из числа различных перечисленных выше состояний, включающие введение соединения по изобретению в комбинации с ингибитором VEGFR. В одном конкретном воплощении способы по настоящему изобретению включают введение соединения по изобретению в комбинации с пазопанибом.

Тирозинкиназы, которые не являются трансмембранными рецепторными киназами фактора роста, называются нерцепторными или внутриклеточными тирозинкиназами. Ингибиторы нерцепторных тирозинкиназ иногда упоминаются как "антиметастатические агенты" и полезны в настоящем изобретении. Мишени или возможные мишени антиметастатических агентов, включают, без ограничения ими, c-Src, Lck, Fyn, Yes, Jak, Abl киназу (c-Abl и Vcr-Abl), FAK (киназу фокальной адгезии) и тирозинкиназу Брутона (BTK). Нерцепторные киназы и агенты, которые ингибируют функцию нерцепторных тирозинкиназ, описаны в Sinha, S. and Corney, S.J., (1999) *J. Hematother. Stem. Cell. Res.* 8:465-80; и Bolen, J.B. and Brugge, J.S., (1997) *Annu. Rev. Immunol.* 15:371-404.

Блокаторами SH2/SH3 домена являются агенты, которые нарушают связывание SH2 или SH3 домена у ряда ферментов или адапторных белков, включая, но без ограничения ими, PI3-K p85 субъединицу, киназы Src семейства, адапторные молекулы (Shc, Crk, Nck, Grb2) и Ras-GAP. Примеры Src-ингибиторов включают, без ограничения ими, дасатиниб и BMS-354825 (*J. Med. Chem* (2004) 47:6658-6661).

Ингибиторы серин/треониновых киназ также могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению в любых из описанных выше композиций и способов. Примеры ингибиторов серин/треониновых киназ, которые также могут быть использованы в комбинации с соединением по настоящему изобретению, включают, без ограничения ими, ингибиторы polo-подобной киназы (Plk семейства, например Plk1, Plk2, и Plk3), которые играют критическую роль в регулировании процессов клеточного цикла, включая вход в митоз и выход из него; блокаторы MAP-киназного каскада, которые включают ингибиторы Ras/Raf-киназы, митоген- или внеклеточно регулируемые киназы (MEK), и внеклеточно регулируемые киназы (ERK); ингибиторы киназы Аурога (включая ингибиторы Аурога А и Аурога В); блокаторы членов семейства протеинкиназы С (PKC), включая ингибиторы субтипов PKC ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\mu$ ,  $\lambda$ ,  $\iota$ ,  $\zeta$ ); ингибиторы семейства к-В (Ikb) киназы (IKK- $\alpha$ , IKK- $\beta$ ); ингибиторы семейства PKB/Akt киназы; и ингибиторы TGF- $\beta$ -рецепторных киназ. Примеры Plk ингибиторов описаны в публикации PCT WO 04/014899 и WO 07/03036. Другие примеры ингибиторов серин/треониновых киназ известны из уровня техники. В другом воплощении в настоящем изобретении раскрыты способы лечения любых из числа различных перечисленных выше состояний, включающие введение соединения по изобретению в комбинации с Plk ингибитором. В одном конкретном воплощении способы по настоящему

изобретению включают введение соединения по изобретению в комбинации с 5-{6-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-бензимидазол-1-ил}-3-{(1R)-1-[2-(трифторметил)фенил]этокси}тиофен-2-карбоксамидом.

Урокиназа, также упоминаемая как активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), представляет собой сериновую протеазу. Активация плазмينا сериновых протеаз запускает протеолитический каскад, который вовлечен в тромболизис и деградацию клеточного матрикса. Повышенная экспрессия урокиназы и некоторых других компонентов системы активации плазминогена коррелируют со злокачественным характером опухолей, включая некоторые аспекты биологии рака, такие как клеточная адгезия, миграция, а также клеточные митотические пути. Ингибиторы экспрессии урокиназы можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению в композициях и способах, описанных выше.

Ингибиторы онкогена Ras также могут быть полезны в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Такие ингибиторы включают, без ограничения ими, ингибиторы фарнезилтрансферазы, геранил-геранилтрансферазы и СААХ-протеиназ, а также антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и иммунотерапию. Было показано, что такие ингибиторы блокируют активацию Ras в клетках, содержащих мутант Ras, действуя, таким образом, как антипролиферативные агенты.

Ингибиторы киназы, вовлеченные в IGF-1R ось передачи сигнала, также могут быть полезны в комбинации с соединениями по изобретению. Такие ингибиторы включают, без ограничения ими, ингибиторы JNK1/2/3, PI3K, АКТ и MEK и ингибиторы 14.3.3 передачи сигнала. Примеры АКТ ингибиторов описаны в публикации РСТ № WO 2007/058850, опубликованной 24 мая 2007 г., которая соответствует публикации РСТ № РСТ/US 2006/043513, поданной 9 ноября 2006 г. Одним конкретным описанным там АКТ ингибитором является 4-(2-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-1-этил-7-[(3S)-3-пиперидинилметил]окси)-1H-имидазо[4,5-c]пиримидин-4-ил)-2-метил-3-бутин-2-ол.

Ингибиторы передачи сигнала клеточного цикла, включающие ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK), также полезны в комбинации с соединениями по изобретению в композициях и способах, описанных выше. Примеры циклинзависимых киназ, включающие CDK2, CDK4 и CDK6, и ингибиторы для них описаны, например, в Rosania G.R., et al., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10:215-230.

Ингибиторы ангиогенеза, представляющие собой рецепторные киназы, также могут найти применение в настоящем изобретении. Ингибиторы ангиогенеза, связанные с VEGFR и TIE-2, обсуждаются выше в отношении к ингибиторам передачи сигнала (оба являются рецепторными тирозинкиназами). Другие ингибиторы можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению. Например, анти-VEGF антитела, которые не распознают VEGFR (рецепторную тирозинкиназу), но связаны с лигандом; небольшие молекулы ингибиторов интегрин ( $\alpha_v \beta_3$ ), которые ингибируют ангиогенез; эндостатин и ангиостатин (не-RTK), также могут оказаться полезными в комбинации с соединениями по изобретению. Одним примером анти-VEGF антитела является бевацизумаб (AVASTIN®).

Ингибиторы членов семейства фосфатидил-инозит-3-ОН-киназ, включающие блокаторы PI3-киназы, АТМ, ДНК-РК и K<sub>v</sub>, также могут быть полезны в комбинации с настоящим изобретением.

Также возможное применение в комбинации с соединениями по изобретению могут найти ингибиторы миоинозитной передачи сигнала, такие как блокаторы фосфолипазы C и аналоги миоинозита.

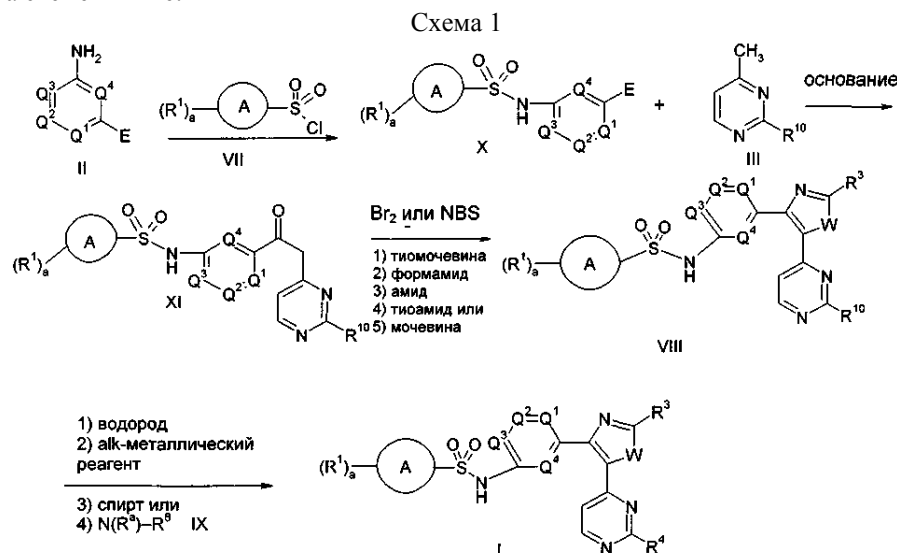
siРНК, РНКi, блокированные полинуклеотиды нуклеиновых кислот и антисмысловые терапии также могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению. Примеры таких антисмысловых терапий включают относящиеся к мишеням, описанным выше, таким как ISIS 2503, и геннотерапевтические подходы, такие как использование тимидинкиназы или цитозиндезаминазы. Агенты, используемые в иммунотерапевтических схемах, также могут быть полезны в комбинации с соединениями по изобретению. Иммунотерапевтические схемы включают ex-vivo и in-vivo подходы для увеличения иммуногенности клеток опухоли пациента, такие как трансфекция цитокинами (IL-2, IL-4, GMCSF и MCSF), подходы с увеличением Т-клеточной активности, подходы с трансфицированными иммунными клетками и подходы с антиидиотипическими антителами. Другая потенциально полезная иммунотерапевтическая схема представляет собой моноклональные антитела с рецепторами Fc дикого типа, которая может вызвать иммунный ответ у хозяина (например, IGF-1R моноклональные антитела).

Агенты, используемые в проапоптических схемах (например, Bcl-2 антисмысловые олигонуклеотиды), также можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению. Члены Bcl-2 семейства белков блокируют апоптоз. Положительная регуляция Bcl-2, следовательно, связана с химиорезистентностью. Исследования показали, что эпидермальный фактор роста (EGF) стимулирует антиапоптических членов Bcl-2 семейства (т.е. mcl-1). Следовательно, стратегии, предназначенные негативно регулировать экспрессию Bcl-2 в опухолях, показали клиническую полезность и находятся сейчас в фазе II/III испытаний, а именно Genta's G3139 bcl-2 антисмысловой олигонуклеотид. Такие проапоптические стратегии с использованием стратегии антисмыслового олигонуклеотида для Bcl-2 обсуждаются в Water, J.S., et al., J. Clin. Oncol. (2000) 18:1812-1823; и Kitada, S., et al., Antisense Res. Dev. (1994) 4:71-79.

Соединения по изобретению могут быть получены с помощью описанных ниже способов. Во всех схемах, описанных ниже, следует понимать, что, где это необходимо, можно использовать защитные группы в соответствии с общими принципами, известными специалистам в данной области техники, на-

пример, см., Green, T.W. and Wuts, P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons. Выбор конкретной защитной группы и методы введения и удаления защитной группы находятся в компетенции специалиста в данной области. Эти группы могут быть удалены на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, известных специалистам. Выбор способов, а также условий реакций и порядка их выполнения должен быть согласован с получением соединений по изобретению.

Соединения по изобретению могут быть удобным образом получены посредством методов, представленных на схеме 1 ниже.



где  $R^{10}$  представляет собой галоген (предпочтительно хлор) или тиометил;

E представляет собой подходящий эфир карбоновой кислоты или эквивалент эфира карбоновой кислоты, в частности метиловый эфир, этиловый эфир, или амид Вейнраба (Weinreb's);

$R^a$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

alk представляет собой  $C_{1-8}$ алкил или  $C_{2-8}$ алкенил и

все другие переменные являются такими, как определено выше.

На этой и последующих реакционных схемах NBS представляет собой N-бромсукцинимид.

Способ получения соединений по изобретению согласно схеме 1 (все формулы и все переменные были определены выше) включает следующие стадии:

а) взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (VII) с получением соединения формулы (X);

б) конденсирование соединения формулы (X) с замещенным пиримидином формулы (III) с получением соединения формулы (XI);

с) взаимодействие соединения формулы (XI) с подходящим бромлирующим агентом с последующим взаимодействием с одним из следующего:

1) тиомочевина,

2) формамид,

3) амид,

4) тиаамид или

5) мочевины;

с получением соединения формулы (VIII);

д) взаимодействие соединения формулы (VIII) с одним из следующего:

1) молекулярный водород,

2) алкилметаллический реагент или алкенилметаллический реагент,

3) спирт или

4) соединение формулы (IX):  $N(R^a)-R^8$ , где  $R^a$  представляет собой H или  $CH_3$ ,

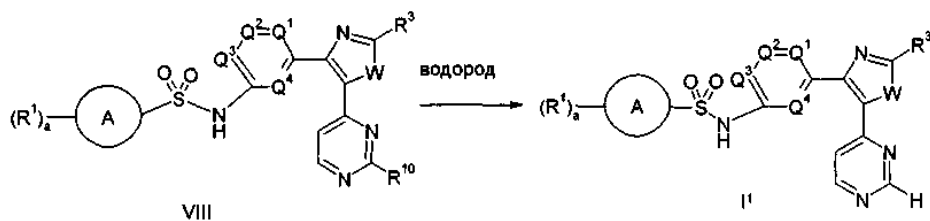
с получением соединения формулы (I);

е) возможно превращение соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль; и

ф) возможно превращение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в другое соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Порядок вышеуказанных стадий не является критичным для способов по настоящему изобретению, и способ может быть осуществлен с использованием любого подходящего порядка стадий.

Соединения формулы (I), где  $R^4$  представляет собой H, могут быть получены взаимодействием соединения формулы (VIII) с источником молекулярного водорода в присутствии катализатора на основе переходного металла



где все переменные являются такими, как определено выше.

Соответствующие условия для реакции восстановления очевидны для специалиста и включают в себя гидроксид палладия на углероде, палладий на углероде, сульфидированную платину на углероде или никель Рэнея с использованием формиата аммония или другого подходящего источника молекулярного водорода или, альтернативно, в атмосфере водорода. Реакция может быть осуществлена в инертном растворителе либо при атмосферном, либо при повышенном давлении. Реакция может быть осуществлена при температуре примерно от 25 до 80°C, предпочтительно 50-70°C. Приемлемые инертные растворители включают, без ограничения ими, этанол, метанол и этилацетат.

Соединения формулы (I), где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>2-8</sub>алкенил, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, R<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-Het или -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, могут быть получены взаимодействием соединения формулы (VIII) с алкил- или алкенилметаллическим реагентом, таким как соединения, имеющие формулу Alk<sub>n</sub>MX<sub>m</sub> или X<sub>m</sub>MR<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,

где Alk представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>2-8</sub>алкенил;

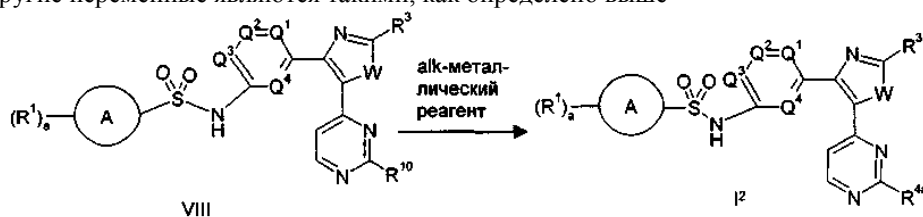
n равно 1, 2, 3 или 4;

M представляет собой переходный металл, такой как Zn, В или Sn;

X представляет собой галоген, в частности Cl или Br;

m равно 0, 1 или 2 и

все другие переменные являются такими, как определено выше



где R<sup>4a</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>2-8</sub>алкенил, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup> или R<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; и все другие переменные являются такими, как определено выше.

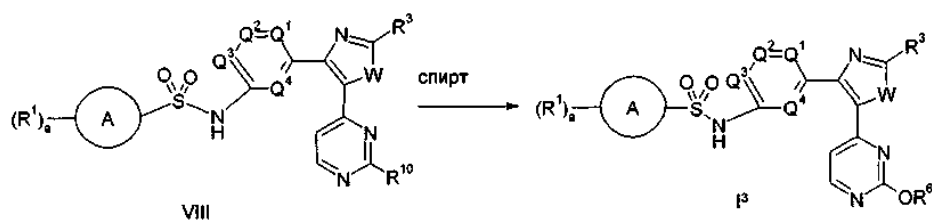
Конкретные примеры подходящих алкил- или алкенилметаллических реагентов включают, без ограничения ими, диалкилцинк, галогениды алкилцинка, алкилбораны, алкенилбораны, алкенилбораты и алкенилстанныны, которые либо имеются в продаже, либо могут быть получены специалистом в данной области традиционными методами.

В частности, реакцию осуществляют в присутствии источника палладия, возможно фосфинового лиганда и возможно основания в подходящем инертном растворителе. Примеры подходящих источников палладия включают, без ограничения ими, бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или ацетат(2'-ди-трет-бутилфосфино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II). Примеры подходящих фосфиновых лигандов включают, без ограничения ими, 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен и трифенилфосфин. Примеры подходящих оснований включают, без ограничения ими, ацетат калия, карбонат цезия, метоксид натрия и триэтиламин. Примеры подходящих инертных растворителей включают, без ограничения ими, THF, толуол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан либо изопропанол в случае алкенилборатов. Реакция может быть осуществлена при температуре примерно от 25 до 100°C.

Соединение формулы (I<sup>2</sup>), где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-8</sub>алкенил, может быть превращено в соединение формулы (I), где R<sup>4</sup> представляет собой -R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-Het или -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, посредством взаимодействия с соответствующим нуклеофилом. Например, соединение формулы (I), где R<sup>4</sup> представляет собой -R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> или -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, может быть получено взаимодействием соединения формулы (I<sup>2</sup>), где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-8</sub>алкенил, с тиолом или амином соответственно. Реакционные условия для таких превращений известны специалистам в данной области.

Соединения формулы (I), где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>6</sup>, получают посредством взаимодействия соединения формулы (VIII) с подходящим спиртом



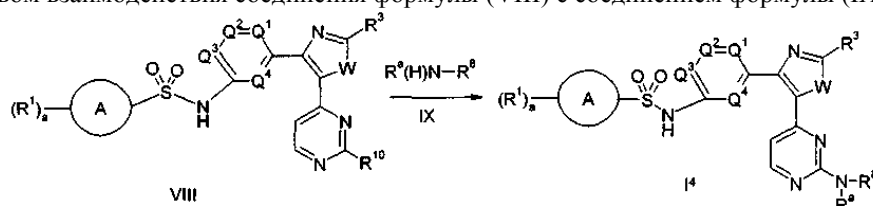


где все переменные являются такими, как определено выше.

Конкретные примеры подходящих спиртов включают, без ограничения ими, метанол, этанол, н-пропанол или н-бутанол. Реакция возможно может быть осуществлена в присутствии основания, такого как, без ограничения ими, карбонат цезия, метоксид натрия и триэтиламин.

Реакцию обычно осуществляют при температуре примерно 50-120°C, при атмосферном или повышенном давлении и возможно в микроволновом реакторе.

Соединения формулы (I), где R<sup>4</sup> представляет собой N(H)R<sup>8</sup> (т.е. соединения формулы (I<sup>4</sup>)), получают посредством взаимодействия соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX)



где R<sup>4</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub> и все другие переменные являются такими, как определено выше.

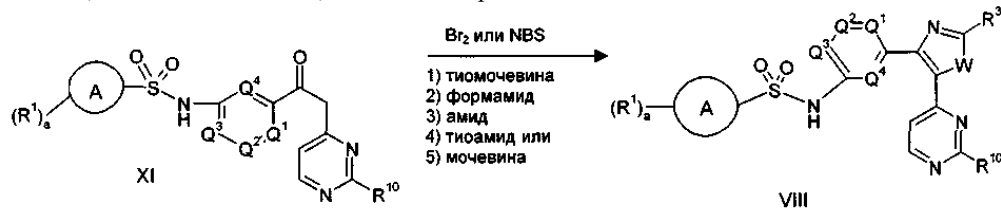
Для специалиста в данной области очевидно, что условия, необходимые для проведения вышеупомянутой реакции, будут варьировать в зависимости от определения R<sup>10</sup>. Когда R<sup>10</sup> представляет собой галоген (предпочтительно хлор), реакцию обычно осуществляют в растворителе или в его отсутствие. Подходящие растворители включают, без ограничения ими, изопропанол, метанол, 1,4-диоксан, этанол, диметилацетамид, трифторэтанол и N,N-диметилформамид. Реакцию обычно проводят при температуре от примерно 30 до примерно 120°C или, возможно, в микроволновом реакторе. В одном воплощении, где R<sup>4</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>, реакцию осуществляют с источником аммиака, например аммиаком в метаноле или предпочтительно гидроксидом аммония. Реакцию обычно проводят без добавления других растворителей и при температурах от примерно 60 до примерно 120°C, в герметично закрытом реакционном сосуде или, возможно, в микроволновом реакторе. Как это очевидно специалисту в области органической химии, может также оказаться желательным ввести соответствующие защитные группы перед осуществлением взаимодействия соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX). Например, в одном воплощении, где R<sup>4</sup> представляет собой группу, содержащую присоединенный первичный или вторичный амин, добавление предпочтительно осуществляют, когда присоединенный амин защищен в виде, например, его соответствующего трет-бутилкарбамата или трифторацетамида. Выбор, введение и удаление соответствующей защитной группы для подобных реакций известны из уровня техники. Соединения формулы (IX) имеются в продаже или могут быть синтезированы посредством способов, являющихся традиционными в данной области техники.

Когда R<sup>10</sup> представляет собой тиометил, этот тиометил может сначала быть превращен в более подходящую уходящую группу, например сульфоксид, сульфон или хлорид. Тиометил может быть превращен в сульфоксид или сульфон посредством окисления с помощью соответствующего окислителя, например оксона, периодата натрия или метахлорпероксибензойной кислоты, в соответствующем растворителе, например дихлорметане, метаноле или воде. Специалисту понятно, что эта операция дает в результате аналог соединения формулы (VIII), в котором R<sup>10</sup> представляет собой сульфоксид или сульфон. Окисленный продукт затем может быть подвергнут взаимодействию с соединением формулы (IX) с получением соединения формулы (I).

Эти реакции обычно осуществляют в подходящем растворителе, например 2-пропаноле, диметилацетамиде или диоксане, возможно с добавлением кислоты, например соляной кислоты, и при температуре 25-110°C, предпочтительно 70-90°C, либо в микроволновом реакторе при температуре 90-220°C, предпочтительно 160-190°C.

Альтернативно, пиримидинилсульфоксид или сульфон может быть превращен в соответствующий гидроксилпиримидин посредством взаимодействия с соответствующей водной кислотой, например соляной кислотой или уксусной кислотой, при температуре 25-110°C, предпочтительно 70-90°C. Гидроксилпиримидин может быть затем превращен в хлорид с помощью соответствующего хлорирующего реагента, например оксихлорида или тионилхлорида фосфора, возможно в растворителе, например дихлорметане, при температуре 25-120°C, предпочтительно 60-80°C. Специалисту понятно, что в результате этого процесса получают соединение формулы (VIII), где R<sup>10</sup> представляет собой хлор, которое может быть подвергнуто взаимодействию с соединением формулы (IX), как описано выше.

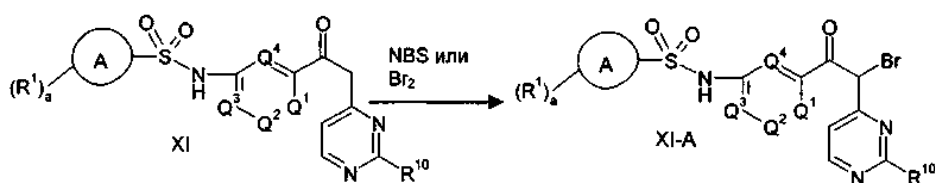
Соединения формулы (VIII) могут быть получены взаимодействием соединения формулы (XI) с подходящим бромлирующим реагентом, в частности бромом или NBS, с последующим взаимодействием с одним из следующего: (1) тиомочевина, (2) формамид, (3) амид, (4) тиаамид или (5) мочевины, в зависимости от того, тиазол или оксазол, и какой конкретный заместитель  $R^3$  являются желательными



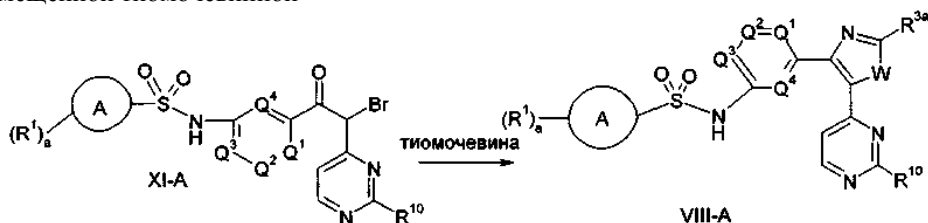
где все переменные являются такими, как определено выше.

На этой и последующих схемах ссылка на тиомочевину, формамид, амид, тиаамид или мочевины в связи с этим типом реакции относится к незамещенной тиомочевине, формамиду, амиду, тиаамиду или мочевины и их замещенным аналогам. В частности, тиомочевина, формамид, амид, тиаамид или мочевины могут быть замещены желательной группой  $R^3$ . Подходящим образом замещенные аналоги тиомочевины, формамида, амида, тиаамида или мочевины имеются в продаже или могут быть получены с помощью традиционных методов.

Когда желательным является аминотиазол (т.е. соединение формулы (VIII)), где W представляет собой S и  $R^3$  представляет собой  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  или Нет, взаимодействие может быть осуществлено посредством первоначального бромирования соединения формулы (XI) с помощью соответствующего бромлирующего реагента, например брома, в растворителе, таком как уксусная кислота или NBS



Реакцию обычно осуществляют в соответствующем растворителе, например дихлорметане, N,N-диметилформамиде или N,N-диметилацетамиде, и при температуре 25-50°C, в частности 25°C. Бромированный аналог (т.е. соединение формулы (XI-A)) затем подвергают взаимодействию с соответствующим образом замещенной тиомочевинной



где W представляет собой S,  $R^{3a}$  представляет собой  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  или Нет, и все другие переменные являются такими, как определено выше.

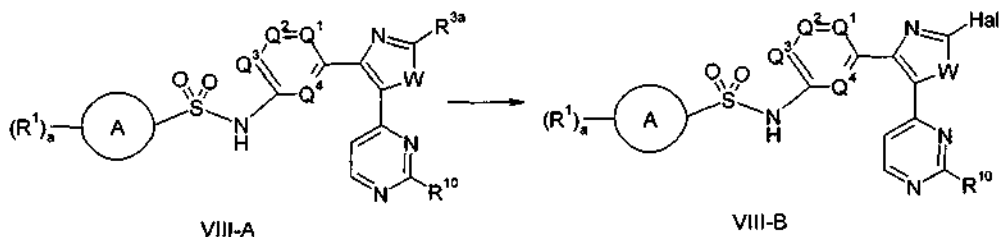
Реакцию обычно осуществляют в соответствующем растворителе, например N,N-диметилформамиде, N,N-диметилацетамиде, дихлорметане, тетрагидрофуране, диоксане или ацетонитриле, возможно в присутствии подходящего основания, например карбоната магния или бикарбоната натрия, и при температуре 25-90°C, в частности 25-50°C. Специалисту понятно, что тиомочевина может быть незамещенной, давая таким образом соединение формулы (VIII), где  $R^3$  представляет собой  $\text{NH}_2$ ; либо тиомочевина может нести один или более дополнительных заместителей на одном из атомов азота.

В этой и последующих реакциях соединение формулы (VIII), где  $R^3$  представляет собой аминогруппу (т.е.  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ), может быть дополнительно превращено в соответствующее соединение, где  $R^3$  не является амино (или замещенным амино), с помощью методик, описанных здесь, и методик, являющихся традиционными в данной области техники.

Например, аминотиазольное соединение формулы (VIII-A), где  $R^3$  представляет собой аминогруппу, может быть превращено в незамещенный тиазол (т.е. соединение формулы (VIII), где  $R^3$  представляет собой H) с помощью способов, известных специалистам в данной области. Например, тиазол может быть получен посредством взаимодействия аминотиазола с соответствующим реагентом, например трет-бутилнитритом, в соответствующем растворителе, например тетрагидрофуране, и при температуре 35-75°C, в частности 40-60°C.

Когда желательным является замещенный тиазол, аминотиазол формулы (VIII) может быть модифицирован в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Напри-

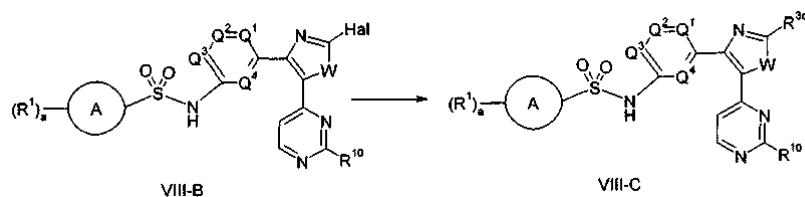
мер, аминотиазольное соединение формулы (VIII-A) может быть превращено в соединение формулы (VIII-B) посредством взаимодействия с реагентами, способными заменять аминогруппу на галогенид, предпочтительно бромид



где Hal представляет собой галоген, предпочтительно Br; и все другие переменные являются такими, как определено выше.

Превращение галогено-тиазола формулы (VIII-B) может быть осуществлено посредством взаимодействия, например, с трет-бутилнитритом и бромидом меди(II) в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или ацетонитрил, и при температуре от -10 до 50°C, предпочтительно от 0 до 25°C. Галогентиазол формулы (VIII-B) затем может быть подвергнут взаимодействию при различных условиях, известных специалистам, с получением различных тиазольных соединений формулы (VIII-C), где R<sup>3c</sup> может представлять собой разнообразные заместители в соответствии с определением R<sup>3</sup> при ссылке на соединения формулы (I).

Один пример такого взаимодействия сходен с методом J. Tsuji "Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis", Wiley, Chichester, UK, 1995, включающим взаимодействие галогентиазола формулы (VIII-B) с реагентом, способным претерпевать сочетание на основе палладия с получением соединения формулы (VIII-C), где R<sup>3c</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>2-8</sub>алкенил

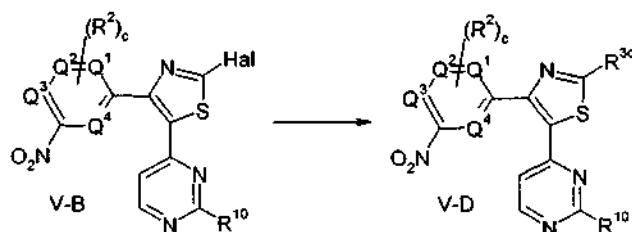


где Hal представляет собой галоген;

R<sup>3c</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил-ОН и все другие переменные являются такими, как определено выше.

Например, галогентиазол формулы (VIII-B) может быть подвергнут взаимодействию с бороновой кислотой, боронатным эфиром, алкилоловом, алкилцинкам или реагентом Гриньяра, в соответствующем растворителе, например тетрагидрофуране, диоксане или диметилформамиде, в присутствии катализатора, способного индуцировать такое превращение, в частности палладиевого катализатора, например палладийдихлорбистрифенилфосфина, и при температуре 25-150°C, предпочтительно 25-60°C. Специалисту понятно, что эти реакции сочетания часто требуют добавления подходящего основания, такого как водный карбонат натрия, карбонат цезия или триэтиламин, и/или добавления подходящего лиганда для палладия, например триалкилфосфина или триарилфосфина, например трифенилфосфина.

Другой пример такой реакции включает взаимодействие галогентиазола формулы (V-B) с реагентом, способным заменять бромид, например амином, таким как пиперидин, метиламин или метилпиперазин



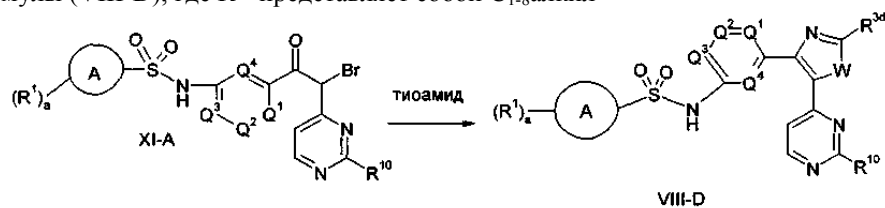
где Hal представляет собой галоген;

R<sup>3d</sup> представляет собой -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> и

все другие переменные являются такими, как определено выше.

В случае взаимодействия галогентиазола формулы (VIII-B) с амином или замещенным амином (например, диметиламином) реакцию обычно осуществляют посредством взаимодействия соединения формулы (V-B) с амином или замещенным амином, возможно, в подходящем растворителе, таком как 2-пропанол, диоксан или диметилформамид, при температуре от 25 до 150°C, предпочтительно 50-90°C, возможно, в присутствии подходящей кислоты, например соляной кислоты.

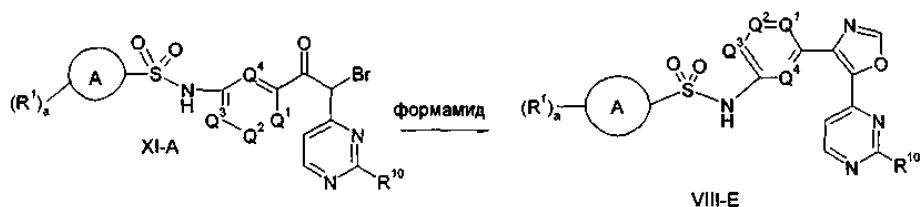
В соответствии с другим способом получения замещенного тиазола формулы (VIII) соединение формулы (XI-A) подвергают взаимодействию с тиаамидом, например тиаоацетамидом, с получением соединения формулы (VIII-D), где  $R^{3d}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил



где все переменные являются такими, как определено выше.

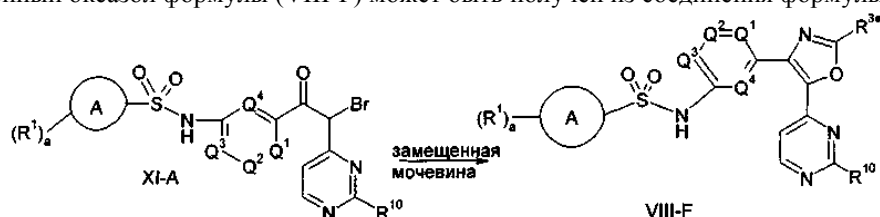
Замещенные алкилом тиаамиды для использования в этом способе имеются в продаже или могут быть получены с помощью традиционных методов. Обычно взаимодействие осуществляют в соответствующем растворителе, например дихлорметане, тетрагидрофуране, диметилформамиде, *N,N*-диметилацетамиде или ацетонитриле, в частности диметилформамиде или *N,N*-диметилацетамиде, возможно, в присутствии подходящего основания, например карбоната магния или бикарбоната натрия, и при температуре в диапазоне 35-100°C, предпочтительно 50-80°C.

В одном воплощении, где желательным является оксазол формулы (VIII), где  $R^3$  представляет собой H, реакция может быть осуществлена посредством взаимодействия соединения формулы (XI-A) с формамидом в присутствии кислоты, такой как серная кислота, и при температуре в диапазоне 60-150°C, предпочтительно 90-130°C



где все переменные являются такими, как определено выше.

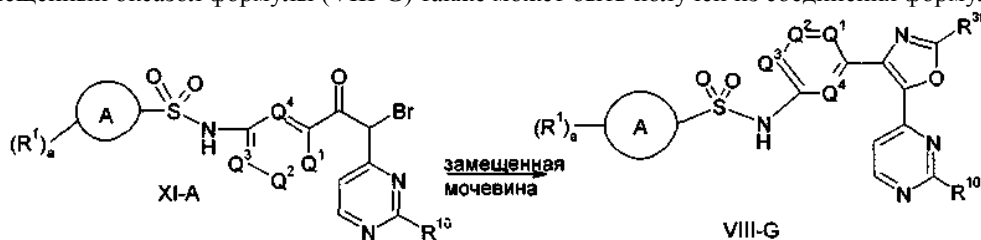
Замещенный оксазол формулы (VIII-F) может быть получен из соединения формулы (XI-A)



где  $R^{3c}$  представляет собой Het или  $-NR^6R^7$  и все другие переменные являются такими, как определено выше.

Реакция может быть осуществлена посредством взаимодействия соединения формулы (XI-A) с мочевиной или замещенной мочевиной в соответствующем растворителе, например *N,N*-диметилформамиде, *N,N*-диметилацетамиде, дихлорметане, тетрагидрофуране, диоксане или ацетонитриле, возможно, в присутствии подходящего основания, например карбоната магния или бикарбоната натрия, и при температуре в диапазоне 25-170°C, в частности 60-150°C, либо в микроволновом реакторе при температуре в диапазоне 100-190°C, в частности 120-160°C. Специалист представляет себе замещенные мочевины, которые могут быть использованы в вышеуказанном способе для получения соединений формулы (VIII-F), где  $R^{3c}$  является таким, как определено выше. Одним из примеров замещенных мочевины для использования в этом способе является 1-пирролидинкарбоксамид. Подходящие замещенные мочевины имеются в продаже или могут быть получены с помощью известных специалистам в данной области методов.

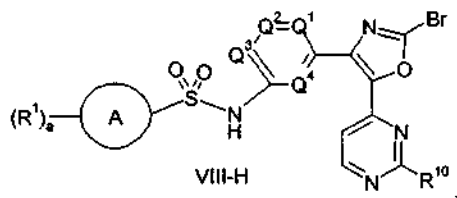
Замещенный оксазол формулы (VIII-G) также может быть получен из соединения формулы (XI-A)



где  $R^{3f}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил или галоген $C_{1-8}$ алкил и все другие переменные являются такими, как определено выше.

Обычно реакция может быть осуществлена посредством взаимодействия соединения формулы (XI-A) с амидом (т.е. соединением формулы  $R^{3f}-C(O)NH_2$ ), например ацетамидом, в соответствующем растворителе, например дихлорметане, тетрагидрофуране, диметилформамиде или ацетонитриле, в частности диметилформамиде, или без него, возможно, в присутствии подходящего основания, например карбоната магния или бикарбоната натрия, и при температуре в диапазоне 35-170°C, предпочтительно 60-150°C, либо в микроволновом реакторе при температуре в диапазоне 100-190°C, в частности 130-170°C. Подходящие амиды для использования в этой реакции очевидны для специалиста в данной области и либо имеются в продаже, либо могут быть получены с помощью традиционных методов.

Специалисту в данной области понятно, что бромзамещенный оксазол формулы (VIII-H)

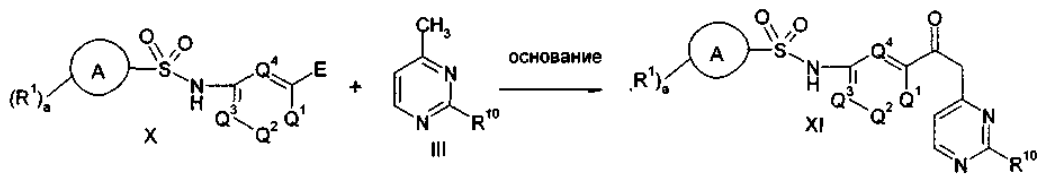


где все другие переменные являются такими, как определено выше;

также может быть получен посредством превращения оксазола формулы (VIII-F) (где  $R^3$  представляет собой амин или замещенную аминогруппу) с бром-аналогом, используя методы, известные специалистам в данной области, включая те, которые описаны выше.

Для специалиста в данной области очевидно, что некоторые из описанных выше взаимодействий могут быть несовместимы с соединениями формулы (VIII), в которых  $R^{10}$  представляет собой хлорид. В таких воплощениях вышеуказанные взаимодействия могут быть осуществлены, используя соединение формулы (XI), где  $R^{10}$  представляет собой тиометил, и последующего превращения тиометила в более подходящую уходящую группу, такую как сульфоксид, сульфон или хлорид, используя методы, традиционные в данной области, включая те, которые описаны выше.

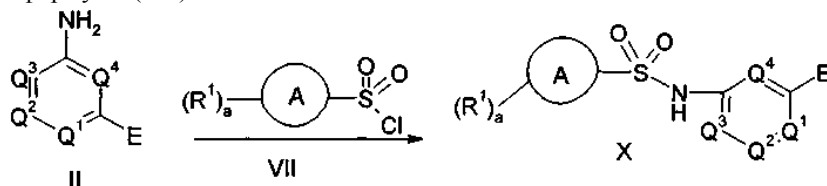
Соединение формулы (XI) может быть получено взаимодействием соединения формулы (X) с замещенным пиримидином формулы (III)



где все переменные являются такими, как определено выше.

Реакцию обычно осуществляют посредством взаимодействия соединения формулы (X) и соединения формулы (III) в присутствии подходящего основания, способного депротонировать соединение формулы (III), например гексаметилдисилазида лития (LiHMDS), гексаметилдисилазида натрия или диизопропиламида лития, в частности LiHMDS, в соответствующем растворителе, таком как THF, и при температуре от примерно -78 до примерно 25°C, в частности от примерно 0 до примерно 25°C.

Соединение формулы (X) может быть получено посредством взаимодействия соединения формулы (II) с соединением формулы (VII)



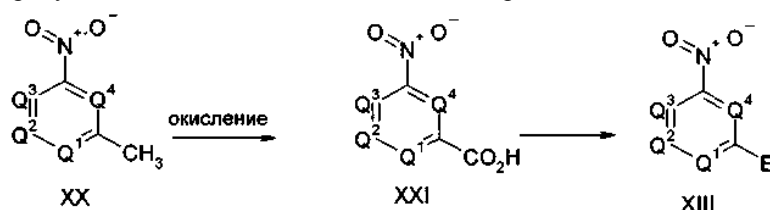
Это взаимодействие может быть осуществлено с использованием условий, обычных в данной области для таких реакций сочетания, включая использование растворителя, такого как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или дихлорметан, при комнатной температуре или с нагреванием до температуры от примерно 40°C до примерно 100°C. Для специалиста очевидно, что может быть желательным осуществлять это взаимодействие в присутствии подходящего основания, например пиридина или триэтиламина. Соединения формулы (VII) имеются в продаже либо могут быть синтезированы с помощью методов, традиционных в данной области.

Соединения формулы (II), где  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляют собой  $CH$ , имеются в продаже. Соединения формулы (II), где один из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой  $C-R^2$ , могут быть получены восстановлением соединения формулы (XIII). Соответствующие условия для реакции восстановления очевидны для специалиста в данной области и включают палладий на углеводе в атмосфере водорода, сульфидированную платину на углеводе в атмосфере водорода или порошок железа в уксусной кислоте. В одном из воплощений восстановление может быть осуществлено с использованием никеля Рэнея в атмо-

сфере водорода. Реакция может быть осуществлена в инертном растворителе либо при атмосферном, либо при повышенном давлении. Подходящие инертные растворители включают, без ограничения ими, этанол, метанол и этилацетат

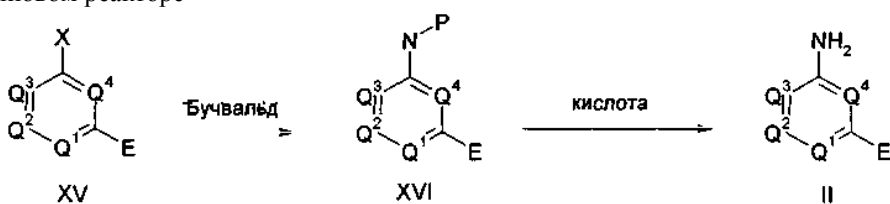


Соединения формулы (XIII) могут быть получены посредством окисления соединения формулы (XX), используя соответствующий окислитель, такой как, без ограничения ими, триоксид хрома или перманганат калия, с получением соединения формулы (XXI). В одном из воплощений взаимодействия осуществляют с триоксидом хрома в условиях повышенной кислотности, например в присутствии серной кислоты. Взаимодействие может быть осуществлено при температуре примерно от 80 до 100°C. Соединения формулы (XXI) затем могут быть превращены в соединения формулы (XIII) посредством этерификации кислотной функциональной группы в стандартных для такой трансформации условиях, в частности в метаноле, в присутствии каталитического количества серной кислоты



где все переменные являются такими, как определено выше.

Альтернативно, соединения формулы (II), где один из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой  $C-R^2$ , могут быть получены посредством взаимодействия соединения формулы (XV) с источником азота, таким как бензофенонимин или трет-бутилкарбамат, используя обычные в данной области условия для реакций кросс-сочетания Бучвальда (Buchwald). В частности, в присутствии источника палладия, возможно фосфинового лиганда и основания в подходящем инертном растворителе. Примеры подходящих источников палладия включают, без ограничения ими, трис(добензилиденацетон)дипалладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или ацетат(2'-ди-трет-бутилрфосфино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II). Примеры подходящих фосфиновых лигандов включают, без ограничения ими, 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен и трифенилфосфин. Примеры подходящих оснований включают, без ограничения ими, ацетат калия, карбонат цезия, метоксид натрия и триэтиламин. Примеры подходящих инертных растворителей включают, без ограничения ими, толуол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан. Взаимодействие может быть осуществлено при температуре от примерно 80 до 150°C, возможно, в микроволновом реакторе



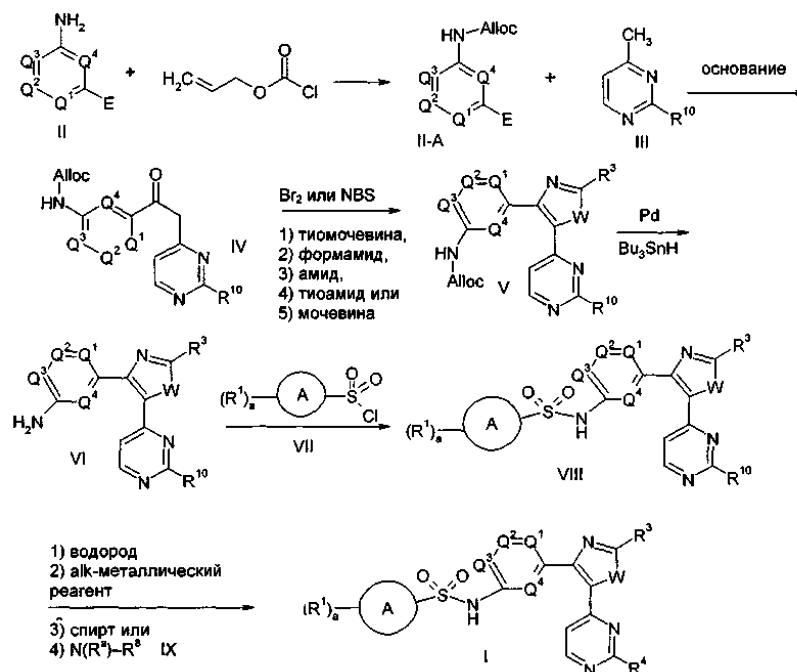
где X представляет собой галоген, в частности Br;

P представляет собой защищенный азот, в частности бензофенонимин или трет-бутилкарбамат; и все другие переменные являются такими, как определено выше.

Превращение соединения формулы (XVI) в соединения формулы (II) может быть осуществлено посредством взаимодействия с сильной кислотой в подходящем органическом растворителе с использованием обычных методов снятия защиты с помощью кислоты. Подходящие кислоты, используемые в таких превращениях, включают, без ограничения ею, соляную кислоту. Подходящие растворители для таких превращений включают, без ограничения ими, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан (см. Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; и Greene, T.W., Wuts, P.G.M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2<sup>nd</sup> Edition), J. Wiley and Sons, 1991).

Как уже указывалось выше, порядок вышеуказанных стадий не является критичным для реализации настоящего изобретения. В другом воплощении соединения по изобретению также могут быть получены в соответствии со схемой 2, которая демонстрирует альтернативный схеме 1 порядок стадий.

Схема 2



где R<sup>10</sup> представляет собой галоген (предпочтительно хлор) или тиометил;

E представляет собой подходящий эфир карбоновой кислоты или эвивалент такого эфира, в частности метиловый эфир, этиловый эфир или амид Вейнраба;

Alloc представляет собой аллилхлорформиат;

Bu<sub>3</sub>SnH представляет собой гидрид три-*n*-бутилолова и все другие переменные являются такими, как определено выше.

Способ согласно схеме 2 содержит следующие стадии:

а) введение защитной группы, такой как аллилхлорформиат, в соединение формулы (II) с получением соединения формулы (II-A);

б) конденсирование соединения формулы (II-A) с замещенным пиридиновым соединением формулы (III) с получением соединения формулы (IV);

в) взаимодействие соединения формулы (IV) с подходящим бромлирующим агентом из числа следующего:

- 1) тиомочевина,
- 2) формамид,
- 3) амид,
- 4) тиаамид или
- 5) мочевина;

с получением соединения формулы (V);

д) взаимодействие соединения формулы (V) в присутствии палладиевого катализатора с получением соединения формулы (VI);

е) взаимодействие соединения формулы (VI) с соединением формулы (VII) с получением соединения формулы (VIII);

ф) взаимодействие соединения формулы (VIII) с одним из следующего:

- 1) молекулярный водород,
- 2) алкилметаллический реагент или алкенилметаллический реагент,
- 3) спирт или
- 4) соединение формулы (IX),

с получением соединения формулы (I);

г) возможно превращение соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль; и

h) возможно превращение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в другое соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

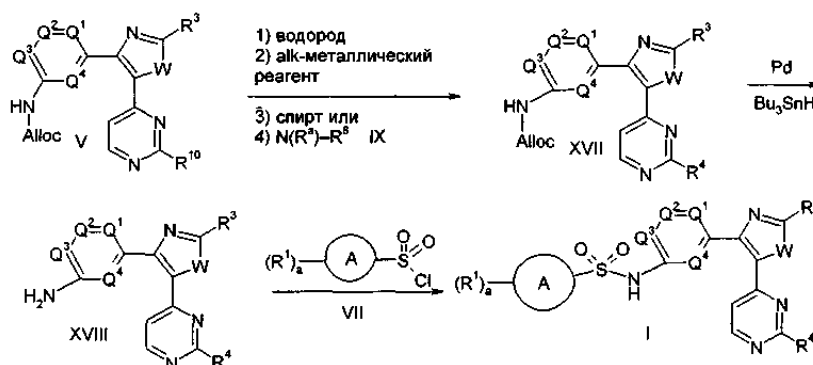
Введение и удаление Alloc-защитной группы может быть осуществлено традиционными методами. Например, соединение формулы (II) может быть подвергнуто взаимодействию с аллилхлорформиатом, используя обычные условия ацилирования, известные специалистам в данной области для введения карбаматных защитных групп. Удаление защитной группы может быть осуществлено посредством взаимодействия соединения формулы (V) с гидридом трибутилолова в присутствии Pd катализатора и слабой кислоты. В одном из воплощений дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) использовали с уксусной

кислотой. Могут быть использованы разнообразные растворители, включая, но не ограничиваясь ими, дихлорметан, толуол, диэтиловый эфир, ацетон и N,N-диметилформамид (см. Kocienski, P.J. *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; и Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protecting Groups in Organic Synthesis* (2<sup>nd</sup> Edition), J. Wiley and Sons, 1991).

Остальные реакционные стадии могут быть осуществлены в общем аналогично тому, как описано для аналогичных стадий на схеме 1.

В качестве дополнительного примера изменения порядка стадий соединения по изобретению также могут быть получены в соответствии со схемой 3.

Схема 3



где R<sup>10</sup> представляет собой галоген (предпочтительно хлор) или тиометил, и все другие переменные являются такими, как определено выше.

В общем способ получения соединений по изобретению в соответствии со схемой 3 (все формулы и все переменные были определены выше) содержит следующие стадии:

а) взаимодействие соединения формулы (V) с одним из следующего:

- 1) молекулярный водород,
- 2) алкил- или алкилметаллический реагент,
- 3) спирт или
- 4) соединение формулы (IX),

с получением соединения формулы (XVIII);

б) взаимодействие соединения формулы (XVII) в присутствии палладиевого катализатора с получением соединения формулы (XVIII);

с) взаимодействие соединения формулы (XVIII) с соединением формулы (VII) с получением соединения формулы (I);

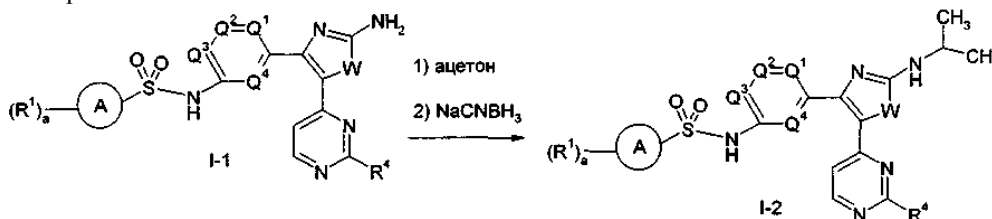
д) возможно превращение соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль и

е) возможно превращение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в другое соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Каждая из вышеперечисленных стадий может быть осуществлена с использованием методов, описанных выше для аналогичных реакций с другими исходными материалами.

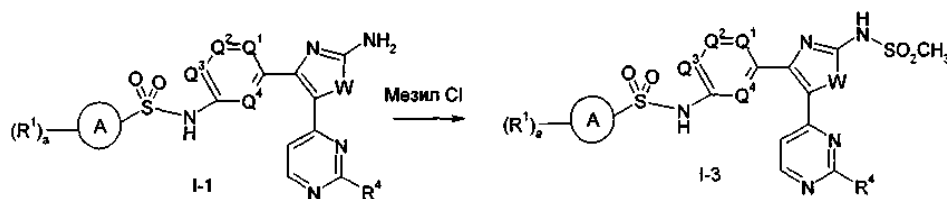
Специалисту в данной области понятно, что оптимальный выбор последовательности реакций, используемых для получения конкретного соединения по изобретению может зависеть от конкретного соединения по изобретению, которое является желательным, а также предпочтения и доступности исходных материалов.

Специалисту в данной области понятно, что соединение формулы (I) может быть превращено в другое соединение формулы (I) посредством известных в данной области методов. Например, соединения формулы (I) могут быть модифицированы с помощью обычных методов модификации и варьирования групп, определяемых переменной R<sup>3</sup>, и тем самым с получением разных соединений формулы (I). В частности, соединение формулы (I-1) (где R<sup>3</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>) может быть превращено в соединение формулы (I-2) посредством восстановительного аминирования амина с ацетоном и цианоборгидридом натрия



где все переменные являются такими, как определено выше. Соединение формулы (I-1) также может быть превращено в соединение формулы (I-3) посредством взаимодействия с мезилхлоридом





где все переменные являются такими, как определено выше.

На основании этого описания и содержащихся в нем примеров специалист в данной области легко может превратить соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в другое соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении также предложены соединения формулы (I), меченные радиоактивными изотопами, и биотинилированные соединения формулы (I), а также их варианты, связанные с твердой подложкой, т.е. соединение формулы (I), имеющее радиоактивную метку или связанный с ним биотин. Соединения формулы (I), меченные радиоактивной меткой, и биотинилированные соединения формулы (I) могут быть получены с помощью традиционных методов. Например, соединения формулы (I), меченные радиоактивной меткой, могут быть получены посредством взаимодействия соединения формулы (I) с газообразным тритием в присутствии соответствующего катализатора с получением соединения формулы (I), меченного радиоактивной меткой. В одном из воплощений соединения формулы (I) являются тритированными.

Соединения формулы (I), меченные радиоактивной меткой, и биотинилированные соединения формулы (I) пригодны для использования в анализах для идентификации соединений, которые ингибируют по меньшей мере одну киназу семейства Raf, для идентификации соединений для лечения состояния, которое может быть подвергнуто лечению ингибитором Raf, например для лечения новообразований, чувствительных к лечению ингибитором Raf. В настоящем изобретении также предложен способ идентификации таких соединений, включающий стадию специфического связывания соединения по изобретению, меченного радиоактивной меткой, и биотинилированного соединения по изобретению с целевым белком или клеточным гомогенатом. Более конкретно, подходящие способы анализа включают в себя анализы конкурентного связывания. Соединения по изобретению, меченные радиоактивными изотопами, и биотинилированные соединения по изобретению, а также их варианты, связанные с твердой подложкой, также могут быть использованы в анализах в соответствии со способами, традиционными в данной области.

Следующие примеры предназначены только для иллюстрации и никоим образом не служат для ограничения объема изобретения. Изобретение определено следующей далее формулой изобретения.

#### Примеры

При использовании здесь символы и условные обозначения, применяемые в этих способах, схемах и примерах, соответствуют используемым в современной научной литературе, например the Journal of the American Chemical Society или the Journal of Biological Chemistry. Стандартные однобуквенные или трехбуквенные сокращения в общем случае используются для обозначения аминокислотных остатков, которые, как предполагается, находятся в L-конфигурации, если не указано иное. Если не указано иное, все исходные вещества получали от торговых поставщиков и использовали без дополнительной очистки. Конкретно, следующие сокращения могут быть использованы в примерах и всем описании изобретения:

атм. (атмосфера);	хлорпероксибензойная кислота);
г (граммы);	DCC (дициклогексилкарбодиимид);
мг (миллиграммы);	DCE (дихлорэтан);
ч (час(ы));	DCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; дихлорметан);
мин (минут);	DIEA ( <i>N,N</i> -диизопропилэтиламин);
Гц (герцы);	DMA (диметилацетамид);
МГц (мегагерцы);	DMAP (4-диметиламинопиридин);
в/в (внутривенно);	DME (1,2-диметоксиэтан);
л (литры);	DMEM (модифицированная по Дульбекко среда Игла);
мл (миллилитры);	DMF ( <i>N,N</i> -диметилформамид);
мкл (микролитры);	DMSO (диметилсульфоксид);
М (молярный);	EDC (гидрохлорид этилкарбодиимида);
мМ (миллимолярный);	EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота);
моль (моли);	Et (этил; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
ммоль (миллимоли);	EtOH (этанол);
т. пл. (точка плавления);	EtOAc (этилацетат);
фунтов на кв. дюйм (фунтов на квадратный дюйм);	FBS (фетальная телячья сыворотка);
КТ (комнатная температура);	FМОС (9-флуоренил- метоксикарбонил);
ТСХ (тонкослойная хроматография);	HATU ( <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурия гексафторфосфат);
Т <sub>г</sub> (время удерживания);	HCl (соляная кислота);
ОФ (обращенная фаза);	HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1- пиперазинэтансульфоновая кислота);
H <sub>2</sub> (водород);	Hex (гексаны);
N <sub>2</sub> (азот)	HOAc (уксусная кислота);
Ac (ацетил);	ЖХВД (жидкостная хроматография
ACN (ацетонитрил);	
Ac <sub>2</sub> O (уксусный ангидрид);	
АТФ (аденозинтрифосфат);	
BOC ( <i>tert</i> -бутилоксикарбонил);	
BSA (бычий сывороточный альбумин);	
CHCl <sub>3</sub> (хлороформ);	
mCPBA ( <i>meta</i> -	

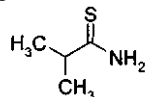
высокого давления);  
*i*-PrOH (изопропанол);  
 $K_2CO_3$  (карбонат калия);  
 KOH (гидроксид калия);  
 LiHMDS (гексаметилдисилазид лития);  
 LiOH (гидроксид лития);  
 $LiOH \cdot H_2O$  (моногидрат гидроксида лития);  
 Me (метил;  $-CH_3$ )  
 MeOH (метанол);  
 $MgCO_3$  (карбонат магния);  
 $MgSO_4$  (сульфат магния);  
 $Na_2CO_3$  (карбонат натрия);  
 $NaHCO_3$  (бикарбонат натрия);  
 NaH (гидрид натрия)  
 $Na_2SO_4$  (сульфат натрия);  
 $NaHSO_4$  (бисульфат натрия);  
 NBS (*N*-бромсукцинамид);  
 $NH_4OH$  (гидроксид аммония);  
 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (хлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II));  
 $PdCl_2(dppf)$  аддукт (дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана);  
 TBAF (фторид тетрабутиламмония);  
 TEA (триэтиламин);  
 TFA (трифторуксусная кислота);  
 THF (тетрагидрофуран);  
 TIPS (триизопропилсилил);  
 TMS (триметилсилил); и

Все ссылки на эфир относятся к диэтиловому эфиру; рассол относится к насыщенному водному раствору NaCl. Если не указано иное, все температуры выражены в °C (градусы Цельсия). Все реакции проводят в инертной атмосфере при КТ, если не указано иное.

<sup>1</sup>H-ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Varian VXR-300, Varian Unity-300, Varian Unity-400, General Electric QE-300, Bruker 300 или Bruker 400. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (м.д., единицы  $\delta$ ). Константы взаимодействия представлены в герцах (Гц). Картины расщепления описывают видимые кратности и обозначены как s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет) или br (уширенный). Масс-спектры низкого разрешения (МС) получали на спектрометре Agilent LCMS, JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102, SCIEX-APIiii, Finnegan MSQ, Waters SQD, Waters ZQ или Finnegan LCQ; МС высокого разрешения получали, используя спектрометр JOEL SX-102A. Все масс-спектры получены с использованием методов ионизации электрораспылением (ИЭР): химической ионизации (ХИ), электронного удара (ЭУ) или бомбардировки быстрыми атомами (ББА). За ходом всех реакций следили посредством тонкослойной хроматографии на 0,25 мм E. Merck силикагелевых пластинах (60F-254), визуализированных с помощью ультрафиолетового света, 5%-ного этанольного раствора фосфомолибденовой кислоты или *p*-анисового альдегида или посредством масс-спектрометрии (электрораспыление или АД). Колоночную флэш-хроматографию проводили на силикагеле (230-400 меш,

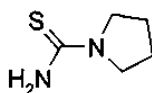
Merck) или используя автоматизированную хроматографию на силикагеле (Isco, Inc. Sq 16× или 100sg Combiflash). Указанные величины ЖХВД времени удерживания (RT) получали на приборе Waters 2795, присоединенном к Waters 996 диодному матричному детектору при считывании на 210-500 нм. Использовали колонку Synergi Max-RP (50×2 мм) модель #00B-4337-B0. Градиент растворителей представлял собой смесь от 15% MeOH:вода до 100% MeOH (0,1%-ная муравьиная кислота) в течение 6 мин. Скорость потока составляла 0,8 мл/мин. Объем инъекции составлял 3 мкл.

Промежуточное соединение 1. 2-Метилпропантиоамид



Раствор 2-метилпропанамида (6,53 г, 75,0 ммоль) и 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфида (15,17 г, 37,51 ммоль) в THF (100 мл) нагревали до температуры дефлегмации в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до КТ и вливали в насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (4×100 мл). Органические фракции объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (20% EtOAc:гексаны) получали 4,77 г (62%) указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (brs, 1H), 6.90 (brs, 1H), 2.88 (m, 1H), и 1.27 (d, 6H, J = 6,8 Гц).

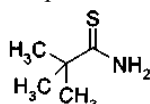
Промежуточное соединение 2. 1-Пирролидинкарботиоамид



Для получения указанного в заголовке соединения пирролидин (1,5 г, 21 ммоль) помещали в круглодонную колбу под N<sub>2</sub> с перемешиванием. Добавляли THF (4 мл), после чего по каплям добавляли 4н. HCl в диоксане (5,3 мл, 21 ммоль). Затем к перемешиваемому раствору гидрохлорида пирролидина одной порцией добавляли тиоцианат калия (2,0 г, 21 ммоль). Эту смесь затем перемешивали при КТ в течение 30 мин с последующим нагреванием при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до КТ, добавляли MeOH (50 мл) и присутствующее твердое вещество отфильтровывали. В результате последующего концентрирования смеси MeOH/реакционный раствор получали 3,0 г неочищенного 1-пирролидинкарботиоамида.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (brs, 2H), 3.07 (m, 4H), и 1.82 (m, 4H).

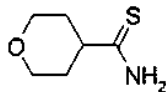
Промежуточное соединение 3. 2,2-Диметилпропантиоамид



Указанное в заголовке соединение получали (3,2 г, 36%) из 2,2-диметилпропанамида (7,59 г, 75,0 ммоль) и 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфида (15,17 г, 37,51 ммоль) посредством процедуры, аналогичной процедуре для получения промежуточного соединения 1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (brs, 1H), 7.03 (brs, 1H), и 1.38 (s, 9H).

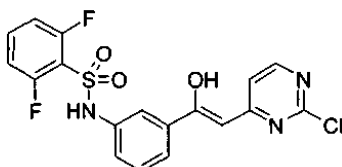
Промежуточное соединение 4. Тетрагидро-2H-пиран-4-карботиоамид



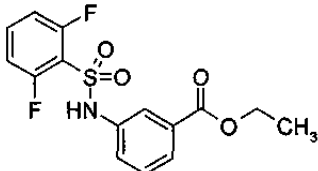
Раствор тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (9,47 г, 73,3 ммоль) и реагента Лавессона (14,83 г, 36,7 ммоль) в THF (98 мл) нагревали до температуры дефлегмации в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, вливали в насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Оставшееся твердое вещество растирали со смесью 1:1 EtOAc:гексаны (100 мл) и фильтровали для сбора твердого вещества. Фильтрат концентрировали и повторно подвергали растиранию и фильтрованию с использованием тех же самых условий. Объединенное твердое вещество сушили под вакуумом с получением тетрагидро-2H-пиран-4-карботиоамида (4,91 г, 32,1 ммоль, 43,8%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7.49 (br. s., 1H), 6.84 (br. s., 1H), 3.94-4.32 (m, 2H), 3.31-3.62 (m, 2H), 2.52-3.03 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 4H).

Промежуточное соединение 5. N-{3-(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтинил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. Этил-3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}бензоат



К раствору этил-3-аминобензоата (50 мл, 333 ммоль) и 2,6-дифторбензолсульфонилхлорида (44,2 мл, 333 ммоль) в DCM (300 мл) при 0°C добавляли пиридин (32,2 мл, 400 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ, перемешивали в течение 36 ч и гасили с помощью 2 мл NH<sub>3</sub> (7М в MeOH). Суспензию промывали 10%-ным NaHSO<sub>4</sub> и органические экстракты объединяли и пропускали через короткую колонку силикагеля. Оставшийся материал смывали из колонки смесью 10% MeOH/EtOAc. Органические экстракты объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 107,9 г (95%) указанного в заголовке соединения со стадии А.

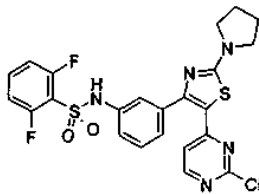
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7.63 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.29 (t, J=9,3 Гц, 2H), 4.28 (q, J=7,1 Гц, 2H) и 1.29 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия В. N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтинил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору этил-3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}бензоата (47,9 г, 140 ммоль) в 100 мл безводного THF при 0°C добавляли 1М LiHMDS в THF (421 мл, 421 ммоль). Раствор 2-хлор-4-метилпиримидина (19,9 г, 154 ммоль) в 100 мл безводного THF добавляли к реакционной смеси в течение 30 мин и нагревали до КТ. Реакционную смесь гасили с помощью 50 мл MeOH и концентрировали до черного твердого вещества под вакуумом. Остаток распределяли между DCM и 10%-ным NaHSO<sub>4</sub>. Воду и суспендированное твердое вещество экстрагировали 2× DCM и объединенные органические экстракты фильтровали через набивку целита, концентрировали и пропускали через короткую колонку силикагеля (элюирование THF) с получением 57 г (96%) указанного в заголовке соединения со стадии В.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.03-11.34 (m, 1H), 8.49-8.91 (m, 1H), 7.79 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.50 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7.35-7.47 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), и 4.60 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 423,93 (M+H).

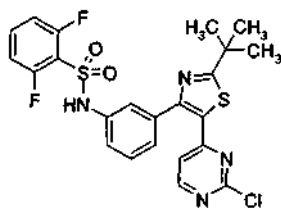
Промежуточное соединение 6. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



К перемешиваемой суспензии N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтинил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (1,0 г, 2,36 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (приблизит. 5 мл) добавляли NBS (0,44 г, 2,48 ммоль, 1,05 экв.). После образования красного раствора (приблизит. 10 мин) реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и переносили в диоксан (10 мл). К этому раствору добавляли MgCO<sub>3</sub> (0,38 г), а затем 1-пирролидинкарботиоамид (0,384 г, 2,95 ммоль, 1,25 экв.). После перемешивания в течение 3 ч смесь гасили водой (50 мл) и 1н. HCl (10 мл) и перемешивали в течение 0,25 ч. Смесь фильтровали и полученное твердое вещество растирали со смесью EtOAc/гексаны с получением 0,52 г (41%) указанного в заголовке соединения.

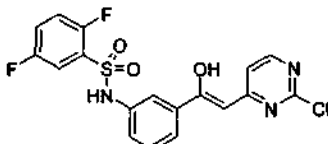
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.11 (s, 1H), 8.14 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.41 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7.18-7.29 (m, 5H), 6.44 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3.45-3.52 (m, 4H) и 1.98-2.05 (m, 4H).

Промежуточное соединение 7. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид

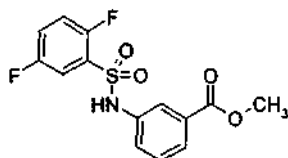


Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной для получения промежуточного соединения 6, используя N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (1,00 г, 2,36 ммоль) и 2,2-диметилпропанттиоамид (0,277 г, 2,36 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (690 мг, 53,3%-ный выход). МС (ИЭР): 521,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 8. N-(3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. Метил-3-[[2,5-дифторфенил]сульфонил]амино}бензоат



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной для получения промежуточного соединения 5, стадия А, используя метил-3-аминобензоат (16 г, 105,9 ммоль) в DCM (150 мл) и 2,5-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (24,7 г, 116,5 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (25,6 г, 73,8%-ный выход).

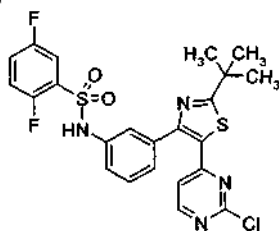
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.06-11.13 (br, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.52-7.77 (m, 4H), 7.78-7.80 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

Стадия В. N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид.

Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной для получения промежуточного соединения 5, стадия В, используя метил-3-(2,5-дифторфенилсульфонамидо)бензоат (20,5 г, 62,7 ммоль) и 2-хлор-4-метилпиримидин (8,8 г, 68,9 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (22,6 г, 85,3%-ный выход).

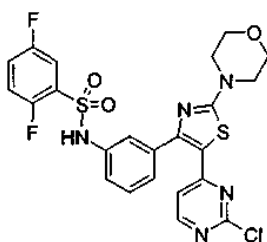
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 13.40-13.50 (br s), 10.95-11.12 (br s), 8.72-8.80 (m), 8.57-8.63 (m), 7.77-7.82 (m), 7.36-7.72 (m), 7.22-7.30 (m), 6.43 (s), 4.52 (s); m/z (ЭР+): 424 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 9. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



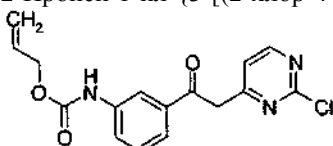
К раствору N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (1,0 г, 2,4 ммоль) в 25 мл DMA добавляли NBS (0,420 г, 2,4 ммоль) и раствор оставляли перемешиваться в течение 15 мин при КТ. Затем добавляли 2,2-диметилпропанттиоамид (0,277 г, 2,359 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой ×3. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Органический раствор упаривали на силикагеле и подвергали хроматографии с использованием 0-50% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (1,01 г, 81%-ный выход). ЭР-ЖХМ m/z 521,1 (M+H).

Промежуточное соединение 10. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид

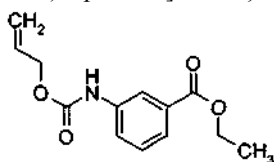


Указанное в заголовке соединение получали из N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтенил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (1,5 г, 3,54 ммоль), NBS (0,630 г, 3,54 ммоль) и 4-морфолинкарботиоамида (0,517 г, 3,54 ммоль) посредством процедуры, аналогичной процедуре для получения промежуточного соединения 9. Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества (1,8 г, 90%-ный выход). ЭР-ЖХМС  $m/z$  549,7 (M+H).

Промежуточное соединение 11. 2-Пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]фенил}карбамат



Стадия А. Этил-3-[[2-пропен-1-илокси]карбонил]амино}бензоат



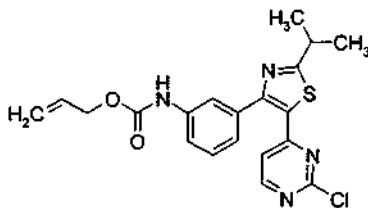
Раствор этил-3-аминобензоата (25,0 г, 151,33 ммоль) в DCM (500 мл) охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли 2,6-лутидин (19,46 г, 181,60 ммоль) с последующим добавлением 2-пропен-1-илхлоридокарбоната (20,07 г, 166,46 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь удаляли из ледяной бани и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и слои разделяли. Смесь экстрагировали DCM×3 и объединенные органические вещества промывали смесью 10%  $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$  ×3, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения со стадии А (38,80 г, 80%-ный выход).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.59 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7.43 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5.94-6.04 (m, 1H), 5.37 (dd,  $J=17,4$  и 1,7 Гц, 1H), 5.24 (dd,  $J=10,6$  и 1,5 Гц, 1H), 4.63 (d,  $J=5,5$  Гц, 2H), 4.31 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H) и 1.31 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H); ЭР-ЖХМС  $m/z$  250 (M+H).

Стадия В. 2-Пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)-ацетил]фенил}карбамат.

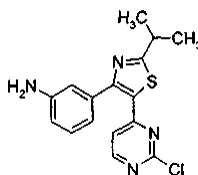
Этил-3-[[2-пропен-1-илокси]карбонил]амино}бензоат (20,0 г, 80,24 ммоль) растворяли в 1M LiHMDS в THF (260 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли раствор, содержащий 2-хлор-4-метилпиримидин (10,32 г, 80,24 ммоль) в 20 мл сухого THF. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, гасили MeOH (100 мл), сушили непосредственно на диоксиде кремния и очищали посредством флэш-хроматографии, прогоняя градиент  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0-100% в течение 60 мин. Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (13,6 г, 51%-ный выход); ЭР-ЖХМС  $m/z$  332 (M+H).

Промежуточное соединение 12. 2-Пропен-1-ил-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)карбамат



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной для получения промежуточного соединения 6, используя 2-пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]фенил}карбамат (10,0 г, 30,14 ммоль) и 2-метилпропанттиоамид (3,73 г, 36,17 ммоль), полученный посредством процедуры, аналогичной процедуре для получения промежуточного соединения 1, получали 5,74 г указанного в заголовке соединения. MS (ИЭР): 415[M+H]<sup>+</sup>.

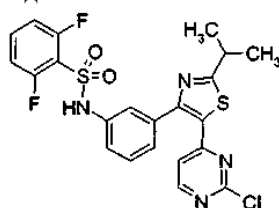
Промежуточное соединение 13. 3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]анилин



К раствору, содержащему 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}карбамат (5,3 г, 12,77 ммоль) и DCM (225 мл), добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (5,95 г, 20,43 ммоль), а затем транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (0,53 г, 0,64 ммоль) и HOAc (1,84 г, 30,65 ммоль). По завершении реакции добавляли диоксид кремния и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии со смесью (84% DCM, 15% MeOH и 1% NH<sub>4</sub>OH):DCM от 0% до 100% с получением 3.4 г указанного в заголовке соединения.

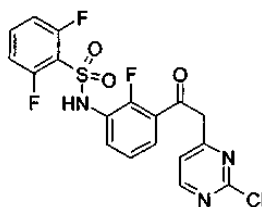
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.16 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.10 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.27-3.40 (m, 1H) и 1.38 (d, J=7,0 Гц, 6H). МС (ИЭР): 331 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 14. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид

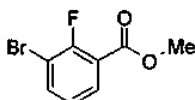


К раствору 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фениламина (1,0 г, 3,0 ммоль) и пиридина (360 мкл, 4,5 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли раствор 2,6-дифторбензолсульфонилхлорида (620 мкл, 4,5 ммоль) в DCM (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали, адсорбировали на силикагеле и очищали посредством флэш-хроматографии со смесью 0-50% EtOAc/DCM с получением 1,39 г (91%-ный выход) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ЭР-ЖХМС m/z 507 (M+H).

Промежуточное соединение 15. N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



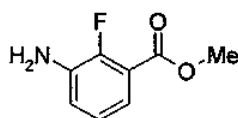
Стадия А. Метил-3-бром-2-фторбензоат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 3-бром-2-фторбензойную кислоту (10,4 г, 47,5 ммоль), MeOH (100 мл, 2472 ммоль) и серную кислоту (6 мл, 113 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до КТ удаляли MeOH при пониженном давлении и кислотный остаток вливали в холодную воду и EtOAc, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 10,02 г метил-3-бром-2-фторбензоата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (ddd, J=8,1, 6,4 и 1,7 Гц, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.26 (t, J=7,9 Гц, 1H) и 3.86 (s, 3H).

Стадия В. Метил-3-амино-2-фторбензоат

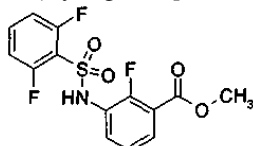


В колбу объемом 500 мл помещали 1,1-диметилэтилкарбамат (6,03 г, 51,5 ммоль), метил-3-бром-2-фторбензоат (10 г, 42,9 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (0,89 г, 0,86 ммоль), хантphos (9,9-диметил-4,6-бис(дифенилфосфино)ксантен, 1,49 г, 2,57 ммоль) и карбонат цезия (16,8 г, 51,5 ммоль). Колбу закрыва-



ли герметично с помощью резиновой прокладки, помещали под высокий вакуум и добавляли толуол (200 мл). Осуществляли три цикла высокий вакуум/ $N_2$  и реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывали EtOAc и концентрировали. К остатку добавляли DCM (200 мл), а затем TFA (50 мл, 649 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в EtOAc и промывали насыщенным  $NaHCO_3$  и рассолом. Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , наносили на диоксид кремния и подвергали колоночной хроматографии на диоксиде кремния со смесью от 5 до 50% EtOAc:гексан с получением 5,53 г (76%) указанного в заголовке соединения со стадии В.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.92-7.01 (m, 3H), 5.37 (s, 2H) и 3.81 (s, 3H). МС (ИЭР): 170  $[M+H]^+$ .  
Стадия С. Метил-3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторбензоат



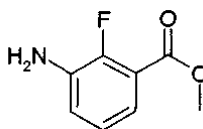
В колбу объемом 500 мл помещали метил-3-амино-2-фторбензоат (5,5 г, 32,5 ммоль) и DCM (100 мл) и добавляли пиридин (2,9 мл, 35,8 ммоль). По каплям посредством капельной воронки добавляли 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (7,6 г, 35,8 ммоль) в DCM (50 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение ночи. Реакционную смесь наносили на диоксид кремния и подвергали колоночной хроматографии на диоксиде кремния со смесью от 5 до 100% EtOAc:гексан с получением 9,75 г (87%) указанного в заголовке соединения со стадии С.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.98 (s, 1H), 7.64-7.82 (m, 3H), 7.46-7.61 (m, 1H), 7.29 (t,  $J=8,8$  Гц, 2H) и 3.81 (s, 3H). МС (ИЭР): 346  $[M+H]^+$ .

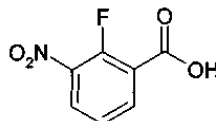
Стадия D. N-{{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

В колбу объемом 1000 мл помещали метил-3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторбензоат (9,64 г, 27,9 ммоль) и добавляли THF (200 мл). Колбу помещали на баню лед/вода и добавляли LiHMDS (90 мл, 90 ммоль). По каплям через капельную воронку добавляли 2-хлор-4-метилпиримидин (4,5 г, 35,0 ммоль) в THF (60 мл). После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до  $20^\circ C$  в течение 1 ч. Объем THF уменьшали наполовину при пониженном давлении и затем обрабатывали бн. HCl. Добавляли EtOAc и слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали один раз рассолом, сушили над  $NaSO_4$  и концентрировали. Остаток растирали со смесью EtOAc/диэтиловый эфир с получением 8,71 г (71%) указанного в заголовке соединения со стадии D. МС (ИЭР): 442  $[M+H]^+$ .

Альтернативный способ получения метил-3-амино-2-фторбензоата (стадия В для промежуточного соединения 15 выше).



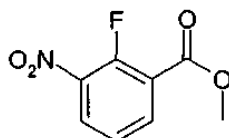
Стадия А. 2-Фтор-3-нитробензойная кислота



Концентрированную серную кислоту (195 мл) осторожно при перемешивании добавляли к раствору 2-фтор-3-нитротолуола (100 г, 645 ммоль) в уксусной кислоте (1000 мл). Смесь нагревали до  $95^\circ C$  и по каплям добавляли раствор триоксида хрома (226 г, 2,25 моль) в воде (200 мл) с перемешиванием в течение 2 ч. После завершения добавления смесь нагревали с перемешиванием в течение еще 3 ч, оставляли охлаждаться до комнатной температуры и вливали в воду (3 л). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 л), объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-зеленого твердого вещества, которое промывали дихлорметаном (3×300 мл) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (75 г, 62,8%).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO)  $\delta$  м.д. 8.27 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.48 (m, 1H).

Стадия В. Метил-2-фтор-3-нитробензоат



2-Фтор-3-нитробензойную кислоту (75 г) растворяли в 300 мл метанола и затем добавляли 20 мл

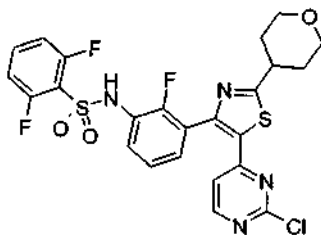
концентрированной  $H_2SO_4$ . Смесь перемешивали при  $70^\circ C$  в течение ночи и охлаждали до КТ, полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой ( $3 \times 200$  мл), к фильтрату добавляли воду (400 мл), полученный осадок отфильтровывали и промывали водой ( $2 \times 100$  мл) с получением другой партии продукта. Твердое вещество объединяли и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (78 г, 96%).

Стадия С. Метил-3-амино-2-фторбензоат.

К раствору метил-2-фтор-3-нитробензоата (78 г) в THF (400 мл) и метаноле (100 мл) добавляли Ni Рэнея (40 г), смесь нагревали до  $70^\circ C$  и затем по каплям добавляли 25 мл гидрата гидразина ( $N_2H_4 \cdot H_2O$ , 85%). Реакционную смесь контролировали посредством ТСХ, и когда исходный материал был полностью израсходован, добавление гидразина останавливали. Смесь охлаждали до КТ и фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом до коричневого масла, которое очищали посредством хроматографии ( $SiO_2$ , 300-400 меш, РЕ: EtOAc=11:2) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (45 г, 68%).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO)  $\delta$  м.д. 6.96 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

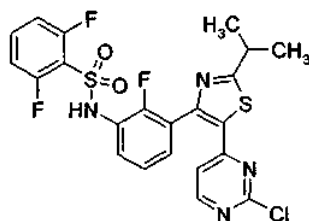
Промежуточное соединение 16. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



К раствору N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (5,00 г, 11,3 ммоль) в DMA (47,2 мл) добавляли NBS (2,115 г, 11,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ и затем добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-карботиоамид (2,137 г, 14,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь вливали в воду (500 мл), что вызывало выпадение твердого вещества в осадок. Это твердое вещество собирали посредством вакуум-фильтрования, перерастворяли в EtOAc (200 мл) и концентрировали на силикагеле. В результате очистки посредством ИСХ хроматографии (смесь от 20 до 100% EtOAc:гексаны) получали указанное в заголовке соединение (3,58 г, 5,87 ммоль, 51,9%-ный выход) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.93 (s, 1H), 8.55 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.58-7.79 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.33 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.24 (t, J=9,1 Гц, 2H), 6.87 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3.84-4.00 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 1H), 1.92-2.13 (m, 2H), 1.66-1.91 (m, 2H); m/z (ИЭР): 567,03 [M+H] $^+$ .

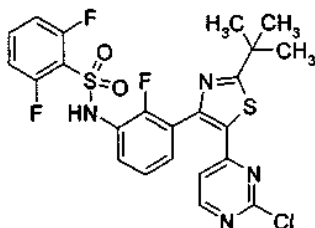
Промежуточное соединение 17. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



В колбу объемом 250 мл помещали N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (4 г, 9,05 ммоль) и добавляли DMF (60 мл). Добавляли NBS (1,62 г, 9,10 ммоль) и после перемешивания при КТ в течение 40 мин добавляли 2-метилпропантиоамид (1,4 г, 13,6 ммоль), полученный посредством процедуры, аналогичной получению промежуточного соединения 1. После 4 ч при КТ реакционную смесь вливали в 800 мл EtOAc и промывали 4 раза 250 мл  $H_2O$ , промывали один раз 200 мл рассола и сушили над  $Na_2SO_4$ . Добавляли силикагель и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. В результате колоночной хроматографии со смесью от 10 до 60% EtOAc:гексан получали 2,15 г (45%) указанного в заголовке соединения.

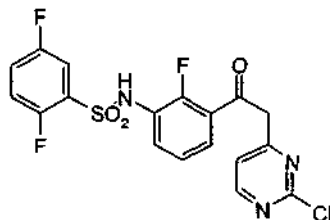
$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.43 (s, 1H), 9.06 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8.12-8.30 (m, 1H), 7.93-8.06 (m, 2H), 7.84 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.75 (t, J=9,2 Гц, 2H), 7.37 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.77-3.93 (m, 1H), и 1.89 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ИЭР): 524 [M] $^+$ .

Промежуточное соединение 18. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид

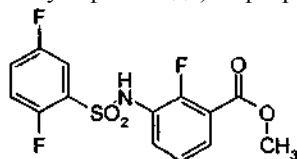


К раствору N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (2,0 г, 4,53 ммоль) в 40 мл DMA добавляли 1,0 экв. NBS (0,806 г, 4,53 ммоль) и раствор оставляли перемешиваться в течение 15 мин при КТ. Затем при КТ добавляли 2,2-диметилпропантиоамид (0,531 г, 4,53 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Согласно результатам ЖХ-МС реакция не была завершена. Реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали  $\times 2$  EtOAc. Объединенные EtOAc промывки промывали водой  $\times 3$  для удаления DMA, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали на силикагеле. Неочищенный материал подвергали хроматографии в смеси 10-80% EtOAc в гексанах с получением целевого продукта, 1,6 г (64%). МС (ИЭР): 539,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 19. N-(3-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетил)-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. Метил-3-(2,5-дифторфенилсульфонамидо)-2-фторбензоат



К раствору метил-3-амино-2-фторбензоата (21,8 г, 129 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли пиридин (30,6 г, 387,6 ммоль) и каталитическое количество DMAP. Смесь охлаждали до 0°C. К смеси по каплям добавляли 2,5-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (28,8 г, 136 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой (300 мл) и экстрагировали DCM (2 $\times$ 200 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения со стадии А (16 г, 35,9%).

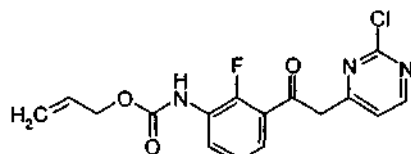
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.71-10.91 (br, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.48-7.62 (m, 4H), 7.20-7.28 (m, 1H), 3.77 (s, 3H).

Стадия В. N-(3-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетил)-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид.

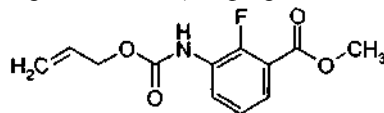
К раствору метил-3-(2,5-дифторфенилсульфонамидо)-2-фторбензоата (44 г, 128 ммоль (собранные партии, полученные, как описано выше) в сухом THF (500 мл) при -10°C по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 448 ммоль, 448 мл) и раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 0°C. К раствору сложного эфира и основания затем по каплям добавляли раствор 2-хлор-4-метилпиримидина (19,4 г, 154 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C в течение 20 мин. Раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при КТ. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь гасили посредством добавления при 0°C насыщенного водного  $NH_4Cl$  (300 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (500 мл $\times 3$ ). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-колонки на силикагеле, элюируя DCM. Этот раствор упаривали с получением твердого вещества. Оранжевое твердое вещество растирали с небольшим количеством EtOAc и фильтровали, промывая диэтиловым эфиром, с получением указанного в заголовке соединения (18,6 г, 33,2%-ный выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д. 13.70-13.74 (br, 1H), 8.59 (d,  $J=5,29$  Гц, 0.3H), 8.42 (d,  $J=5,51$  Гц, 1H), 7.75-7.79 (m, 0.3H), 7.51-7.66 (m, 3.6H), 7.12-7.28 (m, 6.6H), 6.91 (d,  $J=5,51$  Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.37 (s, 0.6H). МС (ЭР+): 442  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 20. 2-Пропен-1-ил-(3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил)карбамат



Стадия А. Метил-3-(аллилоксикарбониламино)-2-фторбензоат



К раствору метил-3-амино-2-фторбензоата (200,0 г, 1183 ммоль, 1 экв.) в THF (500 мл) добавляли насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (1600 мл), затем при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли 2-пропен-1-ил-хлоридокарбонат (170,0 г, 1420 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор экстрагировали EtOAc (1 л  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (260 г, 86,9%-ный выход), который использовали непосредственно на следующей стадии.

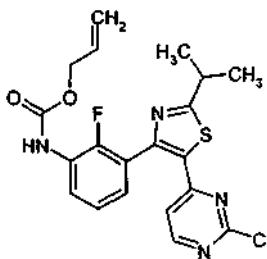
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9.66 (s, 1H), 7.96 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7.64 (t,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7.33 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6.07-6.00 (m, 1H), 5.43 (dd,  $J=1,6, 17,6$  Гц, 1H), 5.30 (dd,  $J=1,2, 10,4$  Гц, 1H), 4.67 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

Стадия В. 2-Пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамат.

К раствору метил-3-(аллилоксикарбониламино)-2-фторбензоата (86,7 г, 342 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (500 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 1198 ммоль, 1198 мл, 3,5 экв.) и раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при  $0^\circ\text{C}$ . Затем к раствору сложного эфира и основания по каплям при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 мин добавляли раствор пиримидинхлорида (48,0 г, 376 ммоль, 1,2 экв.) в THF (200 мл). Раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при КТ. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (800 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (1 л  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, промывая DCM. Этот раствор концентрировали с получением твердого вещества. Оранжевое твердое вещество растирали с небольшим количеством EtOAc и фильтровали, промывая диэтиловым эфиром, с получением продукта (240,1 г, 67,0%, три объединенные партии).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 13.70 (s, 1H), 8.52 (dd,  $J=0,8, 4,8$  Гц, 0.3H), 8.34 (dd,  $J=0,8, 5,2$  Гц, 1H), 8.27 (s, 0.4H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (t,  $J=8,0$  Гц, 1.4H), 7.22-7.12 (m, 1.8H), 6.96 (s, 1.4H), 6.85 (d,  $J=4,2$  Гц, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.97-5.86 (m, 1.4H), 5.32 (d,  $J=15,6$  Гц, 1.4H), 5.24 (d,  $J=6,4$  Гц, 1.4H), 4.64 (d,  $J=6,0$  Гц, 2.8H), 4.38 (d,  $J=2,8$  Гц, 0.8H).

Промежуточное соединение 21. 2-Пропен-1-ил-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}карбамат

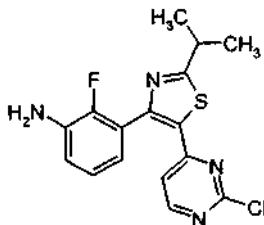


2-Пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамат (10 г, 28,6 ммоль) и N,N-диметилацетамид (50 мл) объединяли и обрабатывали перекристаллизованным NBS (5,11 г, 28,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем добавляли 2-метилпропантиоамид (3,54 г, 34,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $55^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем вливали в 500 мл воды. Воду декантировали и твердый остаток растворяли в EtOAc. Остаток добавляли к раствору EtOAc, концентрировали и очищали на силикагеле [от 100% DCM до 60% (3:1 DCM:EtOAc)]. Объединенные чистые фракции разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Объединенные EtOAc слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и помещали на вакуумный насос в течение ночи. Объединенные неочищенные фракции из первой колонки и остаток от водной экстракции концентрировали на силикагеле. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя от 100% DCM до 60% (3:1 DCM:EtOAc). Объединенные чистые фракции от обеих хроматографии и исходной обработки растирали в диэтиловом эфире и фильтровали с получением бежевого твердого вещества (2,1 г). Фильтрат в диэтиловом эфире концентрировали и растирали с EtOH и фильтровали с получением желтого твердого вещества (1,3 г). EtOH фильтрат концентрировали и снова растирали в диэтиловом эфире и фильтровали с получением светло-желтого твердого вещества (1,0 г). Три партии давали 4,4 г

указанного в заголовке соединения (35%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 9.50 (s, 1H), 8.57 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7.72-7.87 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 2H), 7.00 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5.80-6.03 (m, 1H), 5.31 (dd, J=17,3, 1,1 Гц, 1H), 5.18 (dd, J=10,5, 0,9 Гц, 1H), 4.56 (d, J=5,3 Гц, 2H), 3.20-3.49 (m, 1H), 1.35 (d, J=6,9 Гц, 6H).

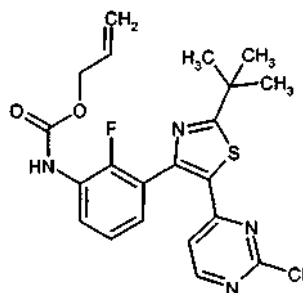
Промежуточное соединение 22. 3-[5-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-2-изопропилтиазол-4-ил]-2-фторанилин



К раствору 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}карбамата (15 г, 34,7 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли HOAc (5 г, 83,3 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 г, 0,69 ммоль), затем к смеси по каплям при 0°C добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (15 г, 52 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (1 л ×2). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали петролейным эфиром (200 мл) с получением указанного в заголовке соединения (10,5 г, 87,6%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8.58 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 5.29 (br. s., 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 1.37 (d, J=6,8 Гц, 6H).

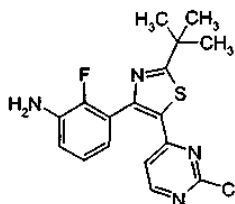
Промежуточное соединение 23. 2-Пропен-1-ил-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)карбамат



К раствору 2-пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамата (30 г, 85,9 ммоль) (промежуточное соединение 20) в DMA (300 мл) добавляли NBS (15,3 г, 85,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем при 0°C добавляли 2,2-диметилпропантиоамид (11,0 г, 94,5 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (200 мл ×3). Объединенные органический слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:петролейный эфир 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (11 г, 35,4%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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). МС (ES<sup>+</sup>): 447 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 24. 3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин

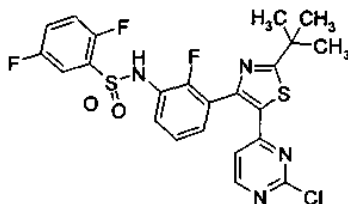


В круглодонной колбе 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}карбамат (800 мг, 1,79 ммоль) растворяли в DCM (30 мл) и воде (0,5 мл). Добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (0,480 мл, 1,79 ммоль), затем тетраис(трифенилфосфин)палладий(0) (103 мг, 0,090 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Согласно результатам ТСХ весь исходный материал был израсходован. Реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенное вещество затем растворяли в небольшом количестве DCM и инъецировали на колонку с 25 г силикагеля.

Колонку элюировали EtOAc и гексанами. Получали указанное в заголовке соединение (0,594 г, 1,47 ммоль, 82%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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).

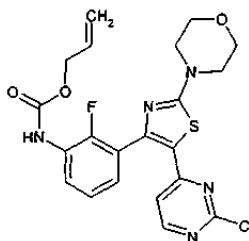
Промежуточное соединение 25. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-Фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



К раствору 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилина (30 г, 82,8 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли пиридин (19,6 г, 248 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C. К смеси по каплям добавляли 2,5-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (17,6 г, 82,8 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем реакционную смесь промывали водой (300 мл) и экстрагировали DCM (2×400 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc:DCM 20:1:5) с получением указанного в заголовке соединения (20,4 г, 45,8%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 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). МС (ES+): 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

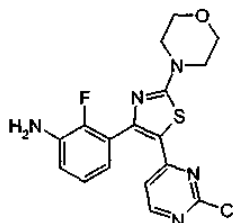
Промежуточное соединение 26. 2-Пропен-1-ил-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)карбамат



К раствору 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамата (20 г, 57 ммоль) (промежуточное соединение 20) в DMA (300 мл) добавляли NBS (10,2 г, 57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем при 0°C добавляли морфолин-4-карботиоамид (9,2 г, 63 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (1 л ×3). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:петролейный эфир 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (20 г, 83,5%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 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).  $m/z$  (ES+): 476  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 27. 3-(5-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилин

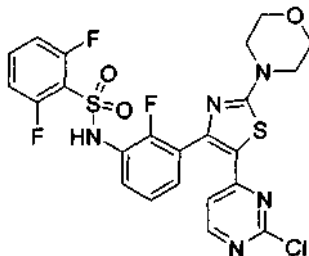


К раствору 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}карбамата (57 г, 120 ммоль) (получен способом, аналогичным способу, описанному для промежуточного соединения 26) в DCM (500 мл) добавляли HOAc (17,3 г, 288 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (1,68 г, 2,4 ммоль), затем к смеси по каплям при 0°C добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (38,4 г, 132 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  (300 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (1 л ×2). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали петролейным эфиром (500 мл), с получением указанного в заголовке соединения (43 г, 91,6%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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).

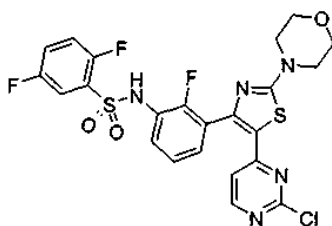
Промежуточное соединение 28. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



К раствору 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилина (35 г, 89,5 ммоль) в пиридине (400 мл) по каплям добавляли 2,6-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (20,9 г, 98,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем реакционную смесь промывали водой (400 мл) и экстрагировали DCM (2×400 мл). Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над безводным NaSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:DCM 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (18,5 г, 36,4%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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 (ES<sup>+</sup>): 568 [M+H]<sup>+</sup>.

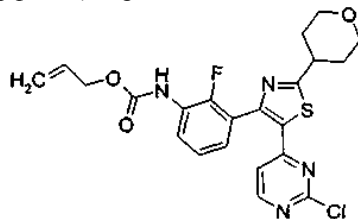
Промежуточное соединение 29. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



К раствору 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилина (35 г, 89,5 ммоль) (промежуточное соединение 27) в пиридине (400 мл) по каплям добавляли 2,5-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (20,9 г, 98,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем реакционную смесь промывали водой (400 мл) и экстрагировали DCM (2×400 мл). Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:DCM 1:2), с получением указанного в заголовке соединения (22,7 г, 44,6%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 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 (ES<sup>+</sup>): 568 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 30. 2-Пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-карбамат

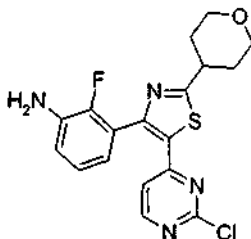


К раствору 2-пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил} карбамата (85 г, 243 ммоль) в DMA (700 мл) при 0°C добавляли NBS (43,2 г, 243 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем при КТ добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-карботиоамид (42,3 г, 291,6 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (400 мл ×3). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:петролейный эфир 2:1), с получением указанного в заголовке соединения (40 г, 35%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 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).

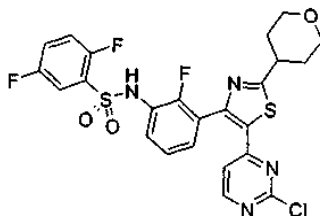
Промежуточное соединение 31. 3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин



К раствору 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}карбамата (28 г, 59 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли HOAc (8,5 г, 141,6 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,827 г, 1,18 ммоль), затем к смеси при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (27 г, 88,5 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (300 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали петролейным эфиром (200 мл) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии (22,5 г, 97,8%-ный выход).

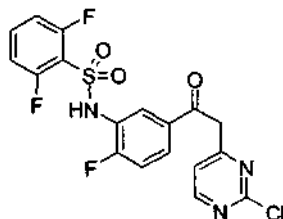
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 8.35 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.98 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 3.79-3.86 (br, 2H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 2H).

Промежуточное соединение 32. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



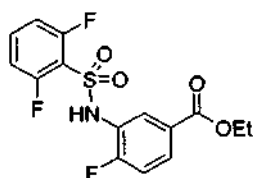
К раствору 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилина (1,24 г, 3,17 ммоль) в DCM (31,7 мл) добавляли пиридин (0,269 мл, 3,33 ммоль) и 2,5-дифторбензолсульфонилхлорид (0,448 мл, 3,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали на силикагеле. В результате очистки посредством хроматографии (от 5 до 100% EtOAc:DCM) получали указанное в заголовке соединение (1,21 г, 2,13 ммоль, 67,3%-ный выход) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.79 (s, 1H), 8.57 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.37-7.67 (m, 5H), 7.32 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6.90 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.93 (dd,  $J=11,4, 2,0$  Гц, 2H), 3.39-3.58 (m, 2H), 3.26-3.40 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 2H), 1.63-1.86 (m, 2H). МС (ИЭР): 567.06  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 33. N-(5-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. Этил-3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино]-4-фторбензоат



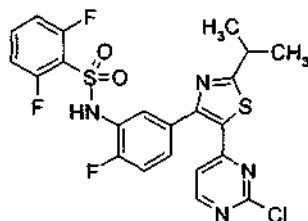


К раствору этил-3-амино-4-фторбензоата (5,47 г, 30 ммоль) и пиридина (2,55 мл, 33 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (4,45 мл, 33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали, растирали с эфиром и сушили в вакууме с получением 7,87 г (66%-ный выход) продукта со стадии А в виде белого порошка. МС (ИЭР): 360 (М+Н).

Стадия В. N-{5-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

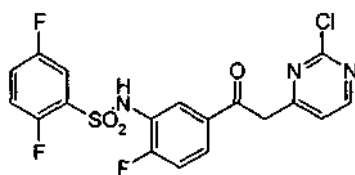
К раствору этил-3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино-4-фторбензоата (5,0 г, 13,9 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 1,0М LiHMDS в THF (34,8 мл, 34,8 ммоль). В течение 30 мин по каплям добавляли раствор 2-хлор-4-метилпиримидина (2,7 г, 20,9 ммоль) в THF (100 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь гасили 10 мл MeOH и концентрировали и остаток распределяли между EtOAc и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали 2×50 мл EtOAc и объединенные органический слой пропускали через набивку силикагеля, концентрировали и адсорбировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии со смесью 0-100% EtOAc/DCM с получением 3,07 г (50%-ный выход) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. МС (ИЭР): 443 (М+Н).

Промежуточное соединение 34. N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид

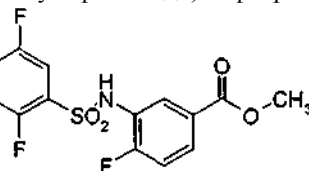


К раствору N-{5-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (1,0 г, 2,3 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NBS (0,49 г, 2,8 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при КТ добавляли 2-метилпропантиоамид (0,35 г, 3,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Через 4 ч реакционную смесь распределяли между эфиром и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 0,49 г (41%-ный выход) в виде желтого порошка. МС (ИЭР): 525 (М+Н).

Промежуточное соединение 35. N-{5-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. Метил-3-(2,5-дифторфенилсульфонамидо)-4-фторбензоат



К раствору метил-3-амино-4-фторбензоата (25 г, 149 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли пиридин (35,3 г, 446 ммоль) и каталитическое количество DMAP (1,8 г, 14,9 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C. К смеси по каплям добавляли 2,5-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (34,7 г, 212 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем реакционную смесь промывали водой (300 мл) и экстрагировали DCM (2×400 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали петролейным эфиром, с получением указанного в заголовке соединения со стадии А (48,2 г, 94,5%-ный выход).

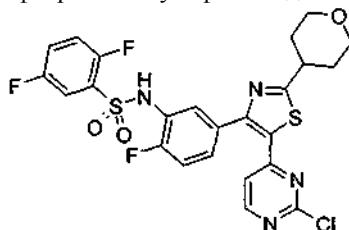
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8.12-8.18 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).

Стадия В. N-(5-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетил)-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид.

К раствору метил-3-(2,5-дифторфенилсульфонамидо)-4-фторбензоата (40 г, 116 ммоль) в сухом THF (500 мл) при -10°C по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 406 ммоль, 406 мл) и раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 0°C, затем к раствору сложного эфира и основания при 0°C в течение 20 мин по каплям добавляли раствор 2-хлор-4-метилпиримидина (17,8 г, 139 ммоль) в THF (50 мл). Раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при КТ. Результаты ТСХ показали, что реакция была завершена. Реакционную смесь гасили посредством добавления при 0°C насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl (300 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (500 мл ×3). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM. Этот раствор упаривали с получением твердого вещества. Оранжевое твердое вещество растирали с небольшим количеством EtOAc и фильтровали, промывая диэтиловым эфиром, с получением указанного в заголовке соединения со стадии В (31 г, 60,8%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 13.72-13.77 (br, 1H), 8.57-8.61 (m, 0.4H), 8.38-8.42 (m, 1H), 8.13-8.19 (m, 0.4H), 7.97-8.02 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 0.4H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.52-7.57 (1.4H), 7.02-7.30 (m, 4.2H), 6.91-6.93 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.40 (s, 1H). МС (ES+): 442 [M+H]<sup>+</sup>.

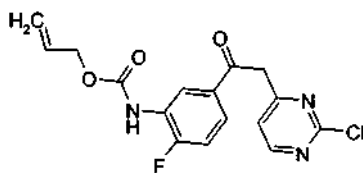
Промежуточное соединение 36. N-[5-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



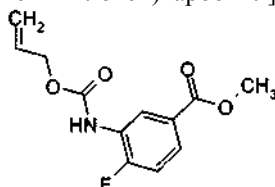
К раствору N-{5-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,910 г, 2,06 ммоль) (получен способом, аналогичным получению промежуточного соединения 35) в DMA (8,24 мл) добавляли NBS (0,385 г, 2,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ и затем добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-карботиоамид (0,389 г, 2,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь вливали в воду (150 мл), что вызывало выпадение в осадок твердого вещества. Это твердое вещество собирали посредством вакуум-фильтрации, перерастворяли в EtOAc (50 мл) и концентрировали на силикагеле. В результате очистки посредством хроматографии (смесь от 20 до 100% EtOAc:гексаны) получали указанное в заголовке соединение (690 мг, 1,21 ммоль, 58,5%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.86 (s, 1H), 8.58 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.45-7.69 (m, 4H), 7.42 (dd, J=7,5, 2.0 Гц, 1H), 7.32 (dd, J=10,1, 8,8 Гц, 1H), 7.14 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.95 (dd, J=11,7, 2,0 Гц, 2H), 3.40-3.56 (m, 2H), 3.25-3.41 (m, 1H), 2.02 (dd, J=12,9, 1,6 Гц, 2H), 1.65-1.86 (m, 2H). МС (ИЭР): 567,09 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 37. 2-Пропен-1-ил-(5-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил)карбамат



Стадия А. Метил-4-фтор-3-[[2-(пропен-1-илокси)карбонил]амино]бензоат



К раствору метил-3-амино-4-фторбензоата (109 г, 644 ммоль) в THF (2000 мл) при 0°C по каплям добавляли насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (68 г, 805 ммоль), затем 2-пропен-1-илхлоридокарбонат (93 г, 773 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор экстрагировали EtOAc (500 мл ×3). Объединенные органический слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (160 г, 98%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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, 1H), 5.28 (d, J=10,5, 1H), 4.70 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4.70 (d, J=5,5

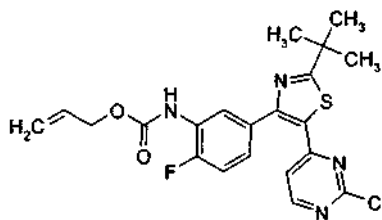
Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

Стадия В. 2-Пропен-1-ил-{5-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамат.

К раствору метил-4-фтор-3-[(2-пропен-1-илокси)карбонил]аминобензоата (60 г, 237 ммоль) в сухом THF (500 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 735 ммоль, 735 мл) и раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при  $0^{\circ}\text{C}$ . Затем к раствору сложного эфира и основания при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин по каплям добавляли раствор 2-хлор-4-метилпиримидина (30,5 г, 237 ммоль) в THF (50 мл). Раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при КТ. Результаты ТСХ показали, что реакция была завершена. Реакционную смесь гасили посредством добавления при  $0^{\circ}\text{C}$  насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (500 мл  $\times 3$ ). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя DCM. Этот раствор упаривали с получением твердого вещества. Оранжевое твердое вещество растирали с небольшим количеством EtOAc и фильтровали, промывая диэтиловым эфиром, с получением указанного в заголовке соединения (69,8 г, 81,6%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 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).

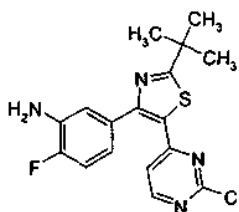
Промежуточное соединение 38. 2-Пропен-1-ил-(5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)карбамат



К раствору 2-пропен-1-ил-{5-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамата (35 г, 100,3 ммоль в DMA, 500 мл) добавляли NBS (17,8 г, 100,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли 2,2-диметилпропантиоамид (13 г, 111 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (1 л  $\times 3$ ). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:петролейным эфир 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (36 г, 80,5%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 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).

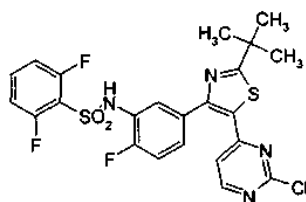
Промежуточное соединение 39. 5-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин



К раствору 2-пропен-1-ил-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}карбамата (35 г, 78,4 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли HOAc (11,3 г, 188 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (1,1 г, 1,57 ммоль), затем к смеси при  $0^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (34,2 г, 117 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  (400 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (500 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали петролейным эфиром (200 мл), с получением указанного в заголовке соединения (18,3 г, 64,4%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 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).

Промежуточное соединение 40. N-(5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид

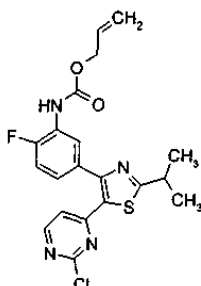


К раствору 5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилина (13 г, 36 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли пиридин (8,5 г, 107 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C. К смеси по каплям добавляли 2,6-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (9,1 г, 43 ммоль) в DCM (20 мл).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали DCM (2×200 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (смесь петролейный эфир:DCM 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 62,2%-ый выход, две объединенные партии).

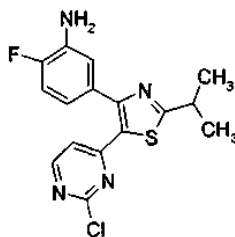
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.95-11.05 (br, 1H), 8.54 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7.67-7.79 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 3H), 7.10 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1.42 (s, 9H). МС (ES<sup>+</sup>): 539 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 41. 2-Пропен-1-ил-(5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)карбамат



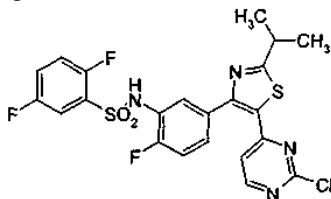
Следуя процедуре, аналогичной процедуре для получения промежуточного соединения 6, из 2-пропен-1-ил-{5-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамата (2,8 г, 8 ммоль) (промежуточное соединение 37) получали 1,5 г (43%-ый выход) 2-пропен-1-ил-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}карбамата. МС (ИЭР): 432,82 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 42. 5-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин



Следуя процедуре, аналогичной процедуре для получения промежуточного соединения 13, из 2-пропен-1-ил-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}карбамата (1,5 г, 3,5 ммоль) (промежуточное соединение 41), получали 1,1 г (92%-ый выход) указанного в заголовке соединения. МС (ES<sup>+</sup>) МС: 349,27 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 43. N-(5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид

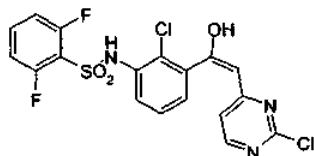


Следуя процедуре, аналогичной процедуре для получения промежуточного соединения 14, используя 5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин (23 г, 66,1 ммоль) и 2,5-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (15,4 г, 72,7 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (19,6 г, 62,2%-ый выход).

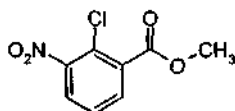
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8.32 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=2,2, 7,7 Гц, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.34-7.37 (br, 1H), 7.14-7.34 (m, 3H), 7.08 (dd, J=8,4, 9,7 Гц, 1H), 6.92 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.32 (m, 1H), 1.44

(d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ES<sup>+</sup>): 525 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 44. N-(2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



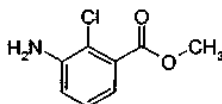
Стадия А. Метил-2-хлор-3-нитробензоат



К суспензии 2-хлор-3-нитробензойной кислоты (100 г, 495 ммоль) в MeOH (600 мл) добавляли TsOH (20 г, 10%), затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли. Остаток разбавляли EtOAc (1 л), затем pH доводили до приблизительно 9 посредством последовательного добавления насыщенного NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (1 л × 3). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом последовательно, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (96 г, 90,6%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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, 1H).

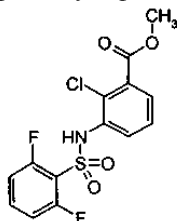
Стадия В. Метил-3-амино-2-хлорбензоат



К раствору метил-2-хлор-3-нитробензоата (25 г, 116 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли Ni Рэнея (3 г). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунтов на кв.дюйм (345 кПа) при 25°C) в течение 3,5 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха с получением неочищенного продукта, который очищали посредством перекристаллизации в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (69 г, 83,5%-ный выход, четыре объединенные партии).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 6.70-7.25 (m, 3H), 4.40-4.50 (br, 2H), 3.87 (s, 3H).

Стадия С. Метил-2-хлор-3-(2,6-дифторфенилсульфонамидо)бензоат



Следуя процедуре, аналогичной процедуре получения промежуточного соединения 5, стадия А, используя метил-3-амино-2-хлорбензоат (39 г, 211 ммоль) в DCM (200 мл), к которому добавляли пиридин (51 г, 633 ммоль) и 2,6-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (49,1 г, 232 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (62 г, 81,6%-ный выход).

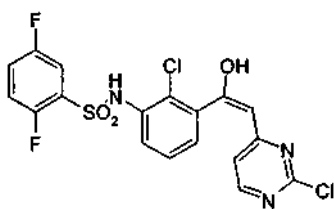
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7.87 (dd, J=1,8 Гц, 8,38 Гц, 1H), 7.72-7.79 (br, 1H), 7.56 (dd, J=1,8 Гц, 7,94 Гц, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.28 (dd, J=7,9 Гц, 8,4 Гц, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

Стадия D. N-{2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

Следуя процедуре, аналогичной процедуре получения промежуточного соединения 5, стадия В, используя метил-2-хлор-3-(2,6-дифторфенилсульфонамидо)бензоат (31 г, 85,9 ммоль) и 2-хлор-4-метилпиримидин (12,2 г, 94,5 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (33 г, 73,5%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.28 (s, 0.26H). МС (ЭР<sup>+</sup>): 458 [M+H]<sup>+</sup>.

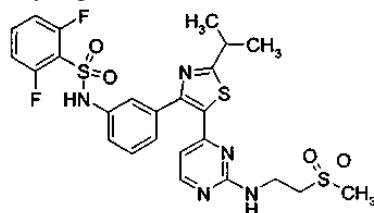
Промежуточное соединение 45. N-(2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



К раствору метил-3-амино-2-хлорбензоата (16,3 г, 88 ммоль) в пиридине (150 мл) по каплям добавляли 2,5-дифторбензолсульфонилхлорид (13,0 мл, 97 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрировали примерно до половины и добавляли приблизит. 200 мл воды. Из смеси выпадало в осадок красное масло. Это масло отделяли, и оно кристаллизовалось при стоянии. Кристаллы собирали посредством вакуум-фильтрации, промывали эфиром и сушили в вакууме с получением 16,8 г (46,4 ммоль, 52,8%-ный выход) в виде белого порошка. Результаты ЖХ/МС показали, что этот продукт представляет собой смесь приблизит. 2:1 целевого продукта и бисульфонида. Белый порошок растворяли в THF (100 мл) и добавляли 1 М раствор LiHMDS в THF (100 мл, 100 ммоль). По каплям в течение 15 мин добавляли раствор 2-хлор-4-метилпиримидин (8,0 г, 62,2 ммоль) в THF (10 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение еще 20 мин и затем реакционную смесь гасили MeOH (5 мл). Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя и остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой подкисляли до pH менее 9 с помощью насыщенного водного хлорида аммония и экстрагировали EtOAc.

Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до приблизит. 50 мл. Коричневый раствор пропускали через набивку силикагеля (элюируя EtOAc) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,78 г, 14,8 ммоль, 16,8%-ный выход) в виде желтого порошка. МС (ИЭР): 458,0 [M+H]<sup>+</sup>.

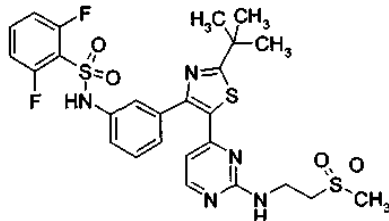
Пример 1. 6-Дифтор-N-{3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{{2-(метилсульфонил)этил}амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид



Теплую смесь N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (0,15 г, 0,30 ммоль) и 2-аминоэтилметилсульфона (0,20 г, 1,62 ммоль) нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 1М HCl и дважды экстрагировали DCM. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали на силикагеле. В результате очистки посредством ISCO хроматографии (от 0 до 40% смеси 1:9 MeOH:EtOAc в DCM) получали указанное в заголовке соединение (74 мг, 40,0%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.04 (s, 1H), 8.06 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.46 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 6.09 (br. s., 1H), 3.60-3.73 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.36 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР): 594,2 [M+H]<sup>+</sup>.

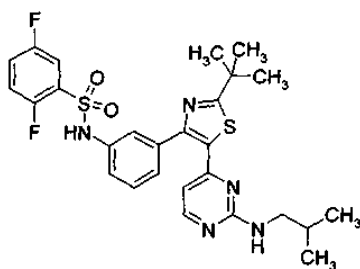
Пример 2. N-(3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{{2-(метилсульфонил)этил}амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,08 г, 0,15 ммоль), получали 42 мг (43%-ный выход) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.05 (s, 1H), 8.06 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.65-7.77 (m, 1H), 7.45 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H), 6.06-6.20 (m, 1H), 3.59-3.74 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). МС (ИЭР): 608,2 [M+H]<sup>+</sup>.

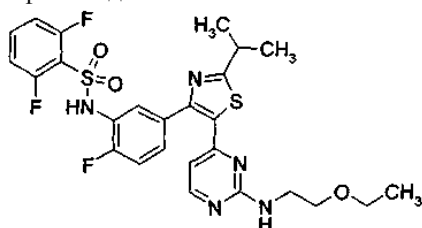
Пример 3. N-[3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{{2-(метилпропил)амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



Суспензию N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-димилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (150 мг, 0,288 ммоль) и изобутиламина (1 мл, 10,06 ммоль) перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали разбавленной водной HCl. DCM экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, выпаривали на силикагеле и подвергали хроматографии (0-20% MeOH в DCM). Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества (75 мг, 44%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.87 (s, 1H), 7.96 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7.40-7.62 (m, 3H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6.00 (br. s., 1H), 2.85-3.11 (m, 2H), 1.67-1.87 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.82 (d, J=6,4 Гц, 6H). МС (ИЭР): 558,0 [M+H]<sup>+</sup>.

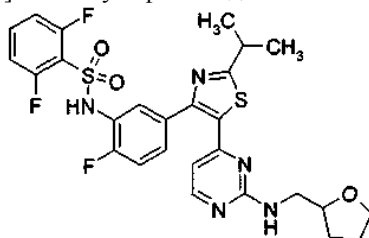
Пример 4. N-{5-[5-(2-{[2-(этилокси)этил]амино}-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,150 г, 0,286 ммоль) и 2-этоксиэтиламин (0,5 мл, 4,77 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (64 мг, 36%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.92 (s, 1H), 8.08 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.66-7.77 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 3.35-3.51 (m, 6H), 3.24-3.30 (m, 1H), 1.36 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1.10 (q, J=6,7 Гц, 3H). МС (ИЭР): 578,2 [M+H]<sup>+</sup>.

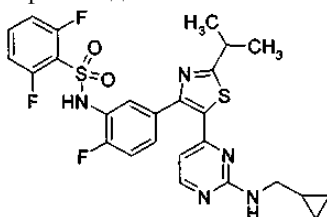
Пример 5. 2,6-Дифтор-N-[2-фтор-5-(2-(1-метилэтил)-5-(2-[(тетрагидро-2-фуранилметил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)фенил]бензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,150 г, 0,286 ммоль) и тетрагидрофуриламид (0,5 мл, 4,84 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (71 мг, 41%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.93 (s, 1H), 8.08 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.67-7.76 (m, 1H), 7.43 (dd, J=7,6, 2,2 Гц, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 6.19 (br. s., 1H), 3.93-4.01 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 2H), 1.74-1.93 (m, 3H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.36 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР): 590,2 [M+H]<sup>+</sup>.

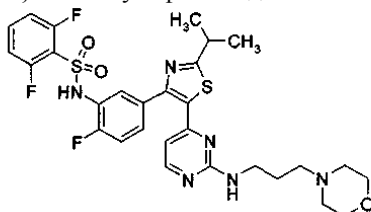
Пример 6. N-{5-[5-(2-[(циклопропилметил)амино]-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (60 мг, 0,11 ммоль) и 1-циклопропилметанамин (0,1 мл, приблизит. 1,4 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (25 мг, 39%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.90 (s, 1H), 8.05 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.59-7.79 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.20-7.29 (m, 3H), 6.15 (br. s., 1H), 3.00-3.15 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 1H), 1.34 (d, J=7,0 Гц, 6H), 0.94-1.06 (m, 1H), 0.34-0.42 (m, 2H), 0.16-0.22 (m, 2H). МС (ИЭР): 560,1 [M+H] $^+$ .

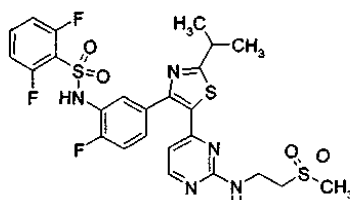
Пример 7. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[3-(4-морфолинил)пропил]амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (80 мг, 0,15 ммоль) и 3-(4-морфолинил)-1-пропанамин (0,10 мл, приблизит. 6,9 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (85 мг, 89%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 8.01 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.52-7.67 (m, 1H), 7.36 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 3H), 6.14 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 4H), 3.20-3.36 (m, 8H), 2.36-2.41 (m, 1H), 1.65 (br. s., 2H), 1.31 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ИЭР): 633,5 [M+H] $^+$ .

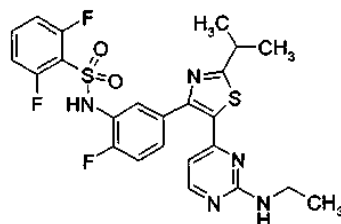
Пример 8. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (3,0 г, 5,71 ммоль) и 2-аминоэтилметилсульфон (2,82 г, 22,86 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1,9 г, 53%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.93 (s, 1H), 8.14 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.67-7.77 (m, 1H), 7.48 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.28 (q, J=9,2 Гц, 3H), 6.22-6.31 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.36 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР): 612,2 [M+H] $^+$ .

Пример 9. N-(5-[5-[2-(этиламино)-4-пиримидинил]-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид

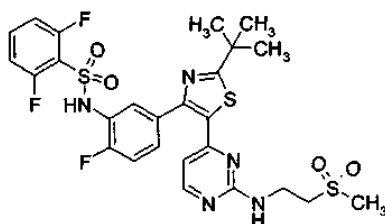


Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,150 г, 0,286 ммоль) и этиламин 2,0М в THF (2 мл, 4,00 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (74 мг, 49%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.92 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.65-7.80 (m, 1H), 7.44 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 4H), 6.17 (br. s., 1H), 3.16-3.31 (m, 3H), 1.36 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1.10 (t, J=7,1 Гц, 3H). МС (ИЭР): 534,2 [M+H] $^+$ .

Пример 10. N-(5-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид

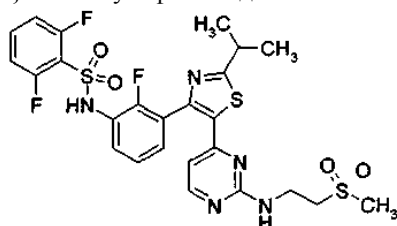




Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,149 г, 0,276 ммоль) и 2-аминоэтилметилсульфон (0,3 г, 2,4 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (75 мг, 43%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.95 (s, 1H), 8.14 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.65-7.79 (m, 1H), 7.36-7.53 (m, 3H), 7.22-7.34 (m, 3H), 6.28 (br. s., 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). МС (ИЭР): 626,2 [M+H] $^+$ .

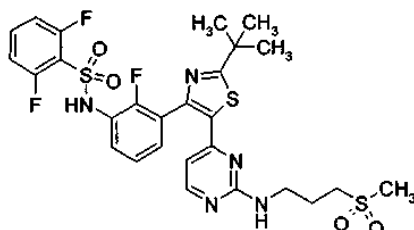
Пример 11. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид



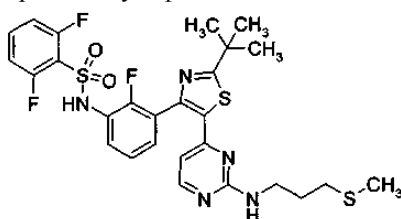
Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,100 г, 0,190 ммоль) и 2-аминоэтилметилсульфон (0,100 г, 0,812 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (53 мг, 43%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.87 (s, 1H), 8.09 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.62-7.74 (m, 1H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 5.89-6.05 (m, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 3H), 1.35 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР): 613,2 [M+H] $^+$ .

Пример 12. N-(3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{[3-(метилтио)пропил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (110 мг, 0,204 ммоль) и [3-(метилтио)пропил]амин (200 мг, 1,90 ммоль), получали указанное в заголовке соединение со стадии А (124 мг, 90%-ный выход). МС (ИЭР): 608,1 [M+H] $^+$ .

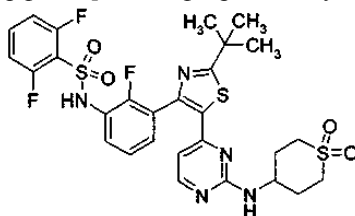
Стадия В. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

К раствору оксона (376 мг, 0,612 ммоль) в воде (5 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{[3-(метилтио)пропил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (124 мг, 0,204 ммоль) в 90%-ном EtOH (10 мл). Раствор оставляли перемешиваться при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Орга-

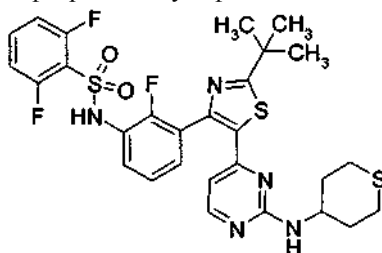
нический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали, выпаривали на силикагеле и подвергали хроматографии (0-40% смеси 1:9 MeOH:EtOAc в DCM). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (30 мг, 22%-ный выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.88 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7.58-7.77 (m, 2H), 7.32-7.51 (m, 2H), 7.13-7.34 (m, 3H), 5.87-6.07 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.82-2.01 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). МС (ИЭР): 640,2  $[M+H]^+$ .

Пример 13. N-[3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-[(1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-(3-{2-(1,1-диметилэтил)-5-[2-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-иламино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



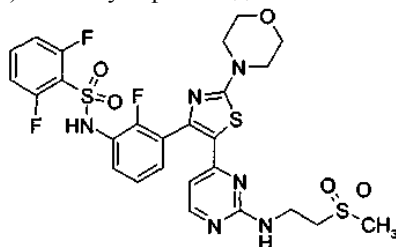
Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (100 мг, 0,186 ммоль) и тетрагидро-2H-тиопиран-4-амин (100 мг, 0,853 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде неочищенной желтой пены и использовали его непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): 620,2  $[M+H]^+$ .

Стадия В. N-[3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-[2-[(1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид.

Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 12, стадия В, используя неочищенный N-(3-{2-(1,1-диметилэтил)-5-[2-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-иламино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид и оксон (342 мг, 0,557 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (30 мг, 24%-ный выход за 2 стадии).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.88 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.60-7.75 (m, 1H), 7.48 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.28 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7.23 (t,  $J=9,1$  Гц, 2H), 6.01 (br. s., 1H), 3.07-3.24 (m, 4H), 1.91-2.19 (m, 5H), 1.41 (s, 9H). МС (ИЭР): 652,1  $[M+H]^+$ .

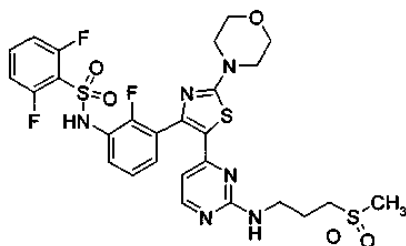
Пример 14. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



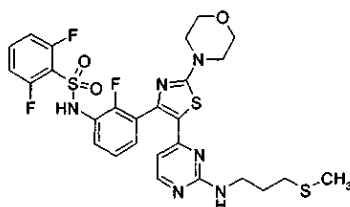
Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,101 г, 0,178 ммоль) и 2-аминоэтилметилсульфон (0,30 г, 2,436 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (72 мг, 61%-ный выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.87 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.62-7.75 (m, 1H), 7.36-7.51 (m, 1H), 7.17-7.36 (m, 5H), 5.72 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.71 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.46 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.02 (s, 3H). МС (ИЭР): 655,2  $[M+H]^+$ .

Пример 15. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-(2-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



Стадия А. 2,6-Дифтор-N-{2-фтор-3-[5-(2-{[3-(метилтио)пропил]амино}-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид



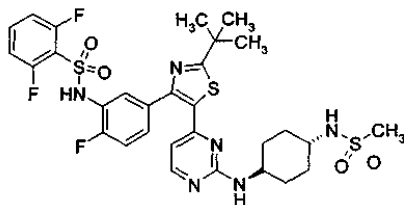
Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,264 ммоль) и 3-(метилтио)-1-пропанамин (300 мг, 2,85 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде неочищенной желтой пены и использовали его непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): 637,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. 2,6-Дифтор-N-{2-фтор-3-[5-(2-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид.

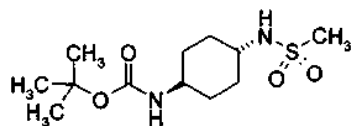
Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 12, стадия В, используя неочищенный 2,6-дифтор-N-{2-фтор-3-[5-(2-{[3-(метилтио)пропил]амино}-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид и оксон (527 мг, 0,857 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (83 мг, 46%-ый выход за 2 стадии).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.87 (s, 1H), 7.88 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7.59-7.76 (m, 1H), 7.42 (td, J=7,3, 2,3 Гц, 1H), 7.16-7.33 (m, 5H), 5.67 (br. s., 1H), 3.63-3.77 (m, 4H), 3.39-3.51 (m, 4H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.82-2.00 (m, 2H). МС (ИЭР): 669,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 16. N-(5-{2-(1,1-диметилэтил)-5-[2-((транс-4[(метилсульфонил)амино]циклогексил)амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



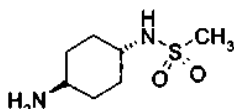
Стадия А. 1,1-Диметилэтил-{4-[(метилсульфонил)амино]циклогексил}карбамат



транс-N-вос-1,4-циклогександиамин (1,00 г, 4,67 ммоль) растворяли в DCM (50 мл). Затем добавляли ТЕА (1,301 мл, 9,33 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (0,397 мл, 5,13 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 22 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (100 мл) и водой (25 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (50 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> в течение 20 ч в течение ночи. Фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения со стадии А в виде твердого вещества (0,924 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 3.32 (s, 8H), 2.89 (s, 3H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Стадия В. N-(4-Аминоциклогексил)метансульфонамид



1,1-Диметилэтил-{4-[(метилсульфонил)амино]циклогексил}карбамат (0,922 г, 3,15 ммоль) раство-

ряли в DCM (50 мл). Добавляли TFA (2,429 мл, 31,5 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 1 ч. Выпаривали летучие вещества и добавляли DCM (50 мл), затем летучие вещества выпаривали. Добавление/выпаривание DCM повторяли несколько раз с получением полутвердого вещества красно-малинового цвета. Оставшееся полутвердое вещество обрабатывали диэтиловым эфиром (10 мл), после чего суспензию обрабатывали ультразвуком и растирали, затем фильтровали. Твердые вещества растирали с дополнительным количеством диэтилового эфира (10 мл). Продукт сушили с отсасыванием с получением указанного в заголовке соединения со стадии В в виде светло-розового твердого вещества (0,938 г).

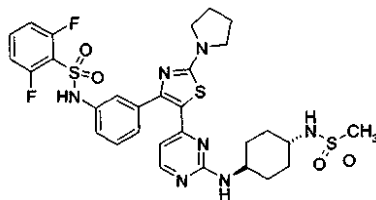
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.80 (br. s., 2H), 7.07 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.01-3.14 (m, 1H), 2.78-3.01 (m, 2H), 1.80-2.02 (m, 4H), 1.17-1.47 (m, 4H).

Стадия С. N-(5-{2-(1,1-диметилэтил)-5-[2-({транс-4-[(метилсульфонил)амино]циклогексил)амино]-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид.

N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (50 мг, 0,093 ммоль) и N-(4-аминоциклогексил)метансульфонамид (19,62 мг, 0,102 ммоль) растворяли в н-бутаноле (1 мл) и добавляли ТЕА (0,052 мл, 0,371 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом сосуде при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и растворитель удаляли. Остаток очищали посредством Gilson Acidic HPLC (градиент от 10 до 90%, ацетонитрил/Н<sub>2</sub>О+TFA; колонка С18). Целевые фракции объединяли и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,006 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.95 (s, 1H), 8.09 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.67-7.78 (m, 1H), 7.41 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7.28 (q, J=8,7 Гц, 2H), 7.00 (dt, J=2,6, 1,3 Гц, 1H), 6.10-6.28 (m, 1H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.09 (td, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.83-1.98 (m, 4H), 1.21-1.50 (m, 13H). МС (ИЭР): 695 [M+H]<sup>+</sup>.

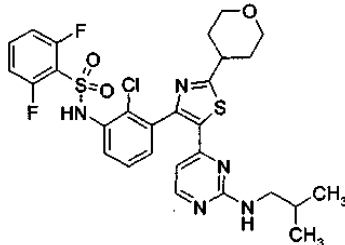
Пример 17. 2,6-Дифтор-N-{3-[5-[2-({транс-4-[(метилсульфонил)амино]циклогексил)амино]-4-пиримидинил]-2-(1-пирролидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид



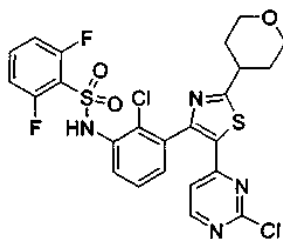
N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид растворяли в н-бутаноле и при КТ добавляли N-(4-аминоциклогексил)метансульфонамид (27,0 мг, 0,140 ммоль), а затем ТЕА (52,2 мкл, 0,375 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч. Очищали посредством Gilson Acidic HPLC (градиент от 10 до 90%, ацетонитрил/Н<sub>2</sub>О+TFA; колонка С18). Целевые фракции объединяли и промывали NaHCO<sub>3</sub>, сушили над MgSO<sub>4</sub> и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,010 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.73 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.38-7.55 (m, 1H), 7.11-7.31 (m, 2H), 6.93-7.10 (m, 3H), 6.72-6.88 (m, 1H), 6.42-6.48 (m, 1H), 6.28-6.35 (m, 1H), 5.79-5.88 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.29-3.45 (m, 6H), 3.05-3.16 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.77-2.02 (m, 6H), 1.19-1.42 (m, 4 H). МС (ИЭР): 690 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 18. N-(2-хлор-3-[5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-(2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Перекристаллизованный NBS (1,56 г, 8,8 ммоль) добавляли к суспензии N-{2-хлор-3-[(Е)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (4,02 г, 8,80 ммоль) в DMA (15 мл) на ледяной бане. Реакционную смесь немедленно удаляли из ледяной бани и оставляли нагреваться до КТ в течение 0,5 ч. Добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-карботиоамид (1,27 г, 8,80 ммоль) и реакционную смесь нагревали на масляной бане (от КТ до 65°C). Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), что приводило к выпадению в осадок желтого твердого вещества. Это твердое вещество затем растворяли посредством добавления EtOAc (100 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенную органическую фазу фильтровали через бумагу Whatman 1 PS (разделитель фаз) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного оранжевого остатка. Этот остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексаны, с получением указанного в заголовке соединения со стадии А в виде ярко-желтого твердого вещества (2,56 г; 50,1%-ый выход).

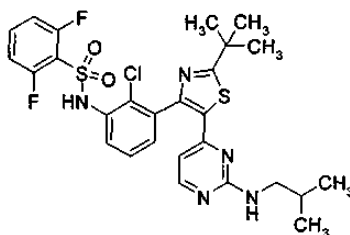
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.88 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=5.4$  Гц, 1H), 7.62-7.74 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.22 (t,  $J=9.1$  Гц, 2H), 6.54 (d,  $J=5.3$  Гц, 1H), 3.92 (d,  $J=11.0$  Гц, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 2.03 (br. s., 2H), 1.69-1.83 (m,  $J=12.1, 12.1, 11.9, 4.2$  Гц, 2H).

Стадия В. 2,6-Дифтор-N-{2-фтор-3-[5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид.

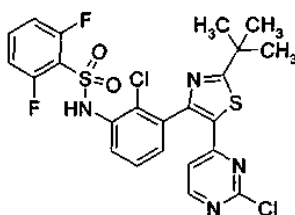
N-{2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,15 г, 0,26 ммоль) и изобутиламин (0,15 г, 2,01 ммоль) объединяли в i-PrOH (3 мл) в герметично закрытом сосуде и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до желтого твердого вещества, которое растворяли в DCM и наносили на верхнюю часть предварительно упакованного (5 г) SiO<sub>2</sub> картриджа. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смеси DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH/84:15:1 в DCM. Полученный неочищенный желтый продукт растворяли с помощью DCM (10 мл) и добавление гексанов приводило к выпадению в осадок указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое собирали и сушили на воздухе (0,100 г, 58,4%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.82 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=5.1$  Гц, 1H), 7.62-7.73 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.35 (d,  $J=6.6$  Гц, 2H), 7.21 (t,  $J=9.0$  Гц, 2H), 5.66 (br. s., 1H), 3.91 (ddd,  $J=9.6, 2.0, 1.8$  Гц, 2H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.97-3.09 (m, 2H), 1.98 (dd,  $J=12.8, 1.9$  Гц, 2H), 1.84 (dt,  $J=13.5, 6.8$  Гц, 1H), 1.65-1.78 (m, 2H), 0.87 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 620,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 19. N-[2-хлор-3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 18, стадия А, используя N-{2-хлор-3-[(Е)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (4,03 г, 8,80 ммоль) и 2,2-диметилпропантиоамид (1,03 г, 8,80 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде ярко-желтого твердого вещества (2,25 г; 43,7%-ый выход).

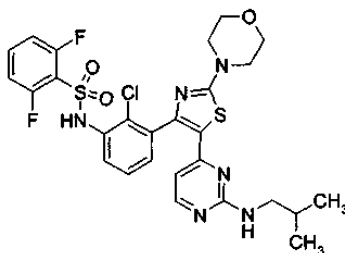
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.87 (s, 1H), 8.54 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.42-7.57 (m, 3H), 7.22 (t, J=9,2 Гц, 2H), 6.53 (d, J=5,3 Гц, 1H), 1.42 (s, 9H).

Стадия В. N-[2-хлор-3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид.

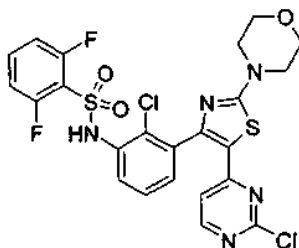
Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,15 г, 0,28 ммоль) и изобутиламин (0,15 г, 2,01 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,078 г, 45,4%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.81 (s, 1H), 8.01 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.45 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.21 (t, J=9,1 Гц, 2H), 5.65 (d, 1H), 3.03 (br. s., 2H), 1.84 (dt, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.88 (d, J=6,6 Гц, 6H). МС (ИЭР): 592,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 20. N-(2-хлор-3-[5-(2-{(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 18, стадия А, используя N-{2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (4,05 г, 8,83 ммоль) и 4-морфолинкарботиоамид (1,29 г, 8,83 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде ярко-желтого твердого вещества (2,61 г; 48%-ный выход).

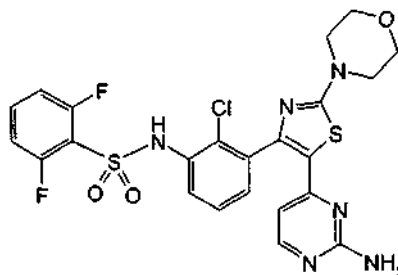
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.87 (s, 1H), 8.29 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7.64-7.74 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, J=7,1, 1,7 Гц, 1H), 7.23 (t, J=9,1 Гц, 2H), 6.19 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3.71 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3.54 (t, J=4,3 Гц, 4H).

Стадия В. N-{2-хлор-3-[5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,16 г, 0,27 ммоль) и изобутиламин (0,15 г, 2,01 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0,026 г; 14,1%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.79 (s, 1H), 7.84 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.60-7.72 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.43 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7.30 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7.21 (t, J=9,1 Гц, 2H), 7.12 (d, J=0,5 Гц, 1H), 5.42 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3.70 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3.44 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3.02 (t, J=6,2 Гц, 2H), 0.87 (d, J=6,7 Гц, 9H). МС (ИЭР): 621,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 21. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид

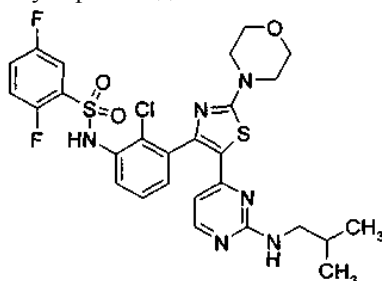


В сосуде под давлением помещали N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-

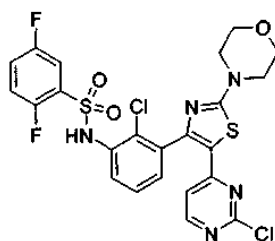
тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензол-сульфонамид (300 мг, 0,513 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2 мл) и добавляли 1,4-диоксан (2 мл). Сосуд герметично закрывали и нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали на диоксиде кремния и остаток подвергали колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 35%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.81 (br. s., 1H), 7.81 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.62-7.73 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.21 (t,  $J=9,1$  Гц, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.44 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.70 (t,  $J=4,7$  Гц, 4H), 3.44 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H). МС (ES<sup>+</sup>): 566 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22. N-{2-хлор-3-[5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 18, стадия А, используя NBS (0,41 г, 2,29 ммоль), N-{2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтинил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (1,0 г, 2,18 ммоль) и 4-морфолинкарботиоамид (0,35 г, 2,40 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (1,27 г; 95%-ный выход).

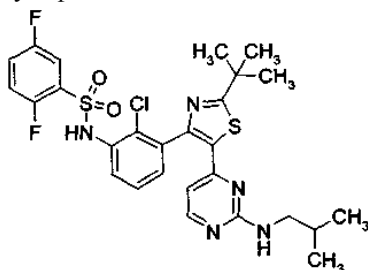
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.74 (s, 1H), 8.31 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.28-7.75 (m, 8H), 6.20 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3.71 (t,  $J=4,7$  Гц, 4H), 3.54 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H).

Стадия В. N-{2-хлор-3-[5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид.

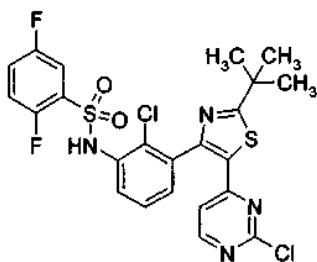
Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,15 г, 0,26 ммоль) и изобутиламин (0,19 г, 2,57 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,132 г, 79%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.70 (br. s., 1H), 7.84 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7.38-7.62 (m, 6H), 7.29 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 5.42 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 3.70 (br. s., 4H), 3.44 (br. s., 4H), 3.02 (d,  $J=5,8$  Гц, 2H), 1.83 (ddd,  $J=12,8, 6,7, 6,5$  Гц, 1H), 0.87 (d,  $J=6,5$  Гц, 6H). m/z (МЭР): 621,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 23. N-[2-хлор-3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



К раствору N-{2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтилен]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (3,0 г, 6,55 ммоль) в DMA (25 мл) добавляли NBS (1,165 г, 6,55 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при КТ добавляли 2,2-диметилпропантиоамид (0,767 г, 6,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и пять раз экстрагировали водой. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, адсорбировали на силикагеле и очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-50% EtOAc/DCM. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением 1,31 г (2,36 ммоль, 36,0%-ный выход) указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

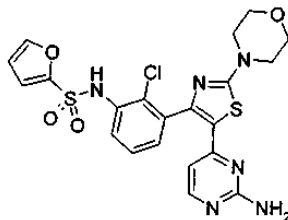
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (s, 1H), 8.56 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7.41-7.58 (m, 6H), 6.57 (d, J=5,4 Гц, 1H), 1.42 (s, 9H). МС (ИЭР): 555,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-[2-хлор-3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид.

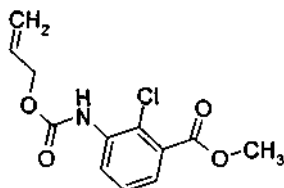
Следуя процедуре, аналогичной процедуре, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,10 г; 0,18 ммоль) и изобутиламин (0,13 г; 1,81 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,050 г, 44,6%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.70 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.40-7.60 (m, 5H), 7.28-7.37 (m, 2H), 5.65 (d, 1H), 3.01 (br. s., 2H), 1.76-1.89 (m, J=13,3, 6,7, 6,7, 6,7, 6,7 Гц, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.87 (d, J=6,7 Гц, 6H). МС (ИЭР): 592,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 24. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-2-фурансульфонамид



Стадия А. Метил-2-хлор-3-{{(2-пропен-1-илокси)карбонил}амино}бензоат

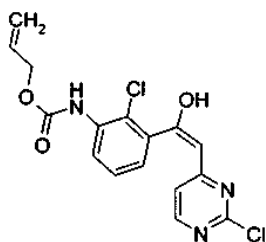


К раствору метил-3-амино-2-хлорбензоата (29 г, 0,162 моль) в THF (50 мл) и насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) по каплям при 0°C добавляли 2-пропен-1-ил-хлоридокарбонат (24 г, 0,194 моль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель удаляли с получением неочищенного продукта стадии А, который непосредственно использовали на следующей стадии (42 г, 96,3%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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).

Стадия В. 2-Пропен-1-ил-{2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтилен]фенил}карбамат

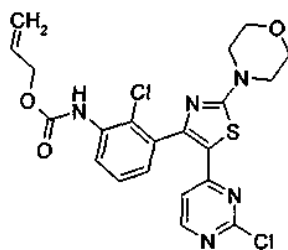




Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 5, стадия В, используя метил-2-хлор-3-[[2-пропен-1-илокси]карбонил]амино}бензоат (30 г, 0,11 моль) и 2-хлор-4-метилпиримидин (15,8 г, 0,12 моль), получали соединение, указанное в заголовке стадии В (29 г, 79,6%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 13.52-13.58 (br, 0,9H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2,2H), 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).

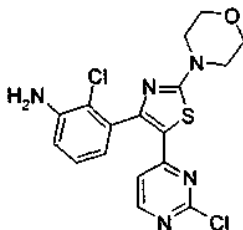
Стадия С. 2-Пропен-1-ил-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил} карбамат



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия А, используя 2-пропен-1-ил-{2-хлор-3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]фенил} карбамат (3,00 г, 8,19 ммоль), NBS (1,531 г, 8,60 ммоль) и 4-морфолинкарботиоамид (1,677 г, 11,47 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии С, в виде оранжевого твердого вещества (4,03 г, 7,86 ммоль, 96%-ный выход).

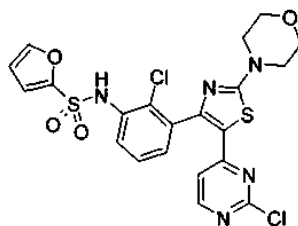
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9.29 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.67-7.84 (m, 1H), 7.48 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7.29 (dd,  $J=7,7$ , 1,5 Гц, 1H), 6.41 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5.83-6.08 (m, 1H), 5.36 (dd,  $J=17,2$ , 1,5 Гц, 1H), 5.23 (dd,  $J=10,4$ , 1,5 Гц, 1H), 4.62 (d,  $J=5,3$  Гц, 2H), 3.73 (t,  $J=4,8$  Гц, 4H), 3.57 (t,  $J=4,8$  Гц, 4H). МС (ИЭР): 491,98  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия D. {2-Хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил} амин



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 13, используя 2-пропен-1-ил-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил} карбамат (2,50 г, 5,08 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии D, в виде желтого твердого вещества (2,08 г, 4,99 ммоль, 98%-ный выход). МС (ИЭР): 407,97  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия E. N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя {2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил} амин (1,03 г, 2,52 ммоль) и 2-фурансульфонилхлорид (0,588 г, 3,53 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии E, в виде не совсем белого твердого вещества (430 мг, 0,735 ммоль, 29,1%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.53 (s, 1H), 8.38 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.91 (d,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7.43-

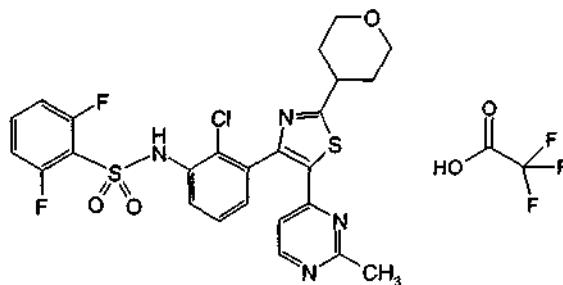
7.58 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 1H), 7.08 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6.55 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6.18 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3.71 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3.55 (t, J=4,7 Гц, 4H). МС (ИЭР): 537,96 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия F. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил}-2-фурансульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 21, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид (0,100 г, 0,186 ммоль) и гидроксид аммония (1,21 мл, 9,29 ммоль), которые нагревали до 120°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (54 мг, 0,104 ммоль, 56,0%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.47 (s, 1H), 7.90 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7.43 (d, J=3,8 Гц, 2H), 7.30 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7.03 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6.43-6.62 (m, 3H), 5.47 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.71 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3.45 (t, J=4,7 Гц, 4H). МС (ИЭР): 519,00 [M+H]<sup>+</sup>.

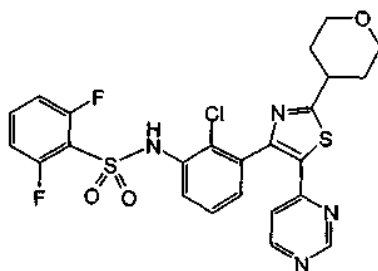
Пример 25. Трифторацетат N-(2-хлор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамида



Раствор N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (0,16 г; 0,27 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) с PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,055 г, 0,075 ммоль) дегазировали в течение 5 мин. К этой смеси добавляли 2,0М диметилцинк в толуоле (0,4 мл, 0,80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 ч реакцию смесь медленно гасили MeOH (25 мл). Затем реакцию смесь разбавляли DCM (50 мл), фильтровали через нейлоновую мембрану и упаривали до неочищенного желтого остатка. Очистку осуществляли на колонке с обращенной фазой C-18 с использованием градиента 10-90% MeCN/H<sub>2</sub>O (+0,1% TFA) в течение 14 мин с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества цвета слоновой кости (0,051 г; 27,1%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.84 (s, 1H), 8.45 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7.61-7.73 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.48 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7.21 (t, J=9,1 Гц, 2H), 6.35 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J=9,6, 2,0, 1,8 Гц, 2H), 3.46 (td, J=11,5, 1,9 Гц, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.01 (dd, J=12,7, 2,0 Гц, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H). МС (ИЭР): 563,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 26. N-(2-хлор-3-[5-(4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



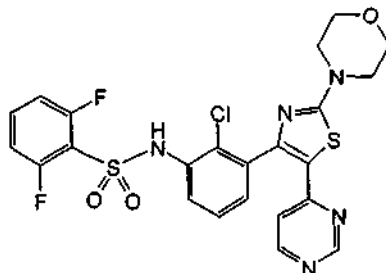
К раствору N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (0,15 г, 0,26 ммоль) и формиата аммония (0,17 г, 2,6 ммоль) в EtOAc (7 мл) и MeOH (7 мл) добавляли 20%-ный гидроксид палладия на углеводе (0,17 г, 0,24 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Палладий отфильтровывали, используя нейлоновую мембрану. Фильтрат концентрировали под вакуумом до неочищенного желтого твердого вещества. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесь 0-100% EtOAc/гексаны. Полученное твердое вещество растворяли в DCM (5 мл) и добавляли гексаны с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (58 мг, 38,3%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.85 (s, 1H), 9.11 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8.57 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7.60-7.73 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.49 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.20 (t, J=9,1 Гц, 2H), 6.56 (dd, J=5,4, 1,3 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J=9,6, 2,0, 1,9 Гц, 2H), 3.46 (td, J=11,6, 1,9 Гц, 2H), 2.00 (dd, J=12,8, 1,9 Гц, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H). Примечание: метиновый (-H) пик THP (тетрагидро-2H-пиран-4-ильной) группы

скрыт под пиком воды при 3,33 м.д., что приводит к уширению. МС (ИЭР): 549,1 [M+H]<sup>+</sup>.

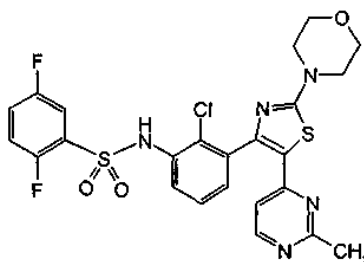
Пример 27. N-(2-хлор-3-[2-(4-морфолинил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



К раствору N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (0,15 г, 0,26 ммоль) и формиата аммония (0,16 г, 2,6 ммоль) в EtOAc (7 мл) и MeOH (7 мл) добавляли 20%-ный гидроксид палладия на углероде (0,16 г, 0,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Палладий отфильтровывали, используя нейлоновую мембрану. Фильтрат концентрировали под вакуумом до неочищенного желтого твердого вещества. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 10-100% EtOAc/гексаны с получением указанного в заголовке соединения в виде ярко-желтого твердого вещества (0,045 г; 29,7%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.85 (s, 1H), 8.96 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8.36 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7.62-7.75 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7.22 (t, J=9,1 Гц, 2H), 6.25 (dd, J=5,6, 1,3 Гц, 1H), 3.66-3.76 (m, 4H), 3.46-3.54 (m, 4H). МС (ИЭР): 550,1 [M+H]<sup>+</sup>.

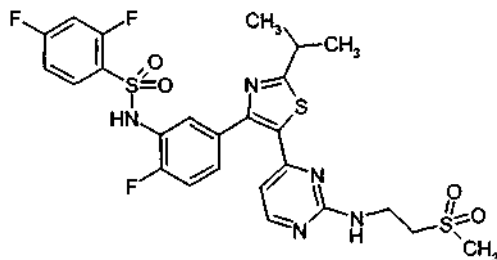
Пример 28. N-{2-хлор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Раствор N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,15 г, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) с PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,047 г, 0,064 ммоль) дегазировали в течение 5 мин. К этой смеси добавляли 2,0М диметилцинк в толуоле (0,39 мл, 0,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 ч реакционную смесь медленно гасили MeOH (15 мл) и затем разбавляли DCM (50 мл), фильтровали через нейлоновую мембрану и упаривали до неочищенного желтого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексаны, а затем 10% EtOH/EtOAc. Полученное твердое вещество растворяли в DCM (10 мл) и добавляли гексаны (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,02 г; 13,1%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.72 (s, 1H), 8.26 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 1H), 6.07 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3.71 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3.48-3.53 (m, 4H). Примечание: 2-Ме группа скрыта под пиком воды при 2,5 м.д. МС (ИЭР): 564,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 29. 2,4-Дифтор-N-(2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



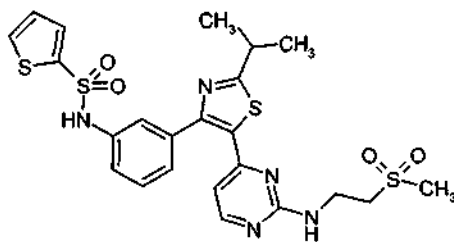
Стадия А. N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,4-дифторбензолсульфонамид



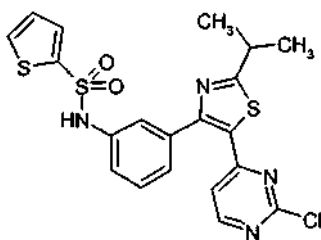
[2-(Метилсульфонил)этил]амин (267 мг, 2,169 ммоль) и N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-тиофенсульфонамид (100 мг, 0,217 ммоль) объединяли и нагревали до 56°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли DCM и 10%-ной водной HCl. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали дополнительным количеством DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSC<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением масла. Масло подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя от 100% DCM до 4:6 [DCM:(9:1 EtOAc:MeOH)]. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением масла. К маслу добавляли диэтиловый эфир и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (25,1 мг, 20%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, нагретый до 60°C) δ м.д. 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 (ИЭР): 548,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 31. N-{3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-тиофенсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-тиофенсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]анилин (600 мг, 1,8 ммоль) и тиофен-2-сульфонилхлорид (331 мг, 1,1 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (760 мг, 87,8%-ный выход).

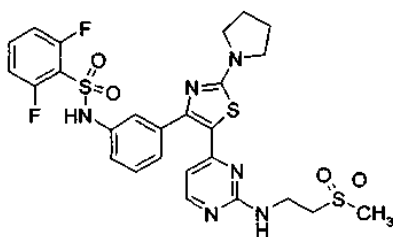
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8.27 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.13-7.17 (br, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 6.88 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.27-3.37 (m, 1H), 1.43 (d, J=7,1 Гц, 6H). МС (ЭР+): 477 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-тиофенсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя 2-аминоэтилметилсульфон (258 мг, 2,096 ммоль) и N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-тиофенсульфонамид (100 мг, 0,210 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (20 мг, 17%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.49 (s, 1H), 8.07 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7.82-7.92 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.04-7.12 (m, 1H), 6.04-6.14 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.32 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ИЭР): 564,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 32. 2,6-Дифтор-N-{3-[5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид

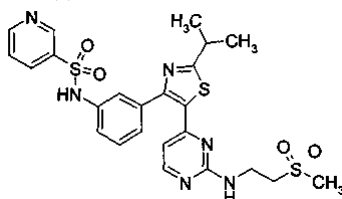


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя 2-аминоэтилметилсульфон (923 мг, 7,49 ммоль) и N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (400 мг, 0,749 ммоль), получали указанное в за-

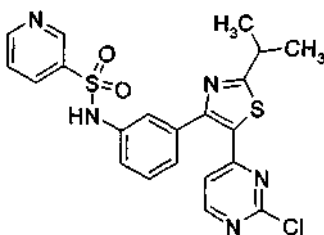
головке соединение в виде белого твердого вещества (27 мг, 4%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.87-11.12 (m, 1H), 7.75 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7.55-7.72 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 4H), 7.08 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5.57-5.85 (m, 1H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.29-3.43 (m, 7H), 2.88-3.05 (m, 4H), 1.86-2.04 (m, 3H). МС (ИЭР): 621,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 33. N-(3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-пиридинсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-пиридинсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]анилин (3 г, 9,1 ммоль) и пиридин-3-сульфонилхлорид (1,93 г, 10,9 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (3,1 г, 72%-ый выход).

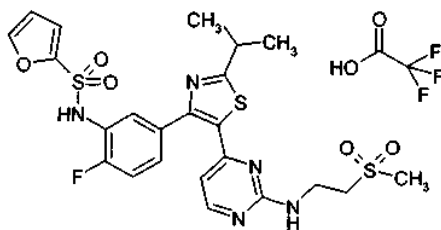
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.57-10.63 (br, 1H), 8.84 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8.74-8.78 (m, 1H), 8.50 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8.07-8.12 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 6.92 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.24-3.34 (m, 1H), 1.34 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H). МС (ЭР+): 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-{3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-пиридинсульфонамид.

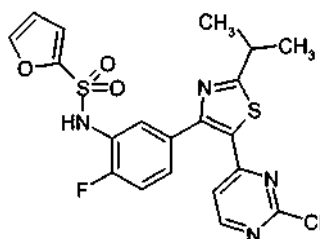
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя 2-аминоэтилметилсульфон (391 мг, 3,18 ммоль) и N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-пиридинсульфонамид (150 мг, 0,318 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (72 мг, 41%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.60 (s, 1H), 8.84 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8.76 (dd,  $J=4,8, 1,3$  Гц, 1H), 8.02-8.13 (m, 2H), 7.58 (dd,  $J=7,9, 4,8$  Гц, 1H), 7.46 (t,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.32 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 5.98-6.16 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J=2,4, 1,3$  Гц, 2H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.33 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 559,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 34. N-(2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2-фурансульфонамид, соль трифторуксусной кислоты



Стадия А. N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фурансульфонамид



5-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}амин (524 мг, 1,50 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и обрабатывали пиридином (0,243 мл, 3,00 ммоль). Через 5 мин добав-

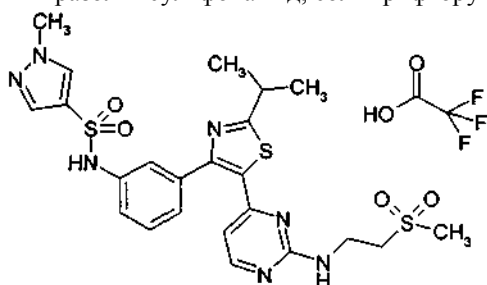
ляли 2-фурансульфонилхлорид (250 мг, 1,501 ммоль) при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 2н. водной HCl и экстрагировали DCM. DCM слой промывали рассолом, сушили над NaSO<sub>4</sub>, фильтровали, добавляли силикагель и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 1:1 гексан:(6:4:0,5 гексан:DCM:EtOAc). Получали указанное в заголовке соединение (88 мг, 12%-ый выход). МС (ИЭР): 479,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид, соль трифторуксусной кислоты.

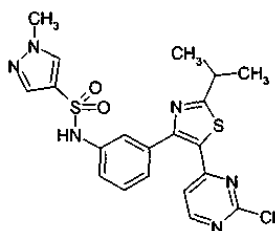
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фурансульфонамид (85 мг, 0,177 ммоль) и 2-аминоэтил-метил-сульфон (250 мг, 2,03 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (35 мг, 29%-ый выход) после очистки посредством Gilson Acidic HPLC (градиент от 10 до 90%, ацетонитрил/H<sub>2</sub>O+TFA; колонка C18).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.59 (s, 1H), 8.14 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7.83-8.01 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7.26 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6.97 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6.57 (dd, J=3,4, 1,7 Гц, 1H), 6.25 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3.60-3.74 (m, 2H), 3.15-3.40 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.32 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР) свободное основание: 567,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 35. 1-Метил-N-(3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид, соль трифторуксусной кислоты



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]анилин (600 мг, 1,8 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорид (0,49 г, 2,7 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 58,6%-ый выход).

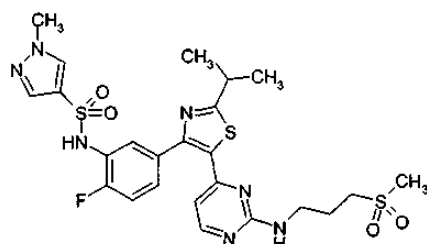
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8.31 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.72 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.65 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.92 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.31-3.41 (m, 1H), 1.44 (d, J=6,8, 6H). МС (ЭР+): 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. 1-Метил-N-{3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-1H-пиразол-4-сульфонамид, соль трифторуксусной кислоты.

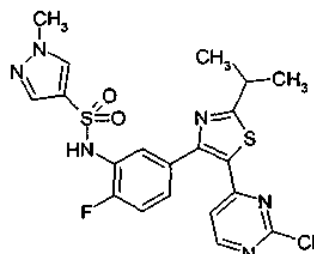
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонамид (100 мг, 0,211 ммоль) и 2-аминоэтилметилсульфон (259 мг, 2,105 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (75 мг, 50%-ый выход) в виде желтой пены после очистки посредством Gilson Acidic HPLC (градиент от 10 до 90%, ацетонитрил/H<sub>2</sub>O+TFA; колонка C18).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.31 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.14 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.15 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51-3.69 (m, 2H), 3.17-3.36 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.32 (d, J=6,9, 6H). МС (ИЭР) свободное основание: 562,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 36. N-{2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-1-метил-1H-имидазол-4-сульфонамид



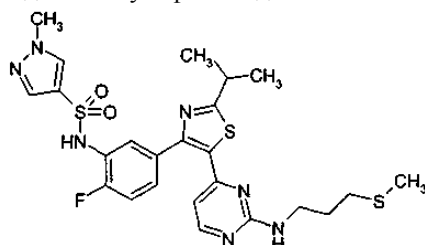
Стадия А. N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-имидазол-4-сульфонамид



{5-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}амин (160 мг, 0,459 ммоль) растворяли в DMF (3 мл) и добавляли пиридин (0,074 мл; 0,917 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли 1-метилимидазол-4-сульфонилхлорид (83 мг, 0,459 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение двух суток. Реакционную смесь охлаждали до КТ, добавляли силикагель и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя от 100% DCM до 100% EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (150 мг, 66%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.12 (br. s, 1H), 8.49 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7.52-7.83 (m, 2H), 7.51 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.28-7.43 (m, 1H), 7.25 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7.05 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.00-3.23 (m, 1H), 1.35 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Стадия В. N-{2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[3-(метилтио)пропил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-1-метил-1Н-имидазол-4-сульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-имидазол-4-сульфонамид (75 мг, 0,152 ммоль) и [3-(метилтио)пропил]амин (86 мг, 0,817 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии В, в виде золотистого масла (76 мг, 89%-ный выход). МС (ИЭР): 561,4 [M+H]<sup>+</sup>.

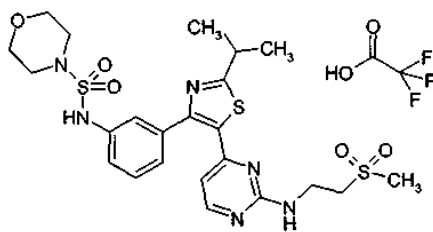
Стадия С. N-{2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-1-метил-1Н-имидазол-4-сульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 12, стадия В, используя оксон (208 мг, 0,34 ммоль) и N-{2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[3-(метилтио)пропил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-1-метил-1Н-имидазол-4-сульфонамид [76 мг, 0,135 ммоль (полученный путем объединения многочисленных партий, полученных способом, аналогичным стадии В)], получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (40 мг; 50%-ный выход).

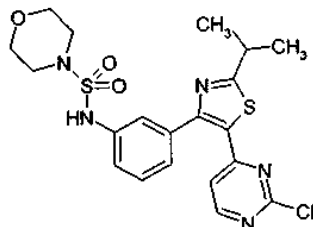
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.07 (s, 1H), 8.06 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7.66 (d, J=6,3 Гц, 2H), 7.39-7.55 (m, 1H), 7.37 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7.11-7.31 (m, 2H), 6.06-6.22 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.32 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР): 593,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 37. N-(3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-4-морфолинсульфонамид, соль трифторуксусной кислоты





Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-4-морфолин-сульфонамид



К раствору 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]анилина (1,5 г, 4,5 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли морфолин-4-сульфонилхлорид (1,26 г, 6,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Затем реакционную смесь промывали водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным NaSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:EtOAc 60:1) с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (297 мг, 13,8%-ный выход).

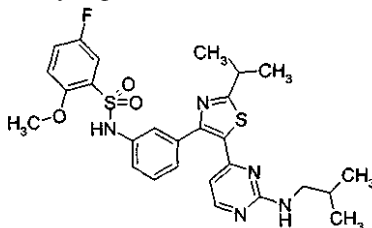
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8.30 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 6.98 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.58-3.64 (m, 4H), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 4H), 1.40 (d, J=7,0 Гц, 6H). МС (ЭР+): 480 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-[[2-(метилсульфонил)этил]амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-4-морфолинсульфонамид, соль трифторуксусной кислоты.

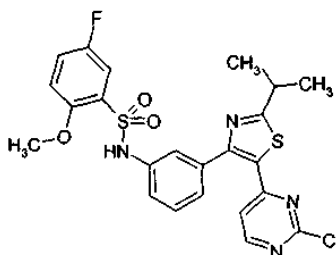
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-4-морфолинсульфонамид (92 мг, 0,192 ммоль) и 2-аминоэтилметилсульфон (189 мг, 1,533 ммоль), получали указанное в заголовке соединения (79 мг, 61%-ный выход) в виде светло-желтого твердого вещества после очистки посредством Gilson Acidic HPLC (градиент от 10 до 90%, ацетонитрил/H<sub>2</sub>O+TFA; колонка C18).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.09 (s, 1H), 8.12 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7.46 (br. s, 1H), 7.35 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.28 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3.63 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3.41-3.53 (m, 4H), 3.21-3.40 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 1.33 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР) свободное основание: 566,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 38. 5-Фтор-N-[3-(2-(1-метилэтил)-5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-2-(метилокси)бензолсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-5-фтор-2-(метилокси)бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]анилин (309 мг, 0,934 ммоль) и 5-фтор-2-(метилокси)бензолсульфонилхлорид (210 мг, 0,934 ммоль), получали соединения, указанное в заголовке

стадии А, в виде белого твердого вещества (381 мг, 79%-ный выход).

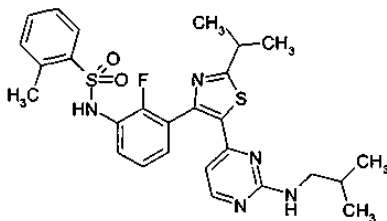
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.34 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.39-7.54 (m, 2H), 7.23-7.37 (m, 1H), 7.09-7.23 (m, 4H), 6.87 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 1H), 1.33 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Стадия В. 5-Фтор-N-[3-(2-(1-метилэтил)-5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-2-(метилокси)бензолсульфонамид.

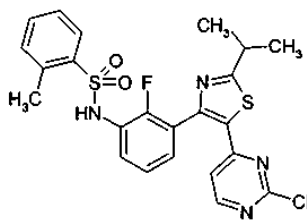
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-5-фтор-2-(метилокси)бензолсульфонамид (89 мг, 0,171 ммоль) и изобутиламин (0,172 мл, 1,715 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (58 мг, 61%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.27 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.36-7.52 (m, 2H), 7.29 (t,  $J=5,9$  Гц, 1H), 7.09-7.26 (m, 4H), 7.06 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5.92 (dd,  $J=6,6, 0,9$  Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15-3.27 (m, 1H), 2.99 (d,  $J=0,9$  Гц, 2H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.31 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H), 0.82 (d,  $J=6,7$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 556,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 39. N-[2-фтор-3-(2-(1-метилэтил)-5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-2-метилбензолсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-метилбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-изопропилтиазол-4-ил)-2-фторанилин (350 мг, 1,003 ммоль) и 2-метилбензолсульфонилхлорид (0,145 мл, 1,00 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А, в виде желтого твердого вещества (140 мг, 28%-ный выход).

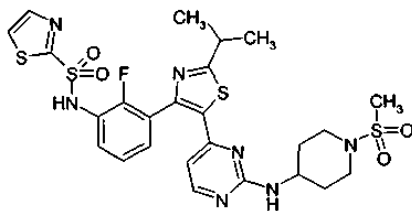
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.37 (s, 1H), 8.35-8.65 (m, 1H), 7.70 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7.11-7.50 (m, 6H), 6.73 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.34 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Стадия В. N-[2-фтор-3-(2-(1-метилэтил)-5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-2-метилбензолсульфонамид.

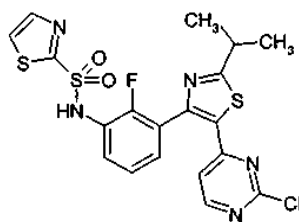
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-метилбензолсульфонамид (70 мг, 0,139 ммоль) и изобутиламин (0,140 мл, 1,39 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (45 мг, 60%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.37 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.67-7.85 (m, 1H), 7.41-7.59 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.15-7.28 (m, 2H), 5.64-5.89 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.88-3.13 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.72-1.91 (m, 1H), 1.34 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H), 0.86 (d,  $J=6,1$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 540,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 40. N-(2-фтор-3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-1,3-тиазол-2-сульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1,3-тиазол-2-сульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-изопропилтиазол-4-ил)-2-фторанилин (2,5 г, 7,2 ммоль) и тиазол-2-сульфонилхлорид (1,45 г, 7,88 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (1,05 г, 30,0%-ный выход).

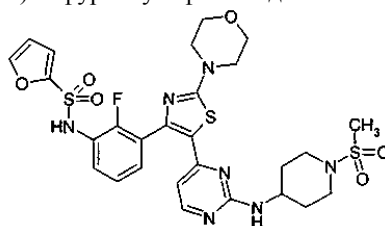
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 11.01 (br. s, 2H), 8.58 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8.09 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 8.01 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.88 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 1.36 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H). МС (ЭР+): 496 [M+H] $^+$ .

Стадия В. N-{2-фтор-3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-1,3-тиазол-2-сульфонамид.

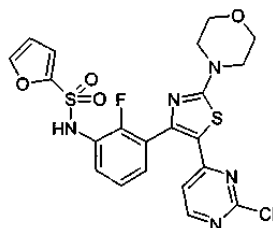
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1,3-тиазол-2-сульфонамид (70 мг, 0,141 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-4-пиперидинамин (126 мг, 0,706 ммоль), получали указанное в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (43 мг, 48%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.96 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J=4,3$  Гц, 1H), 7.71-8.02 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 1H), 7.25 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6.95-7.23 (m, 2H), 5.90-6.23 (m, 1H), 3.64-3.94 (m, 1H), 3.37-3.64 (m, 3H), 3.24 (br. s, OH), 2.65-2.93 (m, 5H), 1.79-2.00 (m, 2H), 1.39-1.59 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 6H). МС (ИЭР): 638,1 [M+H] $^+$ .

Пример 41. N-(2-фтор-3-[5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино}-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2-фурансульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилин (3,0 г, 7,6 ммоль) и фуран-2-сульфонилхлорид (1,4 г, 8,4 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (2,5 г, 63%-ный выход).

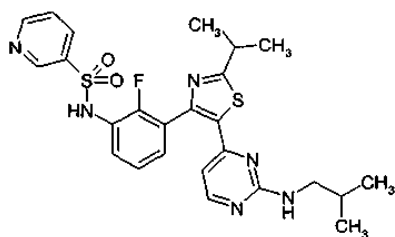
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 8.07 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.42-7.75 (br, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.02 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 6.37-6.42 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 4H), 3.72-3.78 (m, 4H). МС (ЭР+): 522 [M+H] $^+$ .

Стадия В. N-{2-фтор-3-[5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино}-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид.

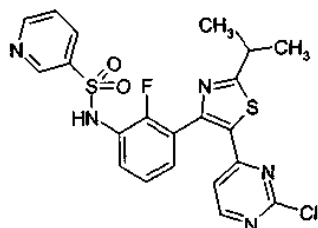
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фурансульфонамид (91,2 мг, 0,175 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-4-пиперидинамин (249 мг, 1,398 ммоль), получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (55 мг, 48%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.57 (s, 1H), 7.82 - 8.02 (m, 2H), 7.34 (td,  $J=7,3$ , 1,8 Гц, 1H), 7.17- 7.29 (m, 2H), 6.95-7.15 (m, 2H), 6.54 (dd,  $J=3,2$ , 1,7 Гц, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.67 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H), 3.36-3.55 (m, 6H), 2.64-2.95 (m, 5H), 1.86 (d,  $J=10,3$  Гц, 2H), 1.48 (d,  $J=10,4$  Гц, 2H). МС (ИЭР): 664,2 [M+H] $^+$ .

Пример 42. N-[2-фтор-3-(2-(1-метилэтил)-5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-3-пиридинсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-пиридинсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-изопропилтиазол-4-ил)-2-фторанилин (3 г, 8,6 ммоль) и пиридин-3-сульфонилхлорид (1,68 г, 9,5 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (2,1 г, 75,3%-ный выход).

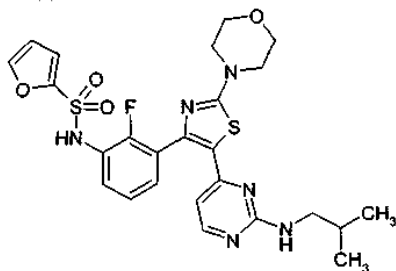
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 8.97-9.01 (br, 1H), 8.76-8.79 (m, 1H), 8.35 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 6.69 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 1.44 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H). МС (ЭР+): 490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-[2-фтор-3-(2-(1-метилэтил)-5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-3-пиридинсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-пиридинсульфонамид (150 мг, 0,306 ммоль) и изобутиламин (0,307 мл, 3,06 ммоль), получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (105 мг, 65%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.53 (s, 1H), 8.83 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8.73 (dd,  $J=4,8, 1,0$  Гц, 1H), 8.03-8.13 (m, 1H), 7.99 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.53 (dd,  $J=8,1, 4,9$  Гц, 1H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.09-7.33 (m, 3H), 5.67-5.93 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 2.84-3.09 (m, 2H), 1.69-1.87 (m, 1H), 1.30 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H), 0.81 (d,  $J=5,3$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 527,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

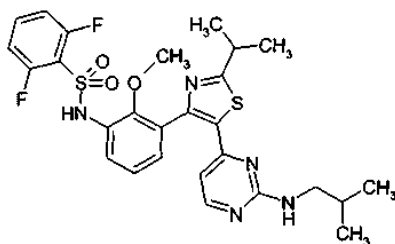
Пример 43. N-{2-фтор-3-[5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид



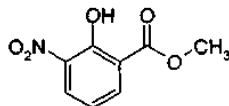
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фурансульфонамид (150 мг, 0,287 ммоль) и изобутиламин (0,288 мл, 2,87 ммоль), получали указанное в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (88 мг, 55%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.56 (s, 1H), 7.77-7.91 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 2H), 7.10 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7.03 (d,  $J=3,4$  Гц, 1H), 6.54 (dd,  $J=3,3, 1,7$  Гц, 1H), 3.66 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H), 3.41 (t,  $J=4,5$  Гц, 4H), 2.97 (br. s, 2H), 1.78 (dt,  $J=13,4, 6,7$  Гц, 1H), 0.73-0.87 (m, 7H). МС (ИЭР): 559,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 44. 2,6-Дифтор-N-[3-(2-(1-метилэтил)-5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метилокси)фенил]бензолсульфонамид



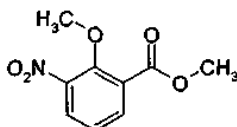
Стадия А. Метил-2-гидрокси-3-нитробензоат



К раствору 2-гидрокси-3-нитробензойной кислоты (25 г, 136 ммоль) в DMF (125 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (37,8 г, 273 ммоль). Затем к смеси при КТ по каплям добавляли диметилсульфат (48,2 г, 382 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного  $NH_4Cl$  (800 мл) при  $0^\circ C$ . Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (500 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические слои последовательно промывали водой, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (26,8 г, 99,6%-ный выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д. 8.10-8.18 (m, 2H), 7.97-8.03 (br, 1H), 6.95-7.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).

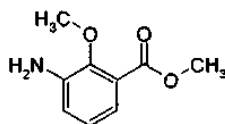
Стадия В. Метил-2-метокси-3-нитробензоат



К раствору метил-2-гидрокси-3-нитробензоата (26,8 г, 136 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (61 г, 440 ммоль). Затем к смеси при КТ по каплям добавляли йодметан (62 г, 436 ммоль). Смесь перемешивали при  $45^\circ C$  в течение 5 ч. Затем смесь охлаждали до КТ и добавляли воду. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (500 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические слои последовательно промывали водой, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке стадии В (28,4 г, 98,8%-ный выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 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).

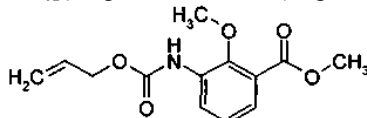
Стадия С. Метил-3-амино-2-метоксибензоат



К раствору метил-2-метокси-3-нитробензоата (28,4 г, 134 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли Ni Рэ-нея (3 г). Смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  (50 фунтов на кв.дюйм (345 кПа)/ $25^\circ C$ ) в течение 3,5 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха с получением неочищенного продукта, который очищали посредством перекристаллизации в EtOAc с получением соединения, указанного в заголовке стадии С, метил-3-амино-2-метоксибензоата (23,5 г, 96,4%-ный выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 6.80-6.93 (m, 3H), 5.10-5.25 (br, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

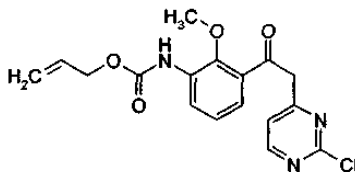
Стадия D. Метил-2-(метилокси)-3-{[(2-пропен-1-илокси)карбонил]амино}бензоат



К раствору метил-3-амино-2-метоксибензоата (94 г, 580 ммоль) (из объединенных партий, полученных, как описано выше) в THF (1800 мл) добавляли насыщенный  $NaHCO_3$  (60,9 г, 725 ммоль). Затем по каплям при  $0^\circ C$  добавляли 2-пропен-1-ил-хлоридокарбонат (83,7 г, 696 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор экстрагировали EtOAc (700 мл  $\times 3$ ). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке стадии D (123 г, 80%-ный выход), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д. 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).

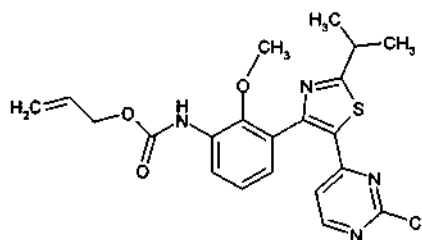
## Стадия Е. 2-Пропен-1-ил-[3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-(метилокси)фенил]карбамат



К раствору метил-2-(метилокси)-3-[[2-пропен-1-илокси]карбонил]амино}бензоата (123 г, 464 ммоль) в сухом THF (800 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 1440 ммоль, 1440 мл) и раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при  $0^{\circ}\text{C}$ . Затем к раствору эфира и основания при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин по каплям добавляли раствор 2-хлор-4-метилпиримидина (72 г, 560 ммоль) в THF (150 мл). Раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при КТ. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (800 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (1 л  $\times$ 3). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-колонки на силикагеле, элюируя DCM. Этот раствор упаривали с получением твердого вещества. Оранжевое твердое вещество растирали с небольшим количеством  $\text{EtOAc}$  и фильтровали, промывая диэтиловым эфиром, с получением соединения, указанного в заголовке стадии Е (109,9 г, 67,8%-ный выход).

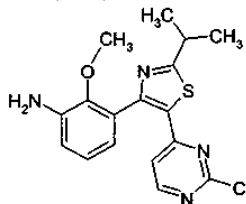
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 13.64-13.68 (br, 1H), 8.38 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 1H), 6.87 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.92-6.15 (m, 1H), 5.23-5.40 (m, 2H), 4.66-4.70 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

Стадия F. 2-Пропен-1-ил-[3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)фенил]карбамат



К раствору 2-пропен-1-ил-[3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-(метилокси)фенил]карбамата (15,4 г, 42 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли NBS (7,6 г, 42 ммоль) и раствор оставляли перемешиваться при КТ в течение 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученное масло разбавляли DMSO (150 мл) и сразу добавляли 2-метилпропантдиоамид (6,6 г, 63,8 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при КТ реакция завершалась. Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и органический слой последовательно промывали водой и рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:петролейный эфир 2:1) с получением соединения, указанного в заголовке стадии F (12,1 г, 63,8%-ный выход), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

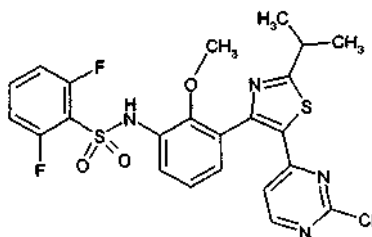
Стадия G. 3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)анилин



К раствору 2-пропен-1-ил-[3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)фенил]карбамата (12,1 г, 22,5 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли уксусную кислоту (3,8 мл, 66,6 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,45 г, 0,56 ммоль). Затем к смеси по каплям при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (8,5 мл, 33 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (200 мл  $\times$ 2). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали петролейным эфиром (500 мл) с получением соединения, указанного в заголовке стадии G (10 г, 60,8%-ный выход), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия H. N-[3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)фенил]-

## 2,6-дифторбензолсульфонамид



К раствору 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)анилина (10 г, 28 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли пиридин (6,6 г, 83,7 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. К смеси по каплям добавляли 2,6-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (5,9 г, 27,9 ммоль) в DCM (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Затем реакционную смесь промывали водой (200 мл) и экстрагировали DCM (2×200 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным NaSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:DCM 1:1) с получением соединения, указанного в заголовке стадии Н (8,7 г, 58,2%-ный выход).

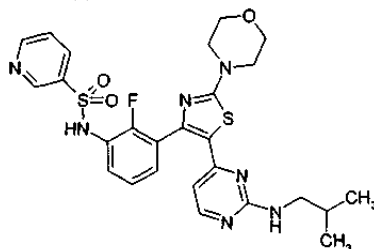
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8.21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.63-7.67 (br, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.58 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3.35-3.40 (m, 4H), 1.44 (d, J=6,4 Гц, 6H). m/z (ЭР+): 537 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия I. 2,6-Дифтор-N-[3-(2-(1-метилэтил)-5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метилокси)фенил]бензолсульфонамид.

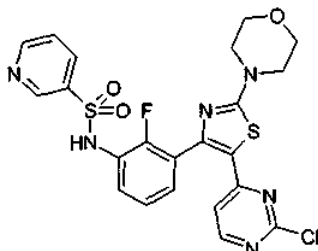
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-[3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)фенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,279 ммоль) и изобутиламин (0,140 мл, 1,397 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белой пены (86,3 мг, 27%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.37 (s, 1H), 7.94 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7.54-7.73 (m, 1H), 7.37 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.15-7.32 (m, 3H), 6.99-7.17 (m, 2H), 5.74 (dd, J=2,2, 1,1 Гц, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (br. s, 2H), 1.81 (dt, J=13,3, 6,6 Гц, 1H), 1.31 (d, J=6,8 Гц, 6H), 0.85 (d, J=6,6 Гц, 6H). МС (ИЭР): 574,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 45. N-(2-фтор-3-[5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-пиридинсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-пиридинсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилин (3 г, 7,7 ммоль) и пиридин-3-сульфонилхлорид (1,49 г, 8,4 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (2,9 г, 71,5%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 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 (ЭР+): 533 [M+H]<sup>+</sup>.

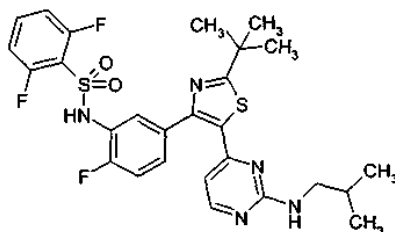
Стадия В. N-{2-фтор-3-[5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-пиридинсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-пиридинсульфонамид (155 мг,

0,291 ммоль) и изобутиламин (0,292 мл, 2,91 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (83 мг, 50%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.53 (s, 1H), 8.83 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.03-8.13 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7.53 (dd,  $J=8,1, 4,9$  Гц, 1H), 7.31-7.44 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 2H), 7.09 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 5.39-5.65 (m, 1H), 3.66 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H), 3.36-3.49 (m, 4H), 2.82-3.14 (m, 2H), 1.77 (dt,  $J=13,3, 6,7$  Гц, 1H), 0.82 (d,  $J=6,6$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 570,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

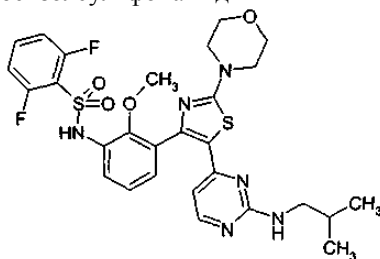
Пример 46. N-[5-(2-(1,1-диметилэтил)-5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид



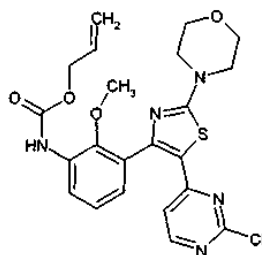
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (200 мг, 0,371 ммоль) и изобутиламин (0,372 мл, 3,71 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белой пены (90 мг, 42%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.88 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.61-7.78 (m, 1H), 7.26-7.42 (m, 3H), 7.14-7.27 (m, 3H), 6.04-6.22 (m, 1H), 2.89-3.07 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.82 (d,  $J=6,4$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 576,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 47. 2,6-Дифтор-N-(2-(метилокси)-3-[5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



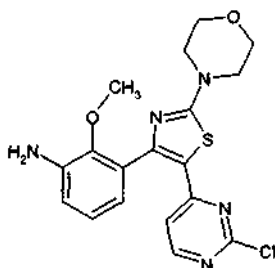
Стадия А. 2-Пропен-1-ил-[3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)фенил]карбамат



К раствору 2-пропен-1-ил-[3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-(метилокси)фенил]карбамата (30 г, 82,9 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли NBS (14,8 г, 82,9 ммоль) и раствор оставляли перемешиваться при КТ в течение 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и полученное масло разбавляли DMSO (240 мл) и сразу добавляли 4-морфолинкарботиоамид (14,8 г, 101 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при КТ реакция завершалась. Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:петролейный эфир 2:1) с получением продукта стадии А (40 г, 98,8%-ный выход), который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия В. 3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)анилин

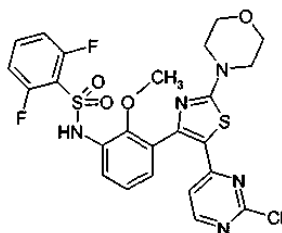




К раствору 2-пропен-1-ил-[3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)фенил]карбамата (40 г, 99 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли уксусную кислоту (11,3 мл, 197 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,3 г, 1,64 ммоль). Затем к смеси по каплям при 0°C добавляли гидрид три-н-бутилолова (37,3 мл, 145 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (400 мл × 2). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали петролейным эфиром (500 мл) с получением соединения, указанного в заголовке стадии В (26,1 г, 79,1%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8.10 (d, J=5,5 Гц, 1H), 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).

Стадия С. N-[3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)фенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-метоксианилин (26,1 г, 64,7 ммоль) и 2,6-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (13,8 г, 64,7 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии С (10,2 г, 27,2%-ный выход).

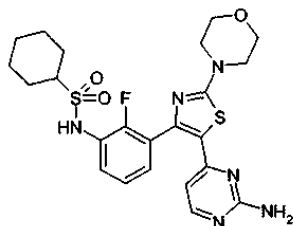
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8.23 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 4H), 6.40 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3.67-3.78 (m, 4H), 3.50-3.61 (m, 4H), 3.18 (s, 3H). МС (ЭР+): 580 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D. 2,6-Дифтор-N-{2-(метилокси)-3-[5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид.

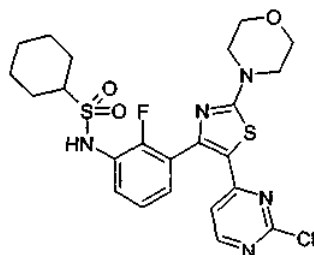
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-[3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метилокси)фенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,259 ммоль) и изобутиламин (0,259 мл, 2,59 ммоль), получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (17,8 мг, 11%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.31 (s, 1H), 7.78 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.59-7.70 (m, 1H), 7.33 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7.20 (t, J=9,1 Гц, 2H), 6.97-7.15 (m, 3H), 5.53 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.66 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3.40 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.99 (t, J=6,3 Гц, 2H), 1.64-1.85 (m, 1H), 0.83 (d, J=6,6 Гц, 6H). МС (ИЭР): 617,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 48. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)циклогексансульфонамид



Стадия А. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)циклогексансульфонамид



3-(5-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилин (200 мг, 0,510 ммоль) суспендировали в пиридине (2 мл) и через 5 мин добавляли циклогексансульфонилхлорид (0,148 мл, 1,021 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество циклогексансульфонилхлорида (0,100 мл, 0,69 ммоль) и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли силикагель и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя DCM и смесью 9:1 (EtOAc:MeOH). Продукт снова подвергали хроматографии с использованием градиента от 9:1 гексан:EtOAc с увеличением до 1:1. Чистые фракции концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (102 мг, 37%-ный выход). Реакцию повторяли в таком же объеме (46 мг, 17%-ный выход) и продукты объединяли с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (148 мг).

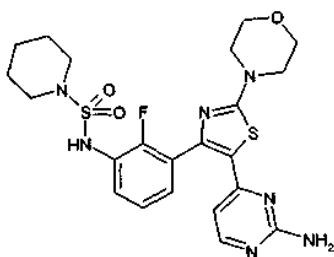
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 9.70 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.55 (td,  $J=7.6$ , 2,0 Гц, 2H), 7.14-7.38 (m, 3H), 6.65 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3.68 (t,  $J=4,7$  Гц, 4H), 3.52 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H), 2.79-3.04 (m, 1H), 2.01 (d,  $J=11,4$  Гц, 2H), 1.69 (d,  $J=13,0$  Гц, 3H), 1.47-1.63 (m, 2H), 1.26-1.42 (m, 3H), 0.84 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H).

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил} циклогексансульфонамид.

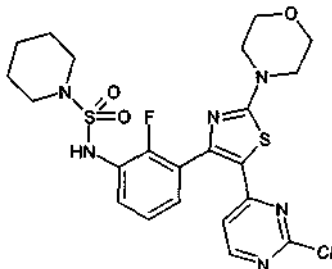
N-[3-(5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-{этил[2-(метилокси)этил]амино}-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]циклогексансульфонамид (148 мг, 0,275 ммоль) суспендировали в  $\text{NH}_4\text{OH}$  (4 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 48 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и нейтрализовали 5%-ной водной HCl; образовывалось твердое вещество. Твердое вещество разбавляли DCM и водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, добавляли силикагель и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя от 100% DCM до 1:1 [DCM:(9:1 EtOAc:MeOH)]. Чистые фракции объединяли и концентрировали. Продукт растирали в диэтиловом эфире и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка (58 мг, 41%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 9.67 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.43-7.62 (m, 1H), 7.09-7.41 (m, 2H), 6.35-6.74 (m, 2H), 5.80 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.68 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H), 3.43 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H), 2.81-3.02 (m, 1H), 1.69 (d,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1.51 (br. s, 1H), 1.33 (qd,  $J=12,1$ , 2,2 Гц, 2H), 0.89-1.22 (m, 5H). МС (ИЭР): 518,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 49. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-1-пиперидинсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-пиперидинсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилин (200 мг, 0,510 ммоль) и 1-пиперидинсульфонилхлорид (0,201 мл, 1,531 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии

А, в виде желтой пены (193 мг, 41%-ный и 29%-ный выход, повторенный во второй раз).

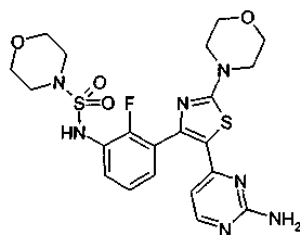
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9.72 (s, 1H), 8.15-8.44 (m, 1H), 7.45-7.67 (m, 1H), 7.22-7.42 (m, 2H), 6.61 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3.68 (t,  $J=4,7$  Гц, 4H), 3.52 (t,  $J=4,7$  Гц, 4H), 3.03 (t,  $J=5,0$  Гц, 4H), 1.24-1.66 (m, 6H).

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-пиперидинсульфонамид.

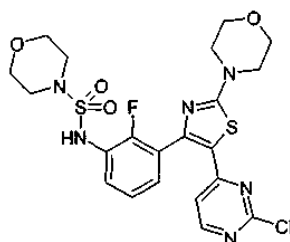
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 21, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-пиперидинсульфонамид (190 мг, 0,352 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (4 мл) в микроволновом реакторе в течение 75 мин при  $120^\circ\text{C}$ , получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (75 мг, 41%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9.69 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.51 (td,  $J=7,4, 2,2$  Гц, 1H), 7.05-7.38 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.79 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.68 (t,  $J=4,7$  Гц, 4H), 3.43 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H), 3.01 (t,  $J=5,0$  Гц, 4H), 1.33-1.52 (m, 6H). МС (ИЭР): 520,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 50. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-4-морфолинсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-4-морфолинсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилин (150 мг, 0,383 ммоль) и 4-морфолинсульфонилхлорид (142 мг, 0,766 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А, в виде желтой пены (96 мг, 46%-ный выход).

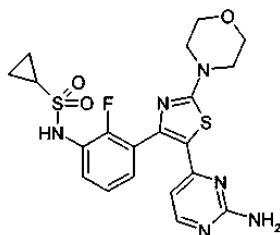
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9.78-10.01 (m, 1H), 8.34 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.58 (td,  $J=7,4, 2,4$  Гц, 1H), 7.17-7.41 (m, 2H), 6.57-6.68 (m, 1H), 3.68 (t,  $J=4,7$  Гц, 4H), 3.42-3.63 (m, 8H), 2.91-3.11 (m, 4H).

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-4-морфолинсульфонамид.

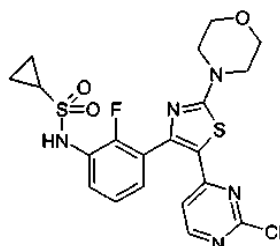
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 21, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-4-морфолинсульфонамид (96 мг, 0,177 ммоль) в  $\text{NH}_4\text{OH}$  (4 мл), которые нагревали в микроволновом реакторе в течение 40 мин при  $120^\circ\text{C}$ , получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (20 мг, 22%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9.86 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.54 (td,  $J=6,8, 3,5$  Гц, 1H), 7.19-7.31 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.80 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.68 (t,  $J=4,4$  Гц, 4H), 3.48-3.55 (m, 4H), 3.43 (t,  $J=4,4$  Гц, 4H), 2.96-3.03 (m, 4H). МС (ИЭР): 521,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 51. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}циклопропансульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}циклопропансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилин (150 мг, 0,383 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (0,039 мл, 0,383 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А, в виде желтого твердого вещества (125 мг, 66%-ный выход).

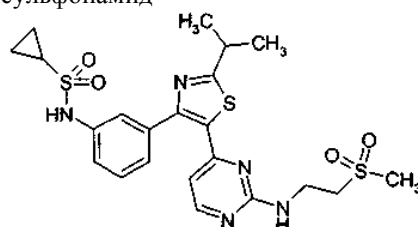
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 9.71 (s, 1H), 8.27-8.39 (m, 1H), 7.54 (td, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7.22-7.42 (m, 2H), 6.62-6.72 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.68 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3.52 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2.59-2.70 (m, 1H), 0.75-0.93 (m, 3H).

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}циклопропансульфонамид.

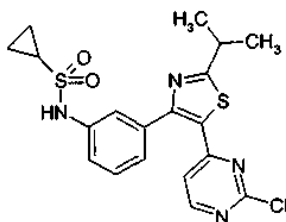
Суспензию N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}циклопропансульфонамида (125 мг, 0,252 ммоль) и 7M аммиака в MeOH (7 мл, 49 ммоль) нагревали в герметично закрытой пробирке до 80°C в течение 2 суток. Реакционную смесь разбавляли DCM и добавляли силикагель и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя от 100% DCM до 1:1 [DCM:(9:1 EtOAc:MeOH)]. Чистые фракции концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (62 мг). Неочищенный продукт подвергали повторной очистке посредством ЖХВД с обращенной фазой (градиент: ацетонитрил:вода с 0,1%TFA в обоих). Объединенные чистые фракции концентрировали, затем распределяли между DCM и насыщенным NaHCO<sub>3</sub>. DCM слой отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (26 мг, 21%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 9.67 (s, 1H), 7.86 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7.49 (td, J=7,4, 2,2 Гц, 1H), 7.11-7.38 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.84 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.68 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3.43 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2.53-2.68 (m, 1H), 0.74-0.92 (m, 4H). MS (ИЭР): 477,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 52. N-(3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-([2-(метилсульфонил)этил]амино)-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)циклопропансульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}циклопропансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]анилин (1,0 г, 3,03 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (465 мг, 3,32 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (1,24 г, 94,4%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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). MS (ЭР+): 435 [M+H]<sup>+</sup>.

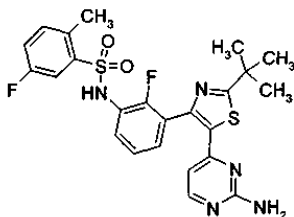
Стадия В. N-{3-[2-(1-метилэтил)-5-(2-([2-(метилсульфонил)этил]амино)-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}циклопропансульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя 2-аминоэтил-метилсульфон (396 мг, 3,22 ммоль) и N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}циклопропансульфонамид (140 мг, 0,322 ммоль), получали указанное в заголовке соединения в

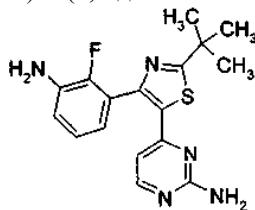
виде белого твердого вещества (41 мг, 23%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 9.84 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7.48 (br. s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6.34 (d,  $J=3,5$  Гц, 1H), 3.67 (d,  $J=5,5$  Гц, 2H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.54-2.64 (m, 1H), 1.37 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H), 0.92 (d,  $J=6,2$  Гц, 4H). МС (ИЭР): 522,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 53. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-5-фтор-2-метилбензолсульфонамид



Стадия А. 4-[4-(3-Амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин



В микроволновом реакционном сосуде 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин (590 мг, 1,626 ммоль) объединяли с  $\text{NH}_4\text{OH}$  28-30% (15 мл, 385 ммоль) и 1,4-диоксаном (4 мл). Смесь нагревали в микроволновой печи в течение 40 мин при 130°C. Затем неочищенный продукт разбавляли водой (100 мл) с последующей экстракцией EtOAc (100 мл). EtOAc слой промывали рассолом, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Затем органические вещества фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал растворяли в DCM (2 мл), вводили путем инъекции в верхнюю часть колонки с силикагелем, затем очищали, используя EtOAc и гексаны. Целевые фракции концентрировали досуха с получением соединения, указанного в заголовке стадии А, в виде бежевого порошка (490 мг, 1,355 ммоль, 83%-ный выход).

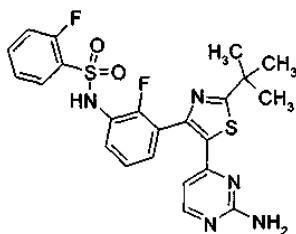
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 8.06 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 6.97 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6.86 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.58 (t,  $J=6,2$  Гц, 1H), 6.15 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-5-фтор-2-метилбензолсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (0,082 г, 0,239 ммоль) и 2-метил-5-фторбензолсульфонилхлорид (0,055 г, 0,263 ммоль), получали указанное в заголовке соединения (57 мг, 0,11 ммоль, 46%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.48 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.44 (dd,  $J=8,8, 2,6$  Гц, 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.16-7.29 (m, 2H), 6.71 (s, 2H), 5.73 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). МС (ЭР+): 516  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 54. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2-фторбензолсульфонамид

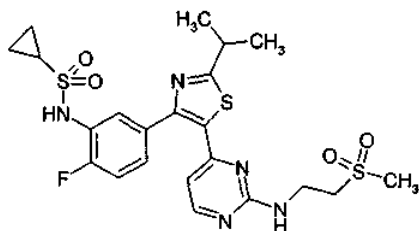


Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (0,082 г, 0,239 ммоль) и 2-фторбензолсульфонилхлорид (0,051 г, 0,263 ммоль), получали указанное в заголовке соединения, N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фторбензолсульфонамид (66 мг, 0,125 ммоль, 52,4%-ный выход).

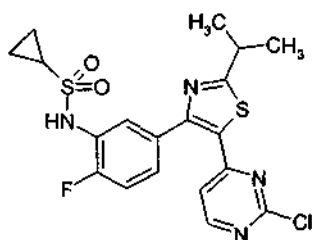
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.57 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.32 (t,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7.20-7.29 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.79 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 1.40 (s, 9H). МС (ЭР+): 502  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 55. N-{2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[2-(метилсульфонил)этил]амино}-4-пиримидинил)-

1,3-тиазол-4-ил]фенил)циклопропансульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}циклопропансульфонамид



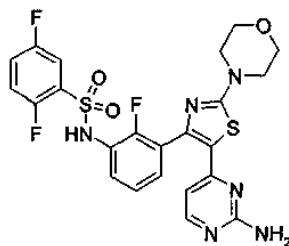
Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя {5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}амин (283 мг, 0,811 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (114 мг, 0,811 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (247 мг, 67%-ный выход). МС (ИЭР): 453,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{2-(метилсульфонил)этил}амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]фенил}циклопропансульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}циклопропансульфонамид (80 мг, 0,177 ммоль) и 2-аминоэтилметилсульфон (174 мг, 1,413 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (49 мг, 51%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 9.70 (s, 1H), 8.13 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7.44 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7.25-7.41 (m, 2H), 6.33 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3.62 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3.32 (br. s, 2H), 3.22-3.27 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.52-2.68 (m, 1H), 1.33 (d, J=6,9 Гц, 6H), 0.71-0.96 (m, 4H). МС (ИЭР): 540,1 [M+H]<sup>+</sup>.

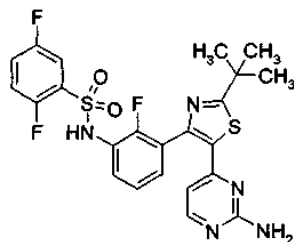
Пример 56. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Суспензию N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (200 мг, 0,352 ммоль) и аммиака в MeOH 7M (7 мл, 49,0 ммоль) нагревали в герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь упаривали на силикагеле и подвергали хроматографии, 0-50% 1:9 ацетон: CHCl<sub>3</sub> в EtOAc. Полученное твердое вещество растирали в MeOH с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, 27%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.70 (br. s, 1H), 7.78 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.40-7.59 (m, 3H), 7.37 (td, J=7,4, 2,0 Гц, 1H), 7.14-7.31 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.58 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3.66 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3.40 (t, J=4,6 Гц, 4H). МС (ИЭР): 549,1 [M+H]<sup>+</sup>.

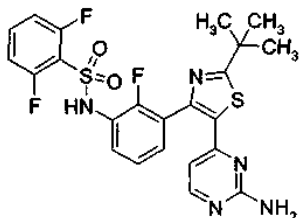
Пример 57. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 51, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфон-амид (200 мг, 0,371 ммоль) и аммиак в MeOH 7M (6 мл, 42,0 ммоль) и нагревание до 80°C в течение ночи, получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (158 мг, 78%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.70 (s, 1H), 7.93 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.79 (d, J=5,1 Гц, 1H), 1.35 (s, 9H). МС (ИЭР): 520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 58а. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



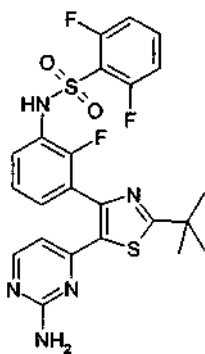
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 51, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфон-амид (196 мг, 0,364 ммоль) и аммиак в метаноле 7M (8 мл, 56,0 ммоль) и нагревание до 90°C в течение 24 ч, получали указанное в заголовке соединение, N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (94 мг, 47%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.83 (s, 1H), 7.93 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7.55-7.70 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.31 (t, J=6,3 Гц, 1H), 7.14-7.27 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 5.79 (d, J=5,13 Гц, 1H), 1.35 (s, 9H). МС (ИЭР): 519,9 [M+H]<sup>+</sup>.

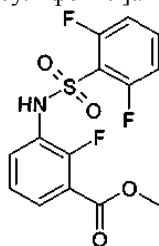
Пример 58b. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид.

19,6 мг N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (может быть получен согласно примеру 58а) объединяли с 500 мкл этилацетата в 2-мл флаконе при комнатной температуре. Суспензию подвергали температурному циклу между 0-40°C в течение 48 ч. Полученную суспензию оставляли охлаждаться до комнатной температуры и твердые вещества собирали посредством вакуумного фильтрования. Твердые вещества анализировали с помощью методов анализа: Raman (спектроскопия комбинационного рассеяния), PXRD (дифракция рентгеновских лучей на порошке), DSC/TGA (термогравиметрический анализ), которые указали на кристаллическую форму, отличную от кристаллической формы, полученной в примере 58а выше.

Пример 58с. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



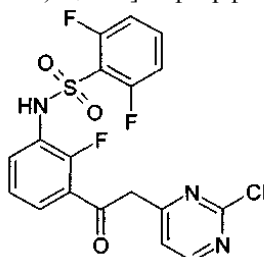
Стадия А. Метил-3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторбензоат



Метил-3-амино-2-фторбензоат (50 г, 1 экв.), а потом дихлорметан (250 мл, 5 об.) загружали в реактор. Содержимое перемешивали и охлаждали примерно до 15°C и добавляли пиридин (26,2 мл, 1,1 экв.). После добавления пиридина содержимое реактора доводили примерно до 15°C и начинали добавлять 2,6-

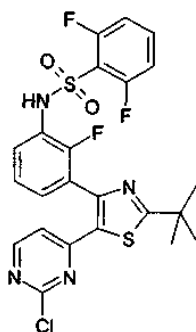
дифторбензолсульфонилхлорид (39,7 мл, 1,0 экв.) посредством капельной воронки. Температуру во время добавления поддерживали менее 25°C. После завершения добавления содержимое реактора нагревали до 20-25°C и выдерживали в течение ночи. Добавляли этилацетат (150 мл) и посредством перегонки удаляли дихлорметан. После окончания перегонки реакцию смесь еще разбавляли этилацетатом (5 об.) и концентрировали. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 об.) и водой (4 об.), и содержимое нагревали до 50-55°C при перемешивании до растворения всех твердых веществ. Слой давали отстояться, после чего их разделяли. Органический слой разбавляли водой (4 об.) и содержимое нагревали до 50-55°C в течение 20-30 мин. Слой давали отстояться, после чего их разделяли, и этилацетатный слой упаривали при пониженном давлении до примерно 3 об. Добавляли этилацетат (5 об.) и снова упаривали при пониженном давлении до примерно 3 об. Затем в реактор добавляли циклогексан (9 об.) и содержимое нагревали до образования флегмы в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C. Твердые вещества отфильтровывали и промывали циклогексаном (2×100 мл). Твердые вещества сушили на воздухе в течение ночи с получением метил-3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино]-2-фторбензоата (94,1 г, 91%).

Стадия В. N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Метил-3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино]-2-фторбензоат (490 г, 1 экв.), полученный в общем в соответствии со стадией А, выше, растворяли в THF (2,45 л, 5 об.) и перемешивали и охлаждали до 0-3°C. В реакцию смесь загружали 1М раствор бис(триметилсилил)амида лития в THF (5,25 л, 3,7 экв.) с последующим добавлением 2-хлор-4-метилпиримидина (238 г, 1,3 экв.) в THF (2,45 л, 5 об.). Затем реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 4,5М HCl (3,92 л, 8 об.). Водный слой (нижний слой) удаляли и выбрасывали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении до примерно 2 л. IPAC (изопропилацетат) (2,45 л) добавляли к реакционной смеси, которую затем концентрировали до примерно 2 л. Добавляли IPAC (0,5 л) и МТВЕ (2,45 л) и перемешивали в течение ночи под N<sub>2</sub>. Твердые вещества фильтровали. Твердые вещества и маточный фильтрат вместе добавляли обратно и перемешивали в течение нескольких часов. Твердые вещества отфильтровывали и промывали МТВЕ (примерно 5 об.). Твердые вещества помещали в вакуумную печь при 50°C на ночь. Твердые вещества сушили в вакуумной печи при 30°C в течение выходных дней с получением N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (479 г, 72%).

Стадия С. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



В реакционный сосуд загружали N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (30 г, 1 экв.), а затем дихлорметан (300 мл). Реакционную суспензию охлаждали до примерно 10°C и 3 приблизительно равными порциями добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (12,09 г, 1 экв.), перемешивая в течение 10-15 мин между добавлениями. После окончательного добавления NBS реакцию смесь нагревали до примерно 20°C и перемешивали в течение 45 мин. Затем в реакционный сосуд добавляли воду (5 об.), смесь перемешивали и потом разделяли слои. В дихлорметановый слой снова добавляли воду (5 об.), смесь перемешивали и разделяли слои. Дихлорметановые слои концентрировали до примерно 120 мл. К реакционной смеси добавляли этилацетат (7 об.) и концентрировали до примерно 120 мл. Затем к реакционной смеси добавляли диметилацетамид (270 мл) и охлаждали до примерно 10°C. К содержимому реактора 2 равными порциями добавляли 2,2-диметилпропантиоамид (1,3 г, 0,5 экв.) при перемешивании в течение примерно 5 мин между добавлениями. Реакционную смесь нагревали до 20-25°C. Через 45 мин содержимое сосуда нагревали до 75°C и

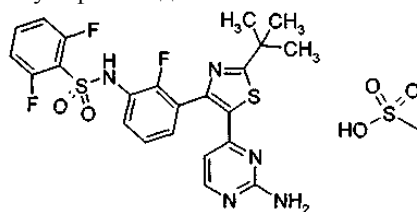


выдерживали в течение 1,75 ч. Затем реакционную смесь охлаждали 5°C и медленно загружали воду (270 мл), поддерживая температуру ниже 30°C. Потом загружали этилацетат (4 об.), смесь перемешивали и разделяли слои. В водный слой снова загружали этилацетат (7 об.) и содержимое перемешивали и разделяли. В водный слой опять загружали этилацетат (7 об.) и содержимое перемешивали и разделяли. Органические слои объединяли и промывали водой (4 об.) 4 раза и перемешивали в течение ночи при 20-25°C. Затем органические слои концентрировали при нагревании и под вакуумом до 120 мл. Потом содержимое сосуда нагревали до 50°C и медленно добавляли гептаны (120 мл). После добавления гептанов содержимое сосуда нагревали до образования флегмы, затем охлаждали до 0°C и выдерживали в течение примерно 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали и промывали гептанами (2×2 об.). Затем твердый продукт сушили под вакуумом при 30°C с получением N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (28,8 г, 80%).

Стадия D. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

В реакторе для работы под давлением емкостью 1 галлон смесь N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (120 г), полученного в соответствии со стадией C, выше, и гидроксида аммония (28-30%, 2,4 л, 20 об.) нагревали в герметично закрытом реакторе для работы под давлением до 98-103°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали и промывали минимальным количеством маточного раствора и сушили под вакуумом. Твердые вещества добавляли к смеси EtOAc (15 об.)/вода (2 об.) и нагревали до полного растворения при 60-70°C, и водный слой удаляли и выбрасывали. EtOAc слой насыщали водой (1 об.) и нейтрализовывали водн. HCl до pH примерно 5,4-5,5 и добавляли воду (1 об.). Водный слой удаляли и выбрасывали при 60-70°C. Органический слой промывали водой (1 об.) при 60-70°C и водный слой удаляли и выбрасывали. Органический слой фильтровали при 60°C и концентрировали до 3 об. В смесь загружали EtOAc (6 об.) и нагревали и перемешивали при 72°C в течение 10 мин, затем охлаждали до 20°C и перемешивали в течение ночи. EtOAc удаляли посредством вакуумной перегонки с концентрированием реакционной смеси до примерно 3 об. Реакционную смесь выдерживали при примерно 65-70°C в течение примерно 30 мин. Кристаллы продукты, имеющие такую же кристаллическую форму, как кристаллы, полученные в примере 58b (и получаемые с помощью методики примера 58b) выше, загружали в гептановую суспензию. Медленно при 65-70°C добавляли гептан (9 об.). Суспензию перемешивали при 65-70°C в течение 2-3 ч и затем медленно охлаждали до 0-5°C. Продукт отфильтровывали, промывали EtOAc/гептаном (3/1 об./об., 4 об.) и сушили при 45°C под вакуумом с получением N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (102,3 г, 88%).

Пример 58d. Метансульфонат N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида



К раствору N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (204 мг, 0,393 ммоль) в изопропанол (2 мл) добавляли метансульфоновою кислоту (0,131 мл, 0,393 ммоль) и раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Образовывался белый осадок и суспензию фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке продукта в виде белого кристаллического твердого вещества (210 мг, 83%-ный выход).

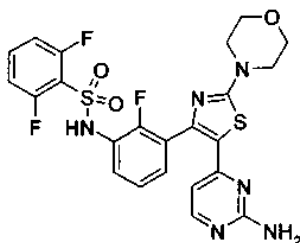
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.85 (s, 1H), 7.92-8.05 (m, 1H), 7.56-7.72 (m, 1H), 6.91-7.50 (m, 7H), 5.83-5.98 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 3H), 1.36 (s, 9H). MS (ИЭР): 520,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 58e. Метансульфонат N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида.

N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (может быть получен согласно примеру 58a) (2,37 г, 4,56 ммоль) объединяли с предварительно отфильтрованным ацетонитрилом (5,25 об., 12,4 мл). При 20°C добавляли предварительно отфильтрованный раствор метансульфоновою кислоты (1,1 экв., 5,02 ммоль, 0,48 г) в H<sub>2</sub>O (0,75 экв., 1,78 мл). Температура полученной смеси увеличивалась до 50-60°C, несмотря на то, что поддерживали низкую скорость перемешивания. После достижения температуры смеси 50-60°C добавляли заправку суспензии метансульфоната N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (1,0% об./об., суспендированный в 0,2 об. предварительно

отфильтрованного ацетонитрила) и смесь выдерживали при перемешивании с достаточно быстрой скоростью для того, чтобы не дать твердым частицам отстояться, при 50-60°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0-5°C при 0,25°C/мин и выдерживали при 0-5°C в течение 6 ч. Смесь фильтровали, и влажный осадок дважды промывали предварительно отфильтрованным ацетонитрилом. Первая промывка состояла из 14,2 мл (6 об.) предварительно отфильтрованного ацетонитрила, а вторая промывка состояла из 9,5 мл (4 об.) предварительно отфильтрованного ацетонитрила. Влажное твердое вещество сушили при 50°C под вакуумом, получая 2,39 г (85,1%-ный выход) продукта.

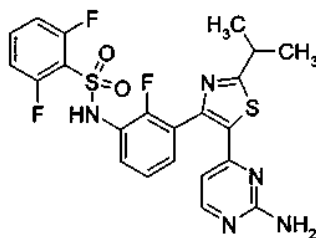
Пример 59. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 51, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (250 мг, 0,440 ммоль) и аммиак в MeOH 7M (7 мл, 49,0 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (187 мг, 72%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.82 (br. s, 1H), 7.78 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.55-7.71 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H), 6.52 (s, 2H), 5.59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3.66 (t, J=4,3 Гц, 4H), 3.40 (d, J=4,5 Гц, 4H). МС (ИЭР): 549,1 [M+H]<sup>+</sup>.

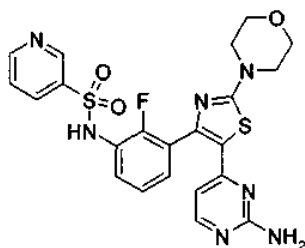
Пример 60. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



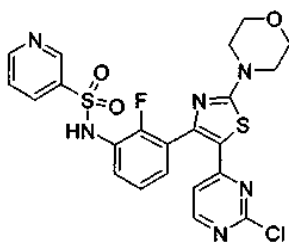
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 51, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (200 мг, 0,381 ммоль) и аммиак в MeOH 7M (6 мл, 42,0 ммоль) и нагревание до 45°C в течение ночи, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (128 мг, 63%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.84 (s, 1H), 7.93 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7.55-7.70 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.30 (t, J=6,3 Гц, 1H), 7.13-7.27 (m, 3H), 6.71 (s, 2H), 5.79 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3.17-3.27 (m, 1H), 1.30 (d, J=6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР): 506,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 61. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-пиридинсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-пиридинсульфонамид



К раствору 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилина (3 г, 7,7 ммоль) в пиридине (15 мл) по каплям добавляли пиридин-3-сульфонилхлорид (1,49 г, 8,4 ммоль) к смеси. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали DCM (2×100 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 5:1) с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (2,9 г, 71,5%-ный выход).

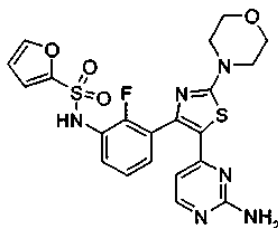
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.55-10.60 (br, 1H), 8.82-8.86 (m, 1H), 8.72-8.76 (m, 1H), 8.30 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8.07-8.13 (m, 1H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 6.47 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.47-3.57 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 4H). МС (ЭР+): 533 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-пиридинсульфонамид.

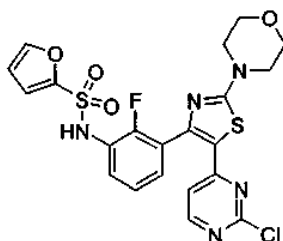
Суспензию N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-пиридинсульфонамида (195 мг, 0,366 ммоль) и аммиака в изо-PrOH 2M (8 мл, 16,0 ммоль) нагревали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали на силикагеле и подвергали хроматографии (10-100% 1:9 MeOH:EtOAc в DCM). После растирания в диэтиловом эфире получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (88 мг, 45%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.56 (s, 1H), 8.84 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8.75 (dd, J=4,7, 1,0 Гц, 1H), 7.99-8.15 (m, 1H), 7.82 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=7,9, 5,0 Гц, 1H), 7.33-7.46 (m, 1H), 7.24 (d, J=6,3 Гц, 2H), 6.55 (br. s, 2H), 5.56 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3.59-3.72 (m, 4H), 3.34-3.49 (m, 4H). МС (ИЭР): 514,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 62. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2-фурансульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фурансульфонамид



К раствору 3-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-морфолинотиазол-4-ил)-2-фторанилина (3 г, 7,6 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли пиридин (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C. По каплям к смеси добавляли фуран-2-сульфонилхлорид (1,4 г, 8,4 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали DCM (2×100 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 4:1) с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (2,5 г, 63%-ный выход).

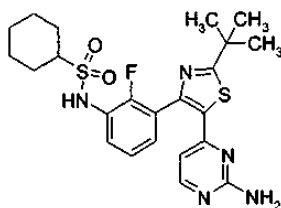
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8.07 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.42-7.75 (br, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.02 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 6.37-6.42 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 4H), 3.72-3.78 (m, 4H). МС (ЭР+): 522 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фурансульфонамид.

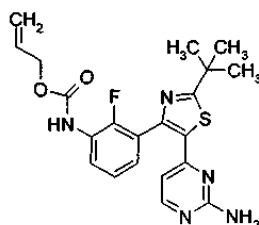
Суспензию N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фурансульфонамида (150 мг, 0,287 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 мл, 128 ммоль) нагревали в микроволновом реакторе при  $120^\circ\text{C}$  в течение 40 мин. В отношении целевого продукта данные ЖХ-МС были хорошими. Реакционную смесь нейтрализовали 5н.  $\text{HCl}$  и экстрагировали  $\text{DCM} \times 2$ . Неочищенную смесь упаривали на силикагеле и подвергали хроматографии (10-50% 1:9  $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$  в  $\text{DCM}$ ). После растирания в  $\text{MeOH}$  получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (102 мг, 68%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.57 (s, 1H), 7.78-7.94 (m, 2H), 7.34 (td,  $J=7,4, 2,0$  Гц, 1H), 7.14-7.30 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=3,5$  Гц, 1H), 6.44-6.61 (m, 3H), 5.64 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.67 (t,  $J=4,7$  Гц, 4H), 3.41 (t,  $J=4,6$  Гц, 4H). МС (ИЭР): 502,2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Пример 63. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил) циклогексансульфонамид

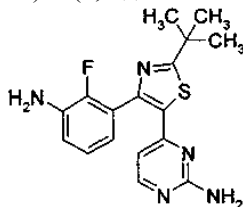


Стадия А. 2-Пропен-1-ил-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил} карбамат



Раствор 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил} карбамата (535 мг, 1,197 ммоль) и аммиака в  $\text{MeOH}$  7н. (6 мл, 42,0 ммоль) нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Неочищенную реакционную смесь упаривали на силикагеле и подвергали хроматографии (0-15%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ). Получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (233 мг, 41%-ный выход). МС (ИЭР): 428,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. 4-[4-(3-Амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин



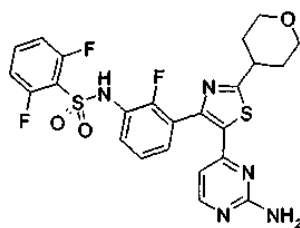
Раствор 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил} карбамата (220 мг, 0,515 ммоль) в  $\text{TBAF}$  (1 мл, 1,0 ммоль) в 1М  $\text{THF}$  нагревали в микроволновом реакторе при  $130^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Неочищенную реакционную смесь упаривали на силикагеле и подвергали хроматографии (1:9:90  $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{DCM}$  в  $\text{DCM}$  10-80%). Получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (100 мг, 56%-ный выход). МС (ИЭР): 344,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил} циклогексансульфонамид.

К раствору 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамина (100 мг, 0,291 ммоль) в  $\text{DCM}$  (2 мл) добавляли пиридин (0,4 мл, 4,95 ммоль), а затем циклогексилсульфонилхлорид (0,042 мл, 0,291 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться при КТ в течение 24 ч при КТ. Растворитель удаляли и концентрированный остаток оставляли стоять при КТ в течение ночи. Затем остаток упаривали на силикагеле и подвергали хроматографии (1:9  $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$  в  $\text{DCM}$ ). После растирания в диэтиловом эфире получали указанное в заголовке соединение (50 мг, 33%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9.65 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7.33 (t,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7.26 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.01 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 2.79-2.92 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.68 (d,  $J=12,6$  Гц, 2H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.22-1.36 (m, 2H), 1.07-1.24 (m, 3H). МС (ИЭР): 490,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 64. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид

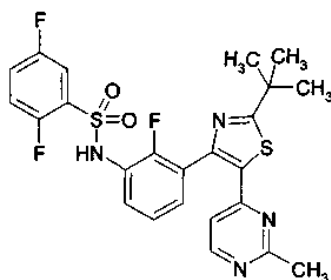


Суспензию N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (20,7 г, 36,5 ммоль) и гидроксида аммония (500 мл) нагревали в стальном реакторе до 100°C. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали и анализировали посредством ЖХВД. Реакционную смесь концентрировали. Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) и водой (300 мл), затем подкисляли бн. HCl до pH 1. Смесь экстрагировали 1% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до 400 мл. К реакционной смеси добавляли этанол (400 мл) и концентрировали досуха. К реакционной смеси снова добавляли этанол (400 мл) и концентрировали досуха. К реакционной смеси добавляли этанол (500 мл) и кипятили с обратным холодильником. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C, фильтровали и промывали EtOH.

Продукт сушили под вакуумом при 60°C в течение 2 суток. Получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (17 г, 85%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.90 (br. s, 1H), 7.98 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.56-7.84 (m, 1H), 6.93-7.54 (m, 5H), 6.77 (br. s, 2H), 5.85 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3.92 (d, J=9,9 Гц, 2H), 3.46 (t, J=11,2 Гц, 2H), 3.20-3.32 (m, 1H), 1.90-2.06 (m, 2H), 1.57-1.81 (m, 2H). МС (ИЭР): 548,10 [M+H]<sup>+</sup>.

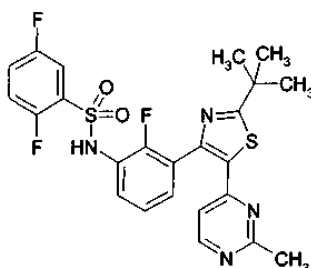
Пример 65. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



К суспензии N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (200 мг, 0,371 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (8,6 мг, 7,4 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли 2М раствор хлорида метилцинка в THF (0,371 мл, 0,742 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 16 ч при 60°C. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесь 0-100% EtOAc/DCM. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением 90 мг (0,174 ммоль, 46,8%-ный выход) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 8.47 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.29 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6.64 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). МС (ИЭР): 520,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 65 (альтернативный). N-(3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид

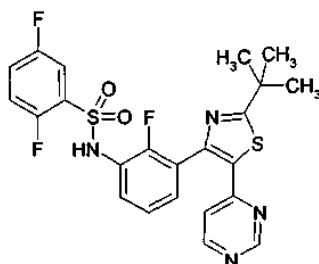


Через суспензию N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (21,54 г, 40 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) барботировали аргон в течение 10 мин. Реакционную смесь обрабатывали 2н. диметилцинком в толуоле (40 мл, 80 ммоль) под аргоном. Реакционную смесь обрабатывали аддуктом PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,326 г, 0,400 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 2 ч реакционную смесь анализировали посредством ЖХВД. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли MeOH до гашения реакции. После гашения реакционную смесь разбавляли NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный) (200 мл) и экстрагировали EtOAc

(3×, 200 мл). EtOAc слои перемешивали с активированным углеродом (darco G-60, 100 меш, порошок) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку из SiO<sub>2</sub> (3" (7,62 см) × 3" (7,62 см)) и промывали EtOAc. Реакционную смесь концентрировали. К реакционной смеси добавляли IPA (350 мл) и нагревали до образования флегмы. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали IPA и водой (200 мл). Продукт сушили под вакуумом при 60°C в течение 2 суток. Получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (17,5 г, 80%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 8.47 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.29 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6.64 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). МС (ИЭР): 519 [M+H]<sup>+</sup>.

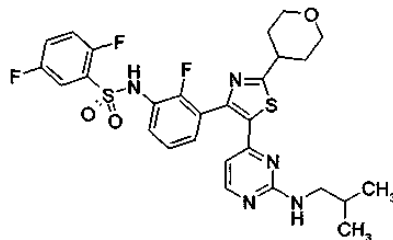
Пример 66. N-(3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



К раствору N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (100 мг, 0,186 ммоль) и TEA (52 мкл, 0,371 ммоль) в EtOH (5 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 10%-ный (об./об.) палладий на углероде (50 мг, 0,048 ммоль). Суспензию переносили в сосуд для гидрирования и устанавливали в прибор для гидрирования Фишера-Портера. Сосуд заполняли H<sub>2</sub> (50 фунтов на кв.дюйм (345 кПа)) и перемешивали при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением 90 мг (0,178 ммоль, 96%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.30 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6.89 (d, J=5,3 Гц, 1H), 1.43 (s, 9H). МС (ИЭР): 504,6 [M+H]<sup>+</sup>.

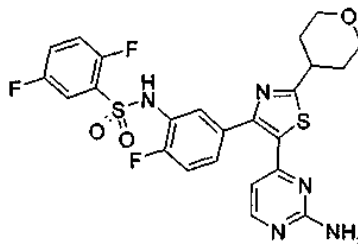
Пример 67. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,150 г, 0,265 ммоль) и изобутиламин (1,052 мл, 10,58 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (108 мг, 0,166 ммоль, 62,9%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.77 (s, 1H), 8.02 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.44-7.64 (m, 3H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.27 (t, J=7,8 Гц, 1H), 5.68-6.07 (m, 1H), 3.83-3.96 (m, 2H), 3.38-3.55 (m, 2H), 3.21-3.32 (m, 1H), 2.87-3.18 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 2H), 1.61-1.92 (m, 3H), 0.74-0.99 (m, 6H). МС (ИЭР): 604,20 [M+H]<sup>+</sup>.

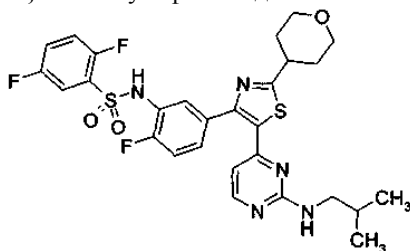
Пример 68. N-(5-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 51, стадия В, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,120 г, 0,212 ммоль) и аммиак (7н. раствор в MeOH, 4,54 мл, 31,7 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (71 мг, 0,13 ммоль, 60%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.80 (s, 1H), 8.06 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.45-7.71 (m, 3H), 7.34-7.45 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.19 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3.88-4.03 (m, 2H), 3.40-3.56 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 1.92-2.07 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 2H). МС (ИЭР): 548,11 [M+H]<sup>+</sup>.

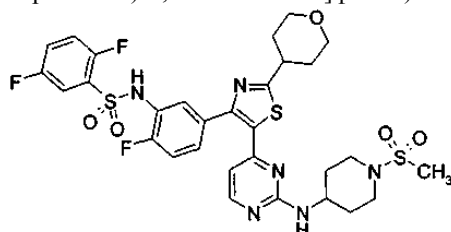
Пример 69. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-5-[5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (120 мг, 0,212 ммоль) и изобутиламин (1,1 мл, 11 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде светло-оранжевого твердого вещества (94 мг, 0,16 ммоль, 74%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.81 (br. s, 1H), 7.83-8.30 (m, 1H), 7.43-7.71 (m, 3H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 1H), 5.97-6.36 (m, 1H), 3.73-4.07 (m, 2H), 3.47 (t, J=11,0 Гц, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 2.94-3.16 (m, 2H), 1.93-2.08 (m, 2H), 1.61-1.89 (m, 3H), 0.75-0.93 (m, 6H). МС (ИЭР): 604,19 [M+H]<sup>+</sup>.

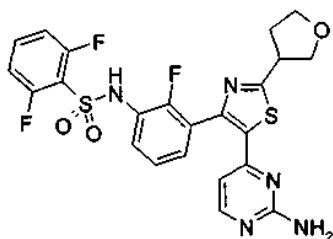
Пример 70. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-5-[5-(2-[[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино]-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



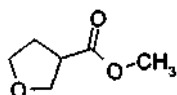
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (120 мг, 0,212 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-4-пиперидинамин (377 мг, 2,12 ммоль) в THF (1 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (89 мг, 0,12 ммоль, 59%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.83 (s, 1H), 8.14 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7.46-7.73 (m, 3H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.22-7.34 (m, 1H), 5.99-6.51 (m, 1H), 3.95 (dd, J=11,4, 2,0 Гц, 2H), 3.41-3.58 (m, 4H), 3.18-3.33 (m, 1H), 2.69-2.93 (m, 5H), 1.81-2.06 (m, 5H), 1.66-1.81 (m, 2H), 1.42-1.65 (m, 2H). МС (ИЭР): 709,18 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 71. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-3-фуранил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. Метилтетрагидро-3-фуранкарбоксилат

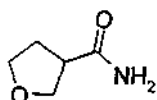


К раствору тетрагидро-3-фуранкарбоновой кислоты (10,00 г, 86,0 ммоль) в MeOH (172 мл) добавляли серную кислоту (13,8 мл, 258 ммоль). Реакционную смесь нагревали до образования флегмы в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток распределяли между водой (500 мл) и DCM (200 мл). Фазы разделяли и водную фракцию экстрагировали DCM (200 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и рассолом (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением метилтетрагидро-3-фуранкарбоксилата (10,1 г, 78 ммоль, 90%-ный выход) в виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 3.99 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3.86-3.95 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.71 (s,

3H), 3.01-3.18 (m, 1H), 2.03 -2.32 (m, 2H).

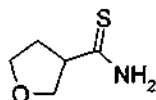
Стадия В. Тетрагидро-3-фуранкарбоксамид



Раствор метилтетрагидро-3-фуранкарбоксилата (10,1 г, 78 ммоль) в аммиаке (7н. раствор в MeOH, 55,5 мл, 388 ммоль) нагревали до 80°C в течение 72 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и сушили в течение 16 ч под высоким вакуумом с получением тетрагидро-3-фуранкарбоксамида (7,73 г, 67,1 ммоль, 86%-ный выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 5.12-6.10 (m, 2H), 3.86-4.05 (m, 3H), 3.74-3.86 (m, 1H), 2.84-3.04 (m, J=7,1, 6,8, 6,6, 6,6 Гц, 1H), 2.00-2.31 (m, 2H).

Стадия С. Тетрагидро-3-фуранкарботиоамид

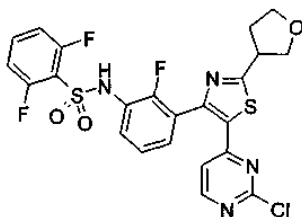


Раствор тетрагидро-3-фуранкарбоксамида (7,73 г, 67,1 ммоль) и реагента Лавессона (13,6 г, 33,6 ммоль) в THF (90 мл) нагревали до образования флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, вливали в насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (250 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4×100 мл).

Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством хроматографии (от 20 до 100% EtOAc:гексаны) получали тетрагидро-3-фуранкарботиоамид (3,78 г, 28,8 ммоль, 42,9%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7.35 (br. s, 2H), 3.95-4.30 (m, 2H), 3.70-3.94 (m, 2H), 3.40-3.69 (m, 1H), 2.28-2.52 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H).

Стадия D. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-3-фуранил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия А, используя N-{3-[2-хлор-4-пиримидинил]ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (1,00 г, 2,26 ммоль), NBS (0,423 г, 2,38 ммоль) и тетрагидро-3-фуранкарботиоамид (0,386 г, 2,94 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии D, в виде оранжевого твердого вещества (890 мг, 1,42 ммоль, 62,6%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.94 (s, 1H), 8.56 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7.59-7.83 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.33 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7.24 (t, J=9,1 Гц, 2H), 6.87 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.71-3.99 (m, 4H), 2.35-2.48 (m, 1H), 2.09-2.28 (m, 1H). МС (ИЭР): 553,03 [M+H]<sup>+</sup>.

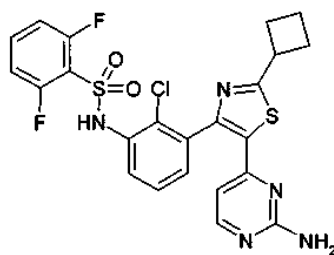
Стадия E. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-3-фуранил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 51, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-3-фуранил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,100 г, 0,181 ммоль) и аммиак (7н. раствор в MeOH, 3,88 мл, 27,1 ммоль), получали указанное в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (53 мг, 0,099 ммоль, 55%-ный выход).

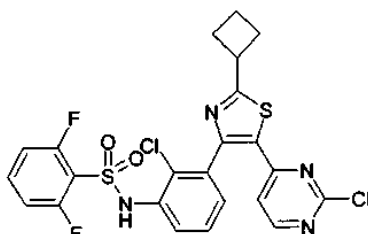
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.90 (s, 1H), 7.99 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.62-7.79 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.36 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7.17-7.33 (m, 3H), 6.78 (br. s, 2H), 5.84 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3.96-4.09 (m, 1H), 3.73-3.95 (m, 4H), 2.34-2.47 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 1H). МС (ИЭР): 534,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 72. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-циклобутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид





Стадия А. N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-циклобутил-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия А, используя N-{2-хлор-3-[(E)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (1,2 г, 2,5 ммоль), NBS (0,45 г, 2,5 ммоль) и циклобутанкарботиоамид (0,29 г, 2,5 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,75 г, 1,6 ммоль, 54%-ный выход).

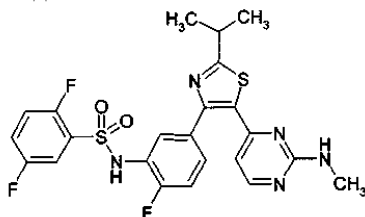
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.92-10.69 (m, 1H), 8.32-8.85 (m, 1H), 7.83-7.57 (m, 1H), 7.59-7.31 (m, 3H), 7.33-7.07 (m, 2H), 6.49 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.89 (квин., J=8,5 Гц, 1H), 2.67-2.14 (m, 4H), 2.14-1.79 (m, 2H). МС (ИЭР): 553 [M+H] $^+$ .

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-циклобутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 51, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-циклобутил-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,20 г, 0,36 ммоль) и 7н. аммиак в MeOH (10 мл, 70 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (0,030 г, 0,056 ммоль, 15%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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, 2H), 5.61 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3.83 (квин., J=8,4 Гц, 1H), 3.45-3.19 (m, 1H), 2.38 (q, J=8,5 Гц, 1H), 2.24 (квин., 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 (ИЭР): 534 [M+H] $^+$ .

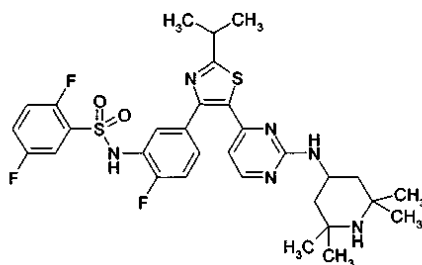
Пример 73. 2,5-дифтор-N-(2-фтор-5-[5-[2-(метиламино)-4-пиримидинил]-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,10 г, 0,190 ммоль) и метиламин в THF (1,0 мл, 2,0 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (0,082 г, 0,16 ммоль, 83%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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 (ИЭР): 520 [M+H] $^+$ .

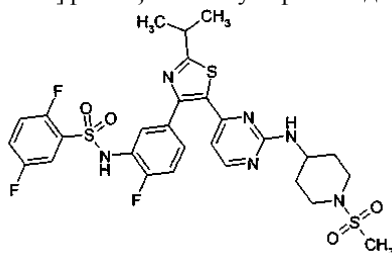
Пример 74. 2,5-Дифтор-N-[2-фтор-5-(2-(1-метилэтил)-5-(2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидинил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)фенил]бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,10 г, 0,19 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидинамин (0,30 г, 1,9 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (0,035 г, 0,054 ммоль, 29%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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 (ИЭР): 645  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

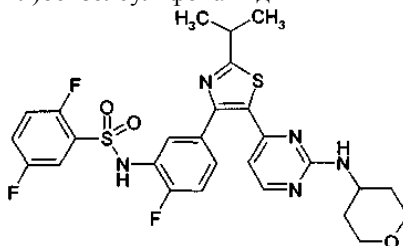
Пример 75. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,30 г, 0,57 ммоль), 1-(метилсульфонил)-4-пиперидинамин (0,3 г, 1,7 ммоль) и THF (1 мл), получали указанное в заголовке соединение (0,32 г, 0,48 ммоль, 84%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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 (ИЭР): 667  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

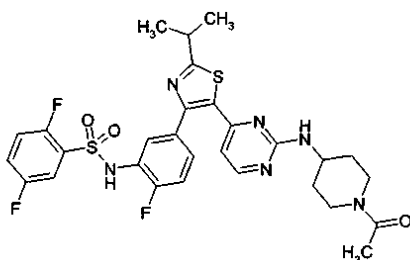
Пример 76. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-5-(2-(1-метилэтил)-5-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,10 г, 0,19 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-амин (0,19 г, 1,90 ммоль) в THF (1 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (0,094 г, 0,16 ммоль, 84%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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 (квин., J=6,9 Гц, 1H), 2.00 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1.41 (d, J=7,0 Гц, 6H). МС (ИЭР): 590  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

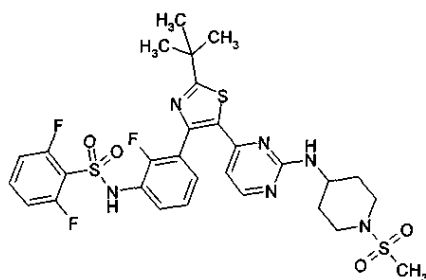
Пример 77. N-(5-[5-(2-[(1-ацетил-4-пиперидинил)амино]-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,10 г, 0,19 ммоль) и 1-ацетил-4-пиперидинамин (0,27 г, 1,9 ммоль) в THF (1 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (0,075 г, 0,12 ммоль, 62%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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 (ИЭР): 631  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

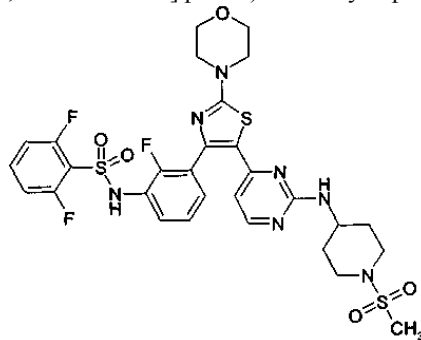
Пример 78. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,10 г, 0,19 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-4-пиперидинамин (0,30 г, 1,7 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (2 мл), получали указанное в заголовке соединение (0,026 г, 0,038 ммоль, 20%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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 (ИЭР): 681  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

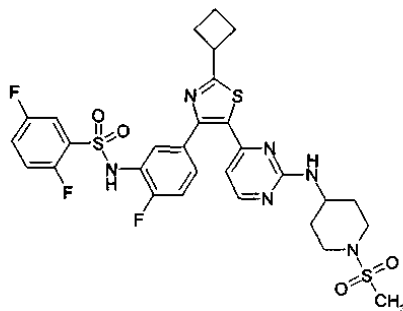
Пример 79. 2,6-дифтор-N-{2-фтор-3-[5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид



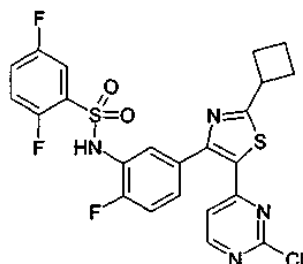
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,107 г, 0,188 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-4-пиперидинамин (0,3 г, 1,68 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (2 мл), получали указанное в заголовке соединение (0,020 г, 0,028 ммоль, 15%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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 (ИЭР): 710  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 80. N-(5-[2-циклобутил-5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-циклобутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия А, используя N-{5-[2-хлор-4-пиримидинил]ацетил}-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (1,34 г, 3,03 ммоль), NBS (0,540 г, 3,03 ммоль), циклобутанкарботиоамид (0,349 г, 3,03 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (0,5 г, 0,931 ммоль, 30,7%-ный выход).

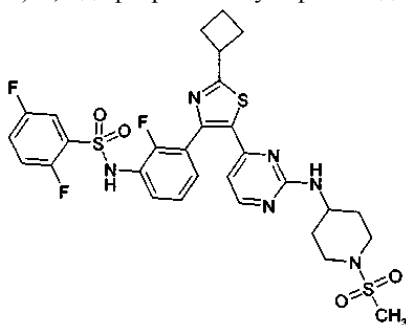
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.74 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.58-7.33 (m, 6H), 7.28 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6.83 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.89 (квин.,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2.43-2.19 (m, 4H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H). МС (ИЭР): 537  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-{5-[2-циклобутил-5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид.

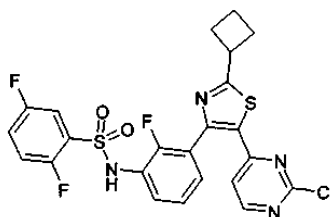
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-циклобутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,10 г, 0,19 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-4-пиперидинамин (0,33 г, 1,9 ммоль) и THF (2 мл), получали указанное в заголовке соединения (0,12 г, 0,18 ммоль, 98%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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 (квин.,  $J=8,5$  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 (ИЭР): 679  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 81. N-(3-[2-циклобутил-5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-циклобутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия А, используя N-(3-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетил)-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид (1,1 г, 2,5 ммоль), NBS (0,44

г, 2,5 ммоль) циклобутанкарботиоамид (0,29 г, 2,5 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (0,30 г, 0,56 ммоль, 22%-ный выход).

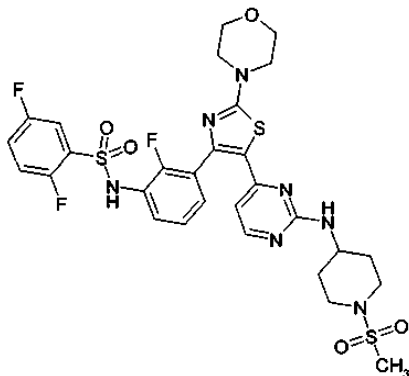
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.80 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.63-7.22 (m, 6H), 7.07 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.89 (квин.,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.13-1.94 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H). МС (ИЭР): 537  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-{3-[2-циклобутил-5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-циклобутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,10 г, 0,19 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-4-пиперидинамин (0,33 г, 1,9 ммоль) в THF (2 мл), получали указанное в заголовке соединение (0,075 г, 0,11 ммоль, 59%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.72 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.59-7.18 (m, 7H), 6.17-5.73 (m, 1H), 3.84 (квин.,  $J=8,4$  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),  $m/z$  (ИЭР): 679  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

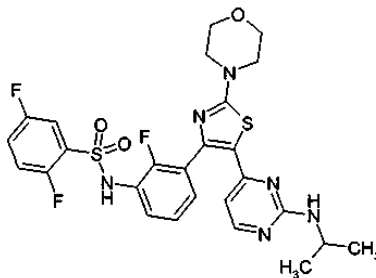
Пример 82. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-(2-{[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]амино}-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,2 г, 0,352 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-4-пиперидинамин (0,314 г, 1,76 ммоль) в THF (1 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,14 г, 0,197 ммоль, 56,0%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 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 (ИЭР): 710  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

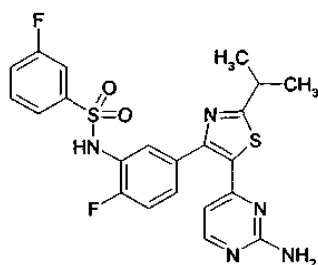
Пример 83. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-(2-{(1-метилэтил)амино}-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



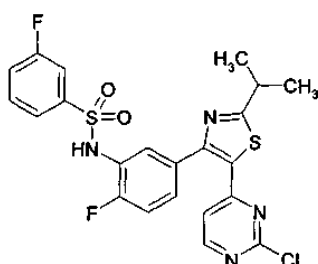
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,20 г, 0,35 ммоль) и изопропиламин (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,15 г, 0,25 ммоль, 72%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 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 (ИЭР): 591  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 84. N-{5-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин (12 г, 34,5 ммоль) и 3-фторбензолсульфонилхлорид (8,72 г, 44,8 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (9,3 г, 53,4%).

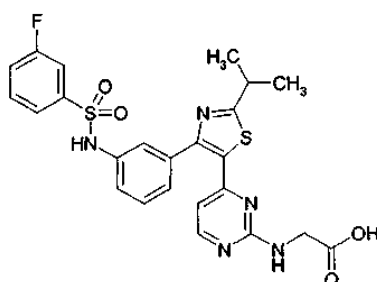
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 8.35 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.20-7.37 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 6.83-7.00 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 1.46 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H). МС (ЭР+): 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-{5-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фторбензолсульфонамид.

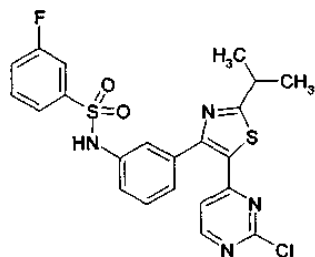
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 51, стадия В, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фторбензолсульфонамид (100 мг, 0,20 ммоль) и 7н. аммиак в MeOH (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (46 мг, 0,09 ммоль, 47,2%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) м.д.  $\delta$  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 (ИЭР): 487,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 85. N-(4-[4-(3-[(3-фторфенил)сульфонил]амино)фенил]-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил)глицин



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]анилин (1,0 г, 3,0 ммоль) и 3-фторбензолсульфонилхлорид (0,60 мл, 4,5 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А

(1,46 г, 2,99 ммоль, 100%-ный выход).

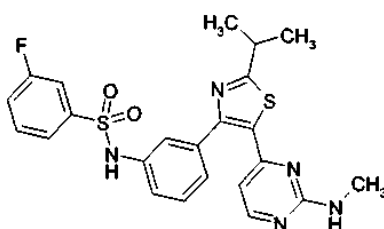
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.51 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7.48-7.65 (m, 4H), 7.37 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 6.97 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 1.38 (d,  $J=7,0$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 489,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-{4-[4-(3-{{(3-фторфенил)сульфонил}амино}фенил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил}глицин.

К раствору N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фторбензолсульфонамида (100 мг, 0,20 ммоль) в 1-бутаноле (5 мл) добавляли глицин (153 мг, 2,0 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (566 мг, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч, затем распределяли между водой и EtOAc. 1н. HCl устанавливали pH водного слоя ниже 4, и водный слой экстрагировали EtOAc. Этот органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (24 мг, 0,05 ммоль, 22,8%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.04 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H), 7.46-7.64 (m, 5H), 7.33 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.25-3.29 (m, 1H), 1.36 (d,  $J=6,7$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 528,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

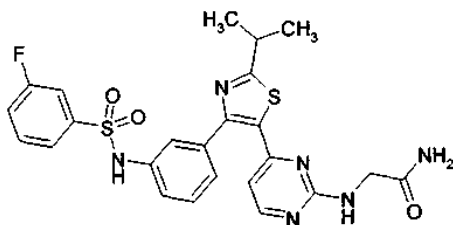
Пример 86. 3-Фтор-N-(3-[5-[2-(метиламино)-4-пиримидинил]-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид (100 мг, 0,20 ммоль), метиламин (2,0М в THF, 2,0 мл, 4,0 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (283 мг, 2,0 ммоль) в 1-бутаноле (5 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (100 мг, 0,21 ммоль, 100%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.51 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.33 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7.19-7.22 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.36 (d,  $J=6,7$  Гц, 6H);  $m/z$  (ИЭР): 485,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

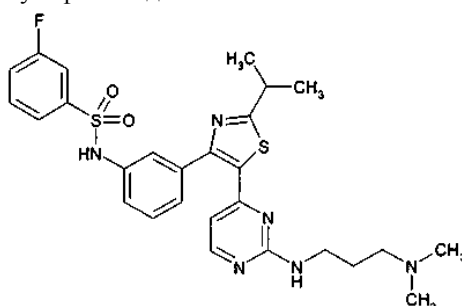
Пример 87. N<sup>2</sup>-(4-Г4-(3-{{(3-фторфенил)сульфонил}амино}фенил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил)глицинамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 86, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид (100 мг, 0,20 ммоль) и гидрохлорид глицинамида (225 мг, 2,0 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (566 мг, 4,0 ммоль) в 1-бутаноле (5 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (29 мг, 27,6%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.51 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.33 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7.19-7.22 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.36 (d,  $J=6,7$  Гц, 6H). МС (ИЭР): 527,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 88. N-{3-[5-(2-{{(3-(диметиламино)пропил)амино}фенил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид

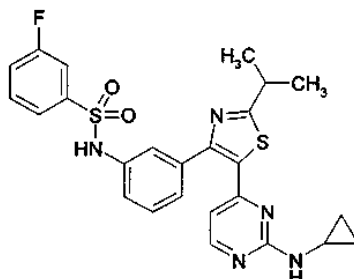


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-

пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид (100 мг, 0,20 ммоль), N,N-диметил-1,3-пропандиамин (260 мкл, 2,0 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (283 мг, 2,0 ммоль) в 1-бутаноле (5 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (84 мг, 0,15 ммоль, 75,8%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.01 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.45-7.63 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 3.24-3.31 (m, 3H), 2.31 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.66 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1.35 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ИЭР): 555,3 [M+H]<sup>+</sup>.

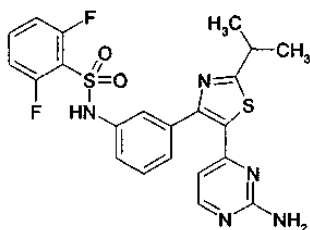
Пример 89. N-{3-[5-[2-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид (100 мг, 0,20 ммоль) и циклопропиламин (141 мкл, 2,0 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (283 мг, 2,0 ммоль) в 1-бутаноле (5 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (43 мг, 0,08 ммоль, 42,2%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.51 (s, 1H), 8.05 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.48-7.65 (m, 5H), 7.33 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7.19-7.23 (m, 3H), 6.09 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.67 (bs, 1H), 1.35 (d, J=7,0 Гц, 6H), 0.63 (d, J=4,7 Гц, 2H), 0.46 (bs, 2H). МС (ИЭР): 510,4 [M+H]<sup>+</sup>.

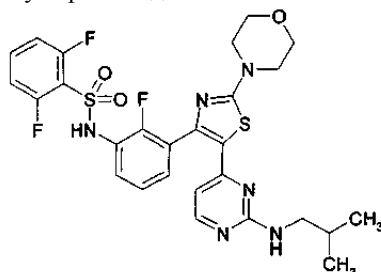
Пример 90. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 51, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (200 мг, 0,39 ммоль) в 7н. аммиаке в MeOH (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (0,16 г, 0,328 ммоль, 84,2%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.03 (s, 1H), 7.95 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.35 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H), 6.76 (s, 2H), 6.00 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 1.36 (d, J=7,0 Гц, 6H). МС (ИЭР): 488,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 91. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



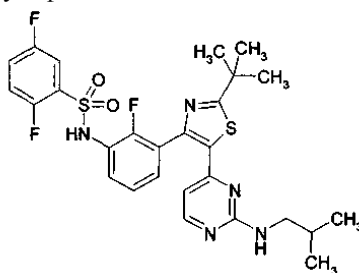
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (100 мг, 0,176 ммоль) и изобутиламин (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого порошка (90 мг, 0,149 ммоль, 85%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.87 (s, 1H), 7.86 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.67 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7.42 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.14 (bs, 1H), 5.62 (bs, 1H), 3.71 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3.45 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3.02 (bs, 2H), 1.78-1.86 (m, 1H), 0.87 (d, J=6,6 Гц, 6H). МС (ИЭР): 603 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 92. N-[3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-



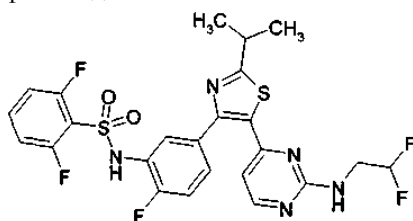
ил)-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (100 мг, 0,186 ммоль) и изобутиламид (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (52 мг, 48,7%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.76 (s, 1H), 8.04 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7.35-7.57 (m, 6H), 7.28 (t, J=7,8 Гц, 1H), 5.84 (bs, 1H), 2.95 (bs, 2H), 1.80 (bs, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.86 (d, J=5,5 Гц, 6H). МС (ИЭР): 574 [M-H] $^-$ .

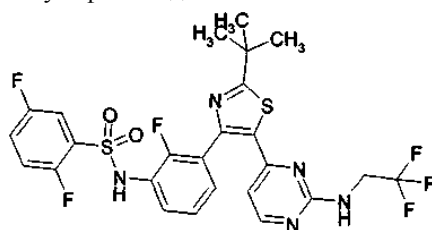
Пример 93. N-(5-[5-(2-[(2,2-дифторэтил)амино]-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (100 мг, 0,190 ммоль) и 2,2-дифторэтиламин (300 мкл, 3,92 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (57 мг, 0,100 ммоль, 52,5%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.94 (s, 1H), 8.15 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.27 (q, J=7,5 Гц, 3H), 6.30 (bs, 1H), 3.63 (bs, 2H), 3.27-3.31 (m, 1H), 1.36 (d, J=7,0 Гц, 6H). МС (ИЭР): 569,9 [M+H] $^+$ .

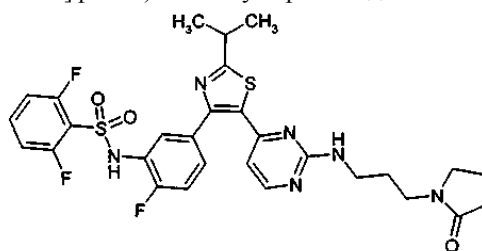
Пример 94. N-[3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-{2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 18, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (100 мг, 0,190 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламин (0,5 мл, 0,190 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (70 мг, 0,116 ммоль, 62,7%-ый выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.78 (s, 1H), 8.49 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7.37-7.51 (m, 4H), 7.21-7.29 (m, 2H), 6.72 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4.85 (q, J=8,9 Гц, 2H), 1.42 (s, 9H). МС (ИЭР): 602,9 [M+H] $^+$ .

Пример 95. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-5-[2-(1-метилэтил)-5-(2-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил]амино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид

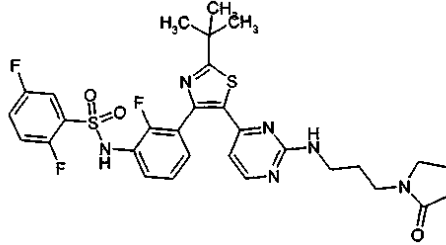


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{5-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-метилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,15 г, 0,29 ммоль) и 1-(3-аминопропил)-2-пирролидинон (0,60 мл, 4,3 ммоль), получали указанное в заголовке

соединение (0,070 г, 37%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.92 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7.65-7.79 (m, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.19-7.34 (m, 4H), 6.11-6.26 (m, 1H), 3.22 (t,  $J=6,8$  Гц, 4H), 2.21 (t,  $J=8,1$  Гц, 2H), 1.91 (квин.,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.36 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H). МС (ЭР+): 631  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

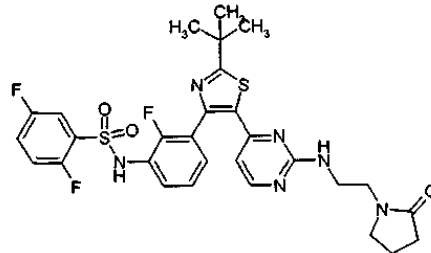
Пример 96. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,20 г, 0,37 ммоль) и 1-(3-аминопропил)-2-пирролидинон (0,52 мл, 3,7 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (0,20 г, 80%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.75 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.15-7.64 (m, 7H), 5.81-5.98 (m, 1H), 3.21 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.21 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 1.92 (квин.,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1.66 (br. s, 2H), 1.40 (s, 9H). МС (ЭР+): 645  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

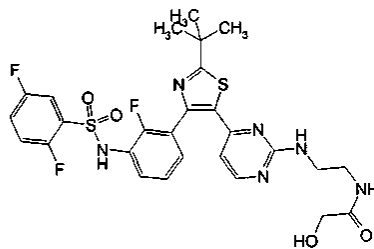
Пример 97. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{[2-(2-оксо-1-пирролидинил)этил]амино}-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



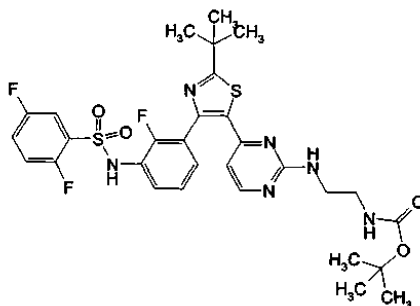
Смесь N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,15 г, 0,28 ммоль), 1-(2-аминоэтил)-2-пирролидинона (0,18 г, 0,83 ммоль) и DIEA (0,10 мл, 0,56 ммоль) в MeOH (0,5 мл) нагревали при 50°C в течение 2 ч. ЖХМС-анализ показал, что реакция протекает очень медленно; добавили дополнительное эквивалентное количество амина и DIEA, и реакционную смесь нагревали в течение ночи. ЖХМС-анализ показал, что реакция все еще протекает недостаточно, так что реакционную смесь опять нагревали в течение ночи. ЖХМС-анализ показал, что реакция произошла в достаточной степени, так что реакционную смесь концентрировали на силикагеле и очищали посредством флэш-хроматографии с получением бесцветной пены. Продукт растворяли в DCM и промывали HCl (10% водн.) для удаления некоторого остаточного количества DIEA и органические вещества сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 67%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.77 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.22-7.65 (m, 7H), 3.21-3.45 (m, 6H), 2.11-2.22 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). МС (ЭР+): 631  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 98. N-[2-((4-[4-(3-{{(2,5-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил)амино)этил]-2-гидроксиацетамид



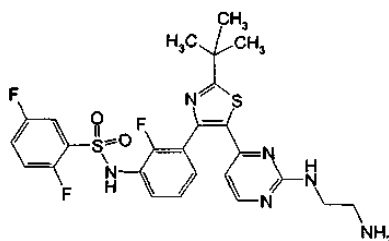
Стадия А. 1,1-Диметилэтил-[2-((4-[4-(3-{{(2,5-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил)амино)этил]карбамат



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,30 г, 0,56 ммоль), 1,1-диметилэтил-(2-аминоэтил)карбамат (0,089 г, 0,56 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (0,34 г, 88%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.75 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.13-7.67 (m, 7H), 6.85 (br. s, 1H), 5.80-6.02 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 2H), 2.99-3.13 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H);  $m/z$  (ЭР+): 663  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-{3-[5-{2-[(2-аминоэтил)амино]-4-пиримидинил}-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



4н. раствор HCl в 1,4-диоксане (1,7 мл, 7,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1,1-диметилэтил-2-({4-[4-(3-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]амино)-2-фторфенил]-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил)аминоэтил)карбамата (0,31 г, 0,47 ммоль) (объединенные партии, полученные, как описано на предыдущей стадии) в DCM (10 мл) при КТ. В качестве средства, способствующего растворимости, добавляли MeOH (1 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли и остаток сушили в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке Стадии В (0,31 г, количественный выход), в виде гидрохлоридной соли, которую использовали без дополнительной очистки.

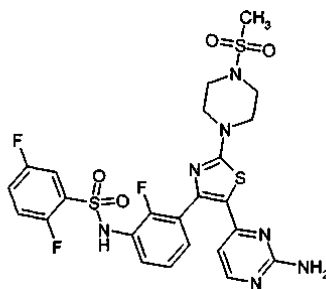
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.77 (s, 1H), 7.93-8.18 (m, 4H), 7.20-7.69 (m, 7H), 3.37-3.53 (m, 2H), 2.96 (d,  $J=5,1$  Гц, 2H), 1.41 (s, 9H). МС (ЭР+): 563  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С. N-[2-({4-[4-(3-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]амино)-2-фторфенил]-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил)аминоэтил]-2-гидроксиацетамид.

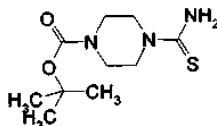
Смесь гликолевой кислоты (0,040 г, 0,50 ммоль), НАТУ (0,19 г, 0,50 ммоль) и DIEA (0,09 мл, 0,50 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору N-{3-[5-{2-[(2-аминоэтил)амино]-4-пиримидинил}-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,15 г, 0,25 ммоль) и DIEA (0,09 мл, 0,50 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. ЖХМС-анализ показал почти 50%-ную конверсию в продукт. Добавляли дополнительные 2,0 экв. активированной гликолевой кислоты и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение еще 1 ч. ЖХМС-анализ показал все еще неполное израсходование исходного материала, так что добавляли дополнительные 2,0 экв. активированной гликолевой кислоты и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой ( $\times 5$ ) и насыщенным водным раствором ( $\times 2$ ). Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали на силикагеле и очищали посредством флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,072 г, 44%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.75 (br. s, 1H), 8.04 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.77-7.98 (m, 1H), 7.15-7.65 (m, 7H), 5.81-6.01 (m, 1H), 5.49 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3.80 (d,  $J=5,3$  Гц, 2H), 3.29 (br. s, 2H), 1.40 (s, 9H). МС (ЭР+): 621  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 99. N-(3-(5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



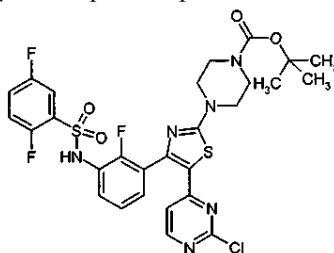
Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-(аминокарбонотиоил)-1-пиперазинкарбоксилат



1,1-Диметилэтил-1-пиперазинкарбоксилат (24 г, 129 ммоль) в THF (1 л) обрабатывали 4н. HCl в диоксане (32,2 мл, 129 ммоль) и добавляли тиоцианат (12,52 г, 129 ммоль), растворенный в минимальном количестве воды. После перемешивания при КТ в течение ночи, летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток переносили в MeOH и фильтровали для удаления неорганических солей, в вакууме удаляли растворитель, и цикл повторяли более 3 раз. Затем дважды переносили в DCM и фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (29 г, 92%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 8.74 (br. s, 2H), 3.50 (br. s, 4H), 3.07 (t, J=5,0 Гц, 4H), 1.40 (s, 9H).

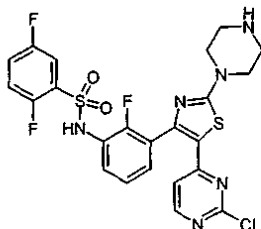
Стадия В. 1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,5-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперазинкарбоксилат



К перемешиваемому раствору N-(3-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетил)-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,50 г, 1,13 ммоль) в DMA (5,5 мл) при КТ добавляли NBS (0,21 г, 1,2 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 15 мин, затем добавляли 1,1-диметилэтил-4-(аминокарбонотиоил)-1-пиперазинкарбоксилат (0,55 г, 2,26 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. ЖХМС-анализ показал, что реакция произошла в достаточной степени; реакционную смесь вливали в воду, и яркий желтый осадок собирали фильтрованием. Осадок на фильтре растворяли в DCM, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали на силикагеле. В результате очистки посредством флэш-хроматографии получали соединение, указанное в заголовке стадии В (0,36 г, 45%-ный выход), в виде желтого твердого вещества.

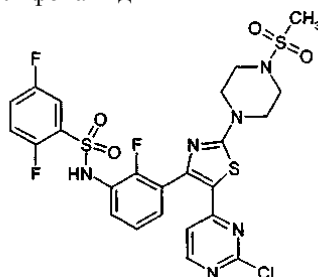
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.79 (s, 1H), 8.32 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7.25-7.64 (m, 6H), 6.47 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3.53 - 3.58 (m, 4H), 3.43-3.51 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

Стадия С. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пиперазинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



4н. раствор HCl в 1,4-диоксане (1,1 мл, 4,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1,1-диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,5-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперазинкарбоксилата (0,36 г, 0,54 ммоль) в DCM (8 мл) и MeOH (1 мл) при КТ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. ЖХМС-анализ показал полное израсходование исходного материала. Летучие вещества удаляли в вакууме с получением HCl соли целевого продукта стадии С (0,40 г, 100%-ный выход), которую далее использовали без дополнительной очистки. MS (ЭР+): 568 [M+H] $^+$ .

Стадия D. N-(3-{5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



К перемешиваемому раствору N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пиперазинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,40 г, 0,66 ммоль) и TEA (0,32 мл, 2,3 ммоль) в DCM (10 мл) при КТ добавляли метансульфонилхлорид (0,05 мл, 0,7 ммоль). ЖХМС-анализ показал чистую конверсию в продукт. Реакционную смесь гасили водой и всю экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали на силикагеле. В результате очистки посредством флэш-хроматографии получали соединение, указанное в заголовке стадии D (0,14 г, 30%-ный выход).

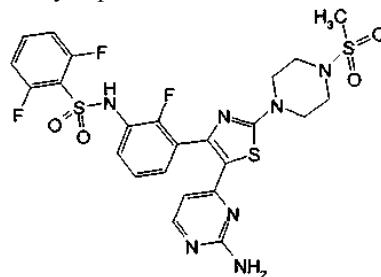
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.80 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.25-7.63 (m, 5H), 6.50 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.69 (br. s, 4H), 3.27 (br. s, 4H), 2.93 (s, 3H).

Стадия E. N-(3-{5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид.

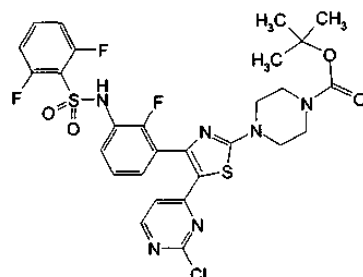
Раствор N-(3-{5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,14 г, 0,22 ммоль) в  $NH_4OH$  (2,5 мл, 65 ммоль) герметично закрывали в микроволновом флаконе и облучали при  $140^\circ C$  в течение 12 мин. ЖХМС-анализ показал полную конверсию в продукт. Реакционную смесь переносили в круглодонную колбу с DCM и MeOH. Во время попыток удалить в вакууме летучие вещества образовался осадок, и его собирали вакуумным фильтрованием. Бледно-желтое твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 100%-ный выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.76 (br. s, 1H), 7.84 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.46-7.61 (m, 3H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 6.59 (br. s, 2H), 5.64 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 3.60 (br. s, 4H), 3.26 (br. s, 4H), 2.92 (s, 3H). МС (ЭР+): 626  $[M+H]^+$ .

Пример 100. N-(3-(5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



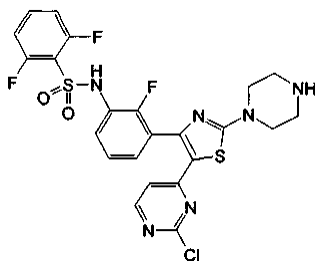
Стадия A. 1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{[(2,6-дифторфенил)сульфонил]амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперазинкарбоксилат



Следуя методике, аналогичной методике для промежуточного соединения 6, используя N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (2,00 г, 4,53 ммоль), NBS (0,85 г, 4,75 ммоль) и 1,1-диметилэтил-4-(аминокарбонотиоил)-1-пиперазинкарбоксилат (2,22 г, 9,05 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии A (1,16 г, 38%-ный выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.93 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=5,49$  Гц, 1H), 7.62-7.76 (m, 1H), 7.46 (td,  $J=7,46, 1,28$  Гц, 1H), 7.38 (t,  $J=6,09$  Гц, 1H), 7.32 (t,  $J=7,78$  Гц, 1H), 7.25 (t,  $J=9,11$  Гц, 2H), 6.46 (d,  $J=5,40$  Гц, 1H), 3.56 (br. s, 4H), 3.47 (br. s, 4H), 1.42 (s, 9H).  $m/z$  (ЭР+): 668  $[M+H]^+$ .

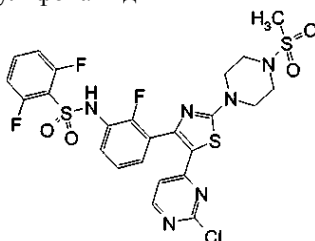
Стадия В. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пиперазинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперазинкарбоксилат (1,13 г, 1,694 ммоль) в DCM (20 мл) обрабатывали TFA (20 мл) при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток растирали с DCM и гексаном с получением (1,10 г, 95%-ный выход) соединения, указанного в заголовке стадии В.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.95 (br. s, 1H), 9.04 (br. s, 1H), 8.34 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.63-7.76 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.38 (t,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.26 (t,  $J=9,2$  Гц, 2H), 6.52 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3.77 (d,  $J=4,8$  Гц, 4H), 3.27 (br. s, 4H).  $m/z$  (ЭР+): 568  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С. N-(3-{5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



N-{3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пиперазинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,50 г, 0,734 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывали метансульфонилхлоридом (0,074 мл, 0,954 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли диоксид кремния и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии с EtOAc/DCM с получением соединения, указанного в заголовке стадии С (0,38 г, 96%-ный выход).

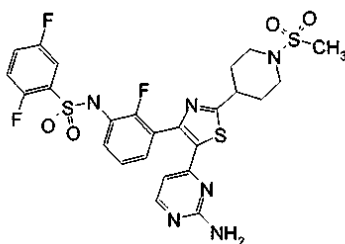
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.93 (s, 1H), 8.32 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.64-7.74 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.39 (t,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.25 (t,  $J=9,1$  Гц, 2H), 6.49 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3.63-3.76 (m, 4H), 3.27 (t,  $J=4,7$  Гц, 4H), 2.93 (s, 3H).  $m/z$  (ЭР+): 646  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия D. N-(3-{5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид.

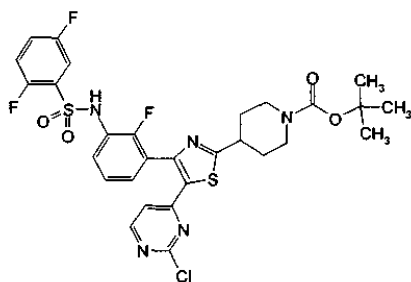
Следуя методике, аналогичной методике для примера 51, стадия В, используя N-(3-{5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,140 г, 0,217 ммоль) и 7М аммиак в MeOH (25 мл), получали указанное в заголовке соединения (0,041 г, 30%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.88 (br. s, 1H), 7.84 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 4H), 6.58 (br. s, 2H), 5.65 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3.60 (br. s, 4H), 3.26 (br. s, 4H), 2.92 (s, 3H).  $m/z$  (ЭР+): 626  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 101. N-(3-{5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



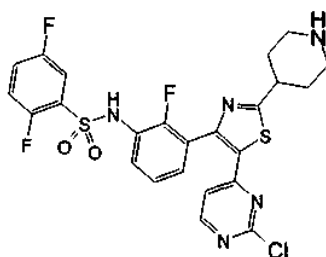
Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-[[2,5-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат



Следуя методике, аналогичной методике для промежуточного соединения 6, используя N-(3-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетил)-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид (4,80 г, 10,86 ммоль) и 1,1-диметилэтил-4-(аминокарбонотиоил)-1-пиперидинкарбоксилат (3,19 г, 13,04 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (4,31 г, 60%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.78 (s, 1H), 8.57 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.36-7.68 (m, 5H), 7.32 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6.90 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4.01 (d, J=11,4 Гц, 2H), 3.20-3.34 (m, 1H), 2.92 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2.07 (d, J=11,3 Гц, 2H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). m/z (ЭР+): 667 [M+H] $^+$ .

Стадия В. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике для примера 100, стадия В, используя 1,1-диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-[[2,5-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (2,00 г, 3,00 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии В (1,80 г, 88%-ный выход).

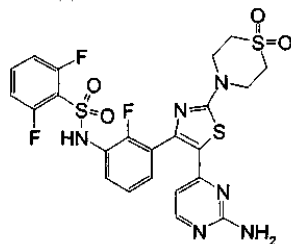
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.81 (s, 1H), 8.86 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8.48-8.66 (m, 2H), 7.38-7.65 (m, 5H), 7.33 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6.92 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3.32-3.54 (m, 2H), 2.97-3.15 (m, 2H), 2.26 (d, J=12,2 Гц, 2H), 1.80-1.97 (m, 2H). m/z (ЭР+): 567 [M+H] $^+$ .

Стадия С. N-(3-{5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид.

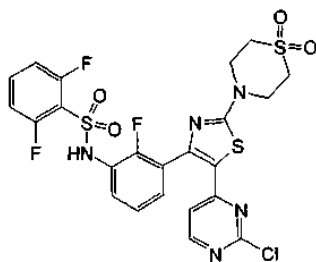
К N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамиду (0,30 г, 0,441 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,038 мл, 0,485 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с диоксидом кремния и подвергали хроматографии с получением сульфонамидного соединения (0,17 г, 0,261 ммоль), которое обрабатывали  $\text{NH}_4\text{OH}$  (6 мл, 154 ммоль) и подвергали микроволновому облучению при 130°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали на диоксиде кремния и подвергали колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 71%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.77 (s, 1H), 7.99 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.20-7.62 (m, 6H), 6.78 (s, 2H), 5.85 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3.63 (d, J=12,1 Гц, 2H), 3.10-3.23 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 5H), 2.18 (d, J=11,1 Гц, 2H), 1.66-1.82 (m, 2H). m/z (ЭР+): 625 [M+H] $^+$ .

Пример 102. N{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике для промежуточного соединения 6, используя N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (1,5 г, 3,40 ммоль), NBS (0,60 г, 3,40 ммоль) и 1,1-диоксид 4-тиоморфолинкарботиоамида (0,80 г, 4,12 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (1,88 г, 90%-ный выход).

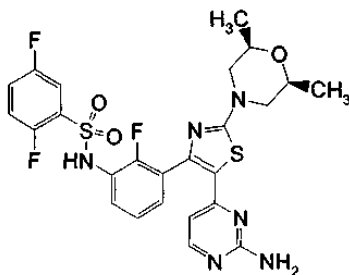
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.94 (br. s, 1H), 8.34 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.59-7.78 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 2H), 7.32 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7.25 (t,  $J=9,1$  Гц, 2H), 6.55 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 4.04 (br. s, 4H), 3.32 (br. s, 4H).  $m/z$  (ЭР+): 617  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

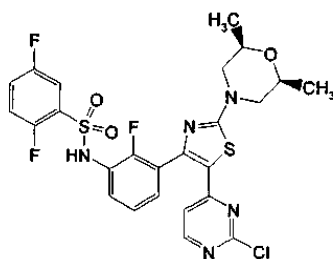
Следуя методике, аналогичной методике для примера 51, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,30 г, 0,487 ммоль) и 7М аммиак (20 мл), получали указанное в заголовке соединение (0,11 г, 38%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.88 (br. s, 1H), 7.85 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.42 (td,  $J=7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7.19-7.36 (m, 4H), 6.60 (br. s, 2H), 5.68 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 3.97 (br. s, 4H), 3.29 (br. s, 4H).  $m/z$  (ЭР+): 597  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 103. N-(3-(5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-(3-{5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



К N-(3-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетил)-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамиду (1,5 г, 3,40 ммоль) добавляли DMA (10 мл) и NBS (0,61 г, 3427 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 10 мин добавляли (2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинкарботиоамид (0,800 г, 4,59 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Добавляли воду и твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в течение двух суток с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (1,80 г, 89%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.80 (s, 1H), 8.31 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7.49-7.63 (m, 3H), 7.45 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7.39 (t,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7.31 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6.46 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.88 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.14 (d,  $J=6,0$  Гц, 6H).  $m/z$  (ЭР+): 597  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-(3-{5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид.

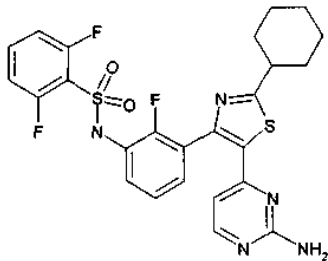
В сосуд для работы под давлением помещали N-(3-{5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,30 г, 0,503 ммоль) и добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3 мл, 77 ммоль) и 1,4-диоксан (3 мл). Сосуд герметично закрывали и нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали на диоксиде кремния и



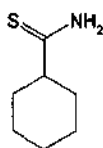
остаток подвергали колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 75%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.77 (br. s, 1H), 7.82 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.46-7.65 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.27 (t,  $J=6,7$  Гц, 2H), 6.54 (br. s, 2H), 5.62 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.77 (d,  $J=12,2$  Гц, 2H), 3.60-3.73 (m, 2H), 2.73 (t,  $J=11,6$  Гц, 2H), 1,14 (d,  $J=6,0$  Гц, 6 H).  $m/z$  (ЭР+): 577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 104. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-циклогексил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



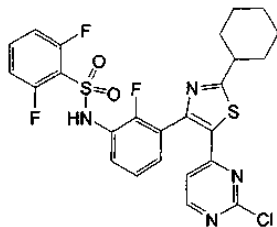
Стадия А. Циклогексанкарботиоамид



Циклогексанкарбоксамид (1 г, 7,86 ммоль) и реагент Лавессона (2 г, 4,94 ммоль) в THF (50 мл) нагревали при 70°C в течение 3 ч. Добавляли диоксид кремния и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии с EtOAc/DCM с получением циклогексанкарботиоамида (0,557 г, 49%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 7.67 (br. s, 1H), 6.91 (br. s, 1H), 2.56 (tt,  $J=11,8, 3,3$  Гц, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.71 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1.51 (qd,  $J=12,3, 2,8$  Гц, 2H), 1,16-1.40 (m, 3H),  $e/z$  (ЭР+): 144  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-циклогексил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике для промежуточного соединения 6, используя N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,45 г, 1,019 ммоль) и циклогексанкарботиоамид (0,18 мг, 1,23 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии В (0,38 г, 66%-ный выход).

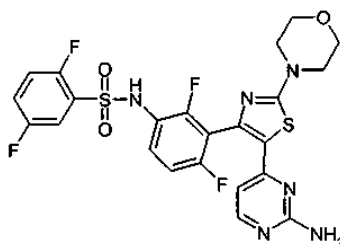
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.92 (s, 1H), 8.54 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.61-7.75 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.32 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7.24 (t,  $J=9,1$  Гц, 2H), 6.86 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 2.96-3.12 (m, 1H), 2.09 (d,  $J=10,6$  Гц, 2H), 1.78 (dd,  $J=9,7, 3,2$  Гц, 2H), 1.68 (d,  $J=12,5$  Гц, 1H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.21-1.32 (m, 1H).  $m/z$  (ЭР+): 566  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-циклогексил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

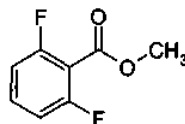
Следуя методике, аналогичной методике для примера 21, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-циклогексил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,10 г, 0,177 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3 мл), получали указанное в заголовке соединения (0,055 г, 57%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.88 (br. s, 1H), 7.97 (br. s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.09-7.57 (m, 5H), 6.75 (br. s, 2H), 5.84 (br. s, 1H), 2.98 (d,  $J=0,5$  Гц, 1H), 2.06 (br. s, 2H), 1.59-1.91 (m, 3H), 1.06-1.59 (m, 5H).  $m/z$  (ЭР+): 546  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 105. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



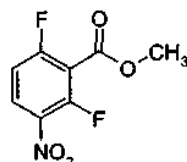
Стадия А. Метил-2,6-дифторбензоат



К суспензии карбоновой кислоты (50 г, 316 ммоль) в MeOH (800 мл) добавляли TsOH (6 г, 10%), смесь нагревали до образования флегмы в течение ночи. ТСХ показала, что реакция была завершена. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и последовательно промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и рассолом. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2,6-дифторбензоата (41 г, 75,9%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7.37-7.46 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

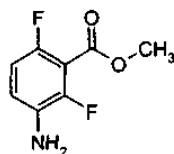
Стадия В. Метил-2,6-дифтор-3-нитробензоат



Дымящую азотную кислоту (11 г, 174 ммоль) добавляли к раствору метил-2,6-дифторбензоата (25 г, 145 ммоль) в концентрированной серной кислоте (50 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь вливали в смесь лед-вода. Осадок отфильтровывали путем отсасывания с получением целевого продукта стадии В (25,1 г, 80,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8.13-8.20 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

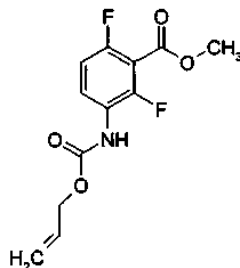
Стадия С. Метил-3-амино-2,6-дифторбензоат



К раствору метил-2,6-дифтор-3-нитробензоата (25 г, 115 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли 5%-ный палладий на углеводе (2,5 г). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунтов на кв.дюйм (345 кПа)/25°C) в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха с получением продукта стадии С (20 г, 93,0%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 6.95-7.10 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

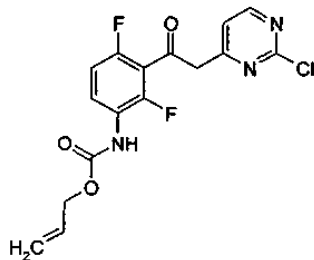
Стадия D. Метил-2,6-дифтор-3-[[2-пропен-1-илокси]карбонил]амино}бензоат



К раствору метил-3-амино-2,6-дифторбензоата (75 г, 401 ммоль) в THF (300 мл) добавляли насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (1400 мл). Затем по каплям при 0°C добавляли 2-пропен-1-ил-хлоридокарбонат (67,0 г, 561 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор экстрагировали EtOAc (500 мл ×3). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке стадии D (92,5 г, 85,6%-ный выход), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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).

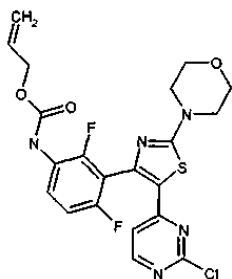
## Стадия Е. 2-Пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2,4-дифторфенил}карбамат



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 11, используя метил-2,6-дифтор-3-[[2-пропен-1-илокси]карбонил]амино}бензоат (80 г, 295 ммоль) и 2-хлор-4-метилпиримидин (41,6 г, 324 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии Е (65 г, 60,2%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9.49-9.60 (m, 1H), 8.72-8.77 (m, 0,3H), 8.58-8.64 (m, 0,6H), 7.57-7.83 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 1H), 5.89-6.01 (m, 1H), 5.75-5.82 (m, 0,6H), 5.20-5.40 (m, 2H), 4.55-4.62 (m, 2H),  $m/z$  (ЭР+): 368  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

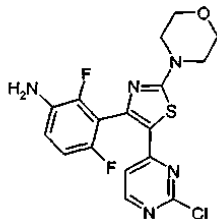
Стадия F. 2-Пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}карбамат



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 6, используя 2-пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2,4-дифторфенил}карбамат (4,0 г, 10,88 ммоль), NBS (2,033 г, 11,42 ммоль) и 4-морфолинкарботиоамид (1,749 г, 11,97 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии F, в виде желтого твердого вещества (5,11 г, 95%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9.56 (br. s, 1H), 8.41-8.51 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=5,9$  Гц, 1H), 7.27 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6.76 (d,  $J=5,Z$  Гц, 1H), 5.88-6.03 (m, 1H), 5.34 (d,  $J=17,2$  Гц, 1H), 5.22 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 4.61 (d,  $J=5,1$  Гц, 2H), 3.70-3.76 (m, 4H), 3.57 (d,  $J=4,4$  Гц, 4H). МС (ИЭР): 493  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

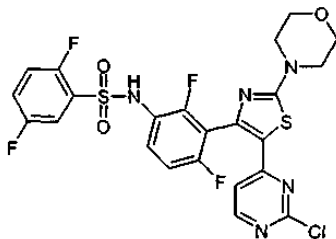
Стадия G. 3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторанилин



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 13, используя 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}карбамат (5,11 г, 10,35 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии G, в виде светло-желтого твердого вещества (2,71 г, 64%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 8.44 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.73 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.71-3.76 (m, 4H), 3.54-3.60 (m, 4H). МС (ИЭР): 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия H. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторанилин (900 мг, 2,196

ммоль) и 2,5-дифторбензолсульфонилхлорид (0,355 мл, 2,64 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии H, в виде светло-желтого твердого вещества (774 мг, 60%-ный выход).

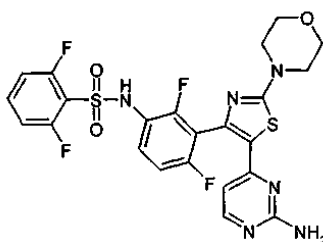
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 8.41 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.29 (t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6.57 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3.70-3.74 (m, 4H), 3.52-3.55 (m, 4H). МС (ИЭР): 585  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия I. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид.

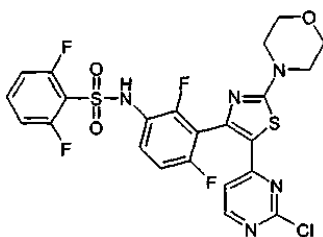
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 21, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,256 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2,5 мл, 17,97 ммоль), которые нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (127 мг, 83%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.74 (br. s, 1H), 7.90 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.46-7.58 (m, 4H), 7.25 (t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6.62 (br. s, 2H), 5.61 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 3.69-3.74 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H). МС (ИЭР): 566  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 106. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия A. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторанилин (900 мг, 2,196 ммоль) и 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (0,357 мл, 2,64 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии A, в виде светло-желтого твердого вещества (857 мг, 66%-ный выход).

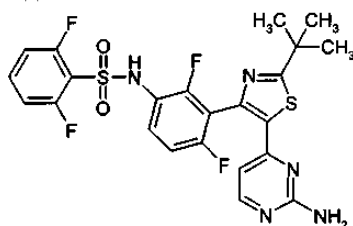
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.89 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 6.55 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.70-3.74 (m, 4H), 3.52-3.55 (m, 4H). МС (ИЭР): 585  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия B. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

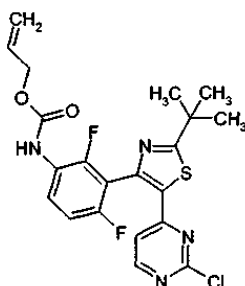
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 21, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,256 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2,5 мл, 17,97 ммоль), которые нагревали в микроволновой печи при 130°C в течение 15 мин, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (124 мг, 81%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.85 (br. s, 1H), 7.90 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.60-7.74 (m, 1H), 7.49 (td,  $J=8,7, 6,1$  Гц, 1H), 7.16-7.34 (m, 3H), 6.62 (s, 2H), 5.63 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3.67-3.74 (m, 4H), 3.40-3.48 (m, 4H). МС (ИЭР): 566  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 107. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



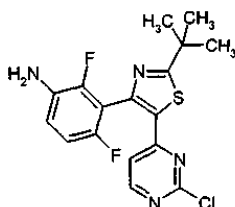
Стадия А. 2-Пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}карбамат



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 6, используя 2-пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2,4-дифторфенил}карбамат (10 г, 27,2 ммоль), NBS (5,08 г, 28,6 ммоль) и 2,2-диметилпропантиоамид (3,51 г, 29,9 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии А (2,15 г, 17%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 9.55 (br. s, 1H), 8.67 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.83 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7.27 (t,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7.16 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 5.89-6.01 (m, 1H), 5.34 (d,  $J=17,2$  Гц, 1H), 5.22 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 4.60 (d,  $J=5,3$  Гц, 2H), 1.45 (s, 9H); МС (ИЭР): 464 [M+H] $^+$ .

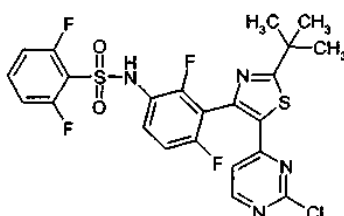
Стадия В. {3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}амин



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 13, используя 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}карбамат (2,962 г, 6,37 ммоль) (из объединенных партий, полученных, как описано выше), получали соединение, указанное в заголовке стадии В (1,96 г, 81%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 8.67 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.09 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 6.88-7.02 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 1.45 (s, 9H). МС (ИЭР): 380 [M+H] $^+$ .

Стадия С. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 14, используя {3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}амин (500 мг, 1,313 ммоль) и 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (0,214 мл, 1,575 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии С, в виде светло-желтого твердого вещества (653 мг, 89%-ный выход).

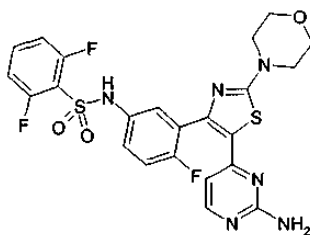
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.88 (s, 1H), 8.63 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.63-7.74 (m, 1H), 7.52 (td,  $J=8,7, 6,0$  Гц, 1H), 7.17-7.35 (m, 3H), 6.99 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 1.42 (s, 9H). МС (ИЭР): 556 [M+H] $^+$ .

Стадия D. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

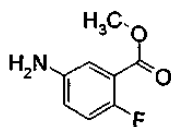
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 21, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,269 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2,5 мл, 17,97 ммоль), которые нагревали в микроволновой печи при 130°C в течение 15 мин, получали указанное в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (135 мг, 89%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.86 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.62-7.73 (m, 1H), 7.44-7.59 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 3H), 6.79 (br. s, 2H), 5.83 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 1.39 (s, 9H). МС (ИЭР): 537 [M+H] $^+$ .

Пример 108. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



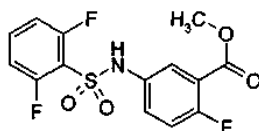
Стадия А. Метил-5-амино-2-фторбензоат



К раствору 5-амино-2-фторбензойной кислоты (89,6 г, 577 ммоль) в MeOH (1000 мл) по каплям при 0°C добавляли сернистый дихлорид (82,4 г, 692 ммоль). Затем смесь нагревали до образования флегмы в течение ночи. Растворитель удаляли. Остаток разбавляли EtOAc (1 л). Затем путем постепенного добавления насыщенного NaHCO<sub>3</sub> устанавливали pH около 9. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (500 л ×3). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (79,8 г, 81,8%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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).

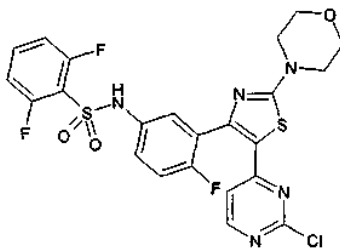
Стадия В. Метил-5-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино-2-фторбензоат



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 5, стадия А, используя метил-5-амино-2-фторбензоат (10 г, 59,2 ммоль) и 2,6-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (13,2 г, 62,2 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии В (21 г, 100%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 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).

Стадия С. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



К раствору метил-5-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино-2-фторбензоата (21 г, 60,8 ммоль) в сухом THF (250 мл) при -10°C, по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 213 ммоль, 213 мл) и раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 0°C. Затем к раствору эфира и основания при 0°C в течение 20 мин по каплям добавляли раствор пиримидинхлорида (9,3 г, 73 ммоль) в THF (50 мл). Раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при КТ. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл ×3). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-колонки на силикагеле, промывая DCM. Этот раствор концентрировали с получением твердого вещества. Оранжевое твердое вещество растирали с небольшим количеством EtOAc и фильтровали, промывая диэтиловым эфиром с получением N-(3-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетил)-4-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамида (13 г, 50,5%). N-(3-(2-(2-Хлорпиримидин-4-ил)ацетил)-4-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид (13 г) разбавляли в DMA (150 мл). Добавляли NBS (5,5 г, 30,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем при 0°C добавляли 2-метилпропантдиоамид (4,8 г, 33,8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (500 мл ×3). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:петролейный эфир 2:1) с получением соединения, указанного в заголовке стадии С (7,5 г, 22%-ный выход за 2 стадии).

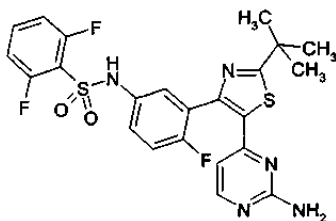
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 8.11 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.40-7.48 (br, 1H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 6.51 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3.80-3.88 (m, 4H), 3.58-3.65 (m, 4H),  $m/z$  (ЭР+): 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия D. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

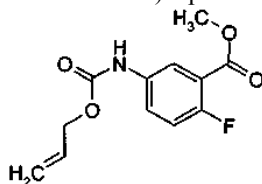
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 21, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,264 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3 мл), которые нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в микроволновом реакторе в течение 15 мин, получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (67 мг, 0,122 ммоль, 46,2%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 10.99 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.59-7.75 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 4H), 7.15 (d,  $J=5,8$  Гц, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.59 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3.64-3.77 (m, 4H), 3.40-3.47 (m, 4H).  $m/z$  (ЭР+): 549  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 109. N-(3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



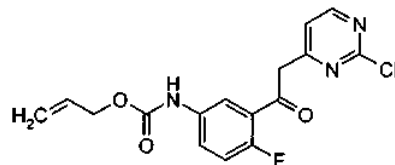
Стадия A. Метил-2-фтор-5-{{(2-пропен-1-илокси)карбонил}амино}бензоат



К раствору метил-5-амино-2-фторбензоата (67 г, 396 ммоль) в THF (400 мл) добавляли насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (1200 мл). Затем по каплям при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 2-пропен-1-ил-хлоридокарбонат (57 г, 476 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (500 мл  $\times 3$ ). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (102 г, 100%-ный выход), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  м.д. 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).

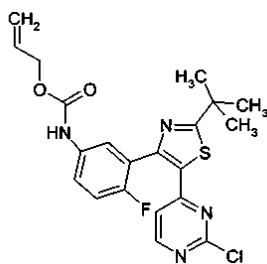
Стадия B. 2-Пропен-1-ил-3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-4-фторфенил}карбамат



Путем многочисленных повторений методики, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 11, используя метил-2-фтор-5-{{(2-пропен-1-илокси)карбонил}амино}бензоат (104 г, 411 ммоль) и 2-хлор-4-метилпиримидин (59 г, 493 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии В (100 г, 69,9%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 13.67-13.75 (br, 1H), 8.50-8.53 (m, 0,3H), 8.31-8.38 (m, 1H), 7.50-7.82 (m, 2,6H), 6.56-7.20 (m, 3,5H), 6.20-6.25 (m, 1H), 5.82-6.01 (1,3H), 5.20-5.40 (m, 2,6H), 4.50-4.61 (m, 2,6H), 4.31-4.41 (m, 0,9H).

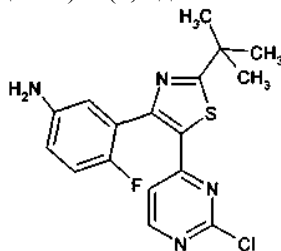
Стадия C. 2-Пропен-1-ил-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил}карбамат



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 6, используя 2-пропен-1-ил-3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-4-фторфенил карбамат (20 г, 57,3 ммоль), NBS (10,2 г, 57,3 ммоль) и 2-метилпропантиоамид (7,4 г, 63 ммоль), получали соединение, указанное в заголовке стадии С (11 г, 44,9%-ный выход).

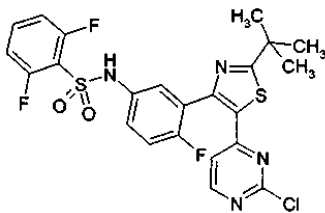
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 9.90-9.98 (br, 1H), 8.61 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.10 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 5.90-6.05 (m, 1H), 5.20-5.40 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Стадия D. 3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторанилин



К раствору 2-пропен-1-ил-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил карбамага (11 г, 24,6 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли HOAc (3,6 г, 59,2 ммоль), Pd(PPh $_3$ ) $_2$ Cl $_2$  (345 мг, 0,5 ммоль). Затем к смеси при 0°C по каплям добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (8,6 г, 29,6 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления насыщенного NaHCO $_3$  (100 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (100 мл  $\times$ 2). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, сушили над Na $_2$ SO $_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и промывали петролейным эфиром (200 мл) с получением неочищенного продукта, 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторанилина (7,62 г, 85,3%-ный выход), 7,4 г которого непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия E. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



К раствору 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторанилина (7,4 г, 20,4 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли пиридин (4,85 г, 61,3 ммоль) и охлаждали до 0°C. К смеси по каплям добавляли 2,6-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (4,76 г, 22,5 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали водой (200 мл) и экстрагировали DCM (2 $\times$ 100 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na $_2$ SO $_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 5:1) с получением соединения, указанного в заголовке стадии E (2,3 г, 7,2%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 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).  $m/z$  (ЭР+): 539 [M+H] $^+$ .

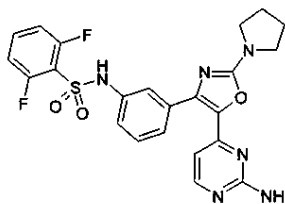
Стадия F. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 21, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-4-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,278 ммоль) и NH $_4$ OH (3 мл), которые нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин, получали указанное в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (135 мг, 0,260 ммоль, 93%-ный выход).

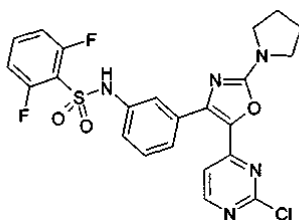


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 11.01 (br. s, 1H), 7.93 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.54-7.76 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 6.71 (s, 2H), 5.81 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 1.36 (s, 9H).  $m/z$  (ЭР+): 520 [M+H] $^+$ .

Пример 110. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-оксазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-оксазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



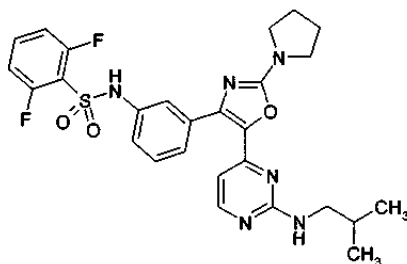
Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 6, используя N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтилен]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (2,0 г, 4,72 ммоль), NBS (0,924 г, 5,19 ммоль) и 1-пирролидинкарбоксамид (1,077 г, 9,44 ммоль), которые нагревали до 90°C в течение 24 ч, получали соединение, указанное в заголовке стадии А, в виде оранжевого твердого вещества (0,980 г). МС-ИЭР:  $m/z$  518 (M+H).

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-оксазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 21, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-оксазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,100 г, 0,193 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2 мл), которые нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 10 мин, получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,010 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.92 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7.86-8.02 (m, 2H), 7.59-7.70 (m, 1H), 7.31 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7.10-7.26 (m, 3H), 6.50-6.60 (m, 3H), 3.50 (t,  $J=6,4$  Гц, 4H), 1.88-1.99 (m, 4H). МС-ИЭР:  $m/z$  499 (M+H).

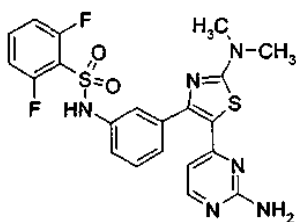
Пример 111. 2,6-Дифтор-N-(3-[5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-оксазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



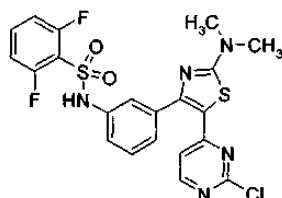
В 8 мл флакон с изобутиламином (2 мл) переносили N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1-пирролидинил)-1,3-оксазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,100 г, 0,193 ммоль) с получением желтого раствора. Флакон закрывали крышкой и нагревали до 45°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством Gilson Acidic HPLC (градиент от 10 до 90%, ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$ +TFA; колонка C18). Целевые фракции разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и удаляли растворитель с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,074 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10.93 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.59-7.73 (m, 2H), 7.24 (t,  $J=9,1$  Гц, 3H), 7.14 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6.97 (t,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6.57 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 3.52 (t,  $J=6,3$  Гц, 4H), 2.76-2.90 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 4H), 0.55-0.94 (m, 6H). МС-ИЭР:  $m/z$  555 (M+H).

Пример 112. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(диметиламино)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(диметиламино)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



К N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтинил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамиду (2,0 г, 4,72 ммоль) в 25 мл DMA добавляли NBS (0,88 г, 4,95 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли N,N-диметилтиомочевину (0,6 г, 5,66 ммоль) и смесь нагревали до 40°C в течение ночи. Смесь вливали в 300 мл ледяной воды и неочищенный продукт собирали фильтрованием. Затем неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с получением соединения, указанного в заголовке стадии А (0,6 г, 1,18 ммоль, 25%-ный выход).

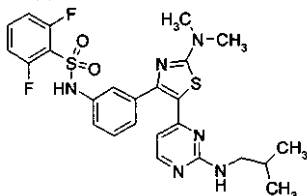
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.09 (s, 1H), 8.14 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.22 (ddd, J=17,3, 8,5, 8,2 Гц, 5H), 6.47 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3.12 (s, 6H).

Стадия В. N-{3-[5-(2-Амино-4-пиримидинил)-2-(диметиламино)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

N-{3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(диметиламино)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,1 г, 0,2 ммоль) переносили в 2 мл 30%-ного NH<sub>4</sub>OH (водн.) и нагревали до 140°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток переносили в EtOAc и промывали 2 мл 0,1н. HCl (водн.). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на силикагеле. В результате очистки флэш-хроматографией (от 0 до 40% EtOAc/DCM) получали указанное в заголовке соединения (30 мг, 0,061 ммоль, 31%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10,98 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 4H), 7.09 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.68 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.03 (s, 6H). МС (ИЭР): 489 [M+H]<sup>+</sup>.

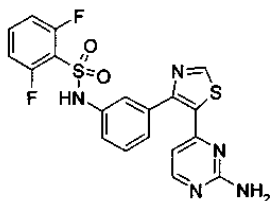
Пример 113. N-{3-(2-(диметиламино)-5-(2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



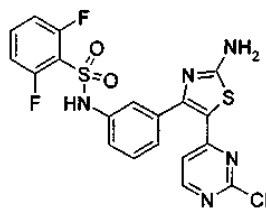
N-{3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(диметиламино)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,1 г, 0,2 ммоль) переносили в 2 мл изобутиламина и нагревали до 35°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток переносили в EtOAc и промывали 2 мл 0,1н. HCl (водн.). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 0,066 ммоль, 33,6%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.01 (s, 1H), 7.74 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.67 (ddd, J=14,6, 8,4, 6,1 Гц, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.12 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.07 (t, J=5,5 Гц, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.06 (s, 6H), 3.02 (t, J=6,3 Гц, 2H), 1.82 (dt, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 0,86 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ИЭР): 545 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 114. N-{3-[5-(2-Амино-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



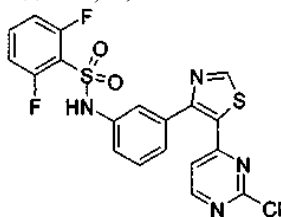
Стадия А. N-{3-[2-Амино-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



К N-{3-[(Z)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-гидроксиэтил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамиду (2,0 г, 4,72 ммоль) в 40 мл DMA добавляли NBS (0,88 г, 4,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли тиомочевину (0,36 г, 4,72 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь вливали в 300 мл ледяной воды и продукт собирали фильтрацией. Неочищенный продукт затем очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения со стадии А (1,61 г, 3,35 ммоль, 67,5%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.05 (s, 1H), 8.16 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.64-7.75 (m, 1H), 7.37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.16-7.29 (m, 5H), 6.52 (d, J=5,6 Гц, 1H).

Стадия В. N-{3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



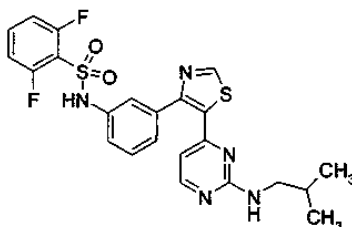
К N-{3-[2-амино-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамиду (0,8 г, 1,67 ммоль) в 10 мл THF с помощью шприца добавляли трет-бутилнитрит (0,4 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли дополнительно трет-бутилнитрит (0,2 мл, 2 ммоль), и смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, разбавляли 100 мл EtOAc, промывали 20 мл воды, фильтровали через бумагу Whatman 1 PS (разделение фаз) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт затем очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения со стадии В (0,53 г, 1,14 ммоль, 65%-ный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.07 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.40 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.03 (d, J=5,3 Гц, 1H).

Стадия С. N-{3-[5-(2-Амино-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,1 г, 0,2 ммоль) переносили в 2 мл NH<sub>4</sub>OH и нагревали до 140°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток переносили в EtOAc и промывали 2 мл 0,1н. HCl (водн.). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на силикагеле. В результате очистки посредством ИСКО хроматографии (от 0 до 50% EtOAc в DCM) получали указанное в заголовке соединение (62 мг, 0,139 ммоль, выход 64,7%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.00 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.94 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.32 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.16-7.27 (m, 5H), 6.78 (s, 2H), 5.99 (d, J=5,3 Гц, 1H). МС (ИЭР): 446 [M+H]<sup>+</sup>.

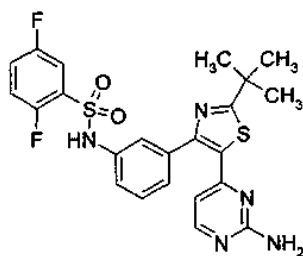
Пример 115. 2,6-Дифтор-N-[3-(5-{2-[(2-метилпропил)амино]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)фенил]бензолсульфонамид



N-{3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,1 г, 0,2 ммоль) переносили в 2 мл изобутиламина и нагревали до 35°C в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток переносили в EtOAc и промывали 2 мл 0,1н. HCl (водн.). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,130 ммоль), 60,2%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.00 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.98 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.60-7.69 (m, 1H), 7.37 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7.31 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15-7.24 (m, 4H), 5.93-6.05 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 2H), 0.82 (d, J=6,6 Гц, 6H). МС (ИЭР): 501 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 116. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Суспензию N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (150 мг, 0,288 ммоль) и 2М аммиака в изопропанол (8,0 мл, 16,0 ммоль) нагревали в герметичной пробирке при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали на силикагеле и хроматографировали (10-100% 1:9 MeOH:EtOAc в DCM). Указанное в заголовке соединение извлекали в виде бежевого твердого вещества (38 мг, 25%-ный выход).

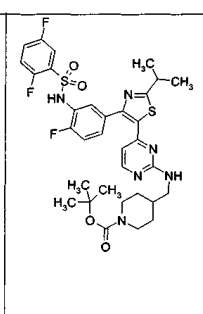
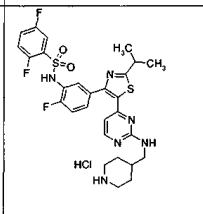
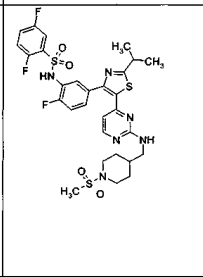
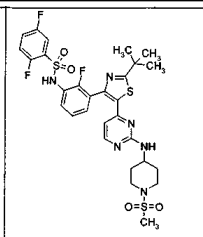
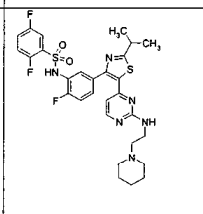
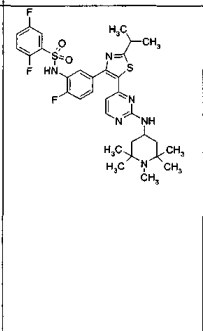
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10,89 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,41-7,68 (m, 3H), 7,31 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,01 (d, J=5,1 Гц, 1H), 1,38 (s, 9H). МС (ИЭР): 502,1 [M+H]<sup>+</sup>.

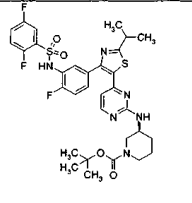
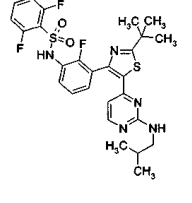
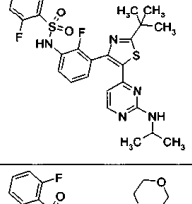
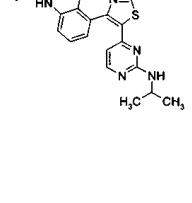
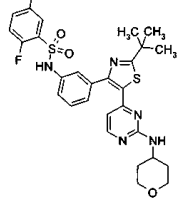
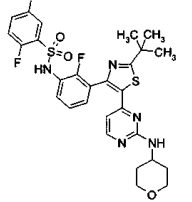
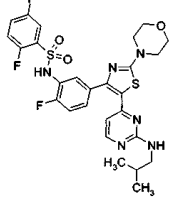
Примеры 117-217.

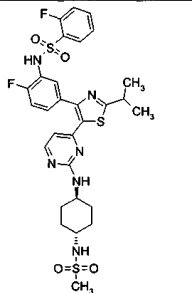
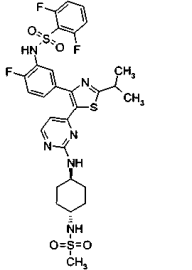
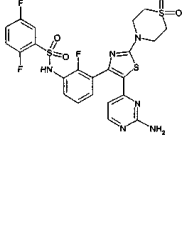
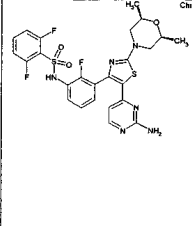
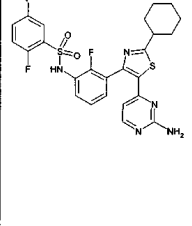
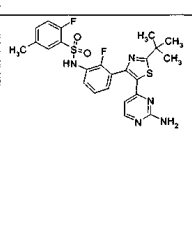
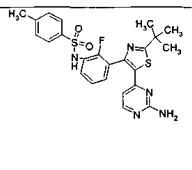
Следующие соединения получали, используя способ, аналогичный описанному выше.

Пр.	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
117		518 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 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 (квин, J=8,4 Гц, 1 H) 2,25 - 2,55 (m, 4 H) 1,87 - 2,16 (m, 2 H)
118		518 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 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 (квин, J=8,6 Гц, 1 H) 2,26 - 2,55 (m, 1 H) 1,86 - 2,14 (m, 2 H)
119		520 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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 (квин, 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)

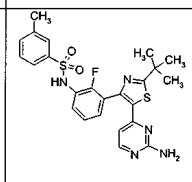
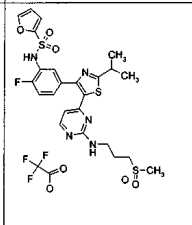
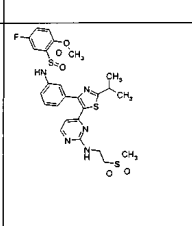
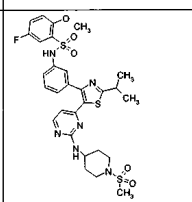
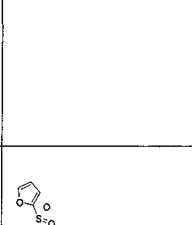
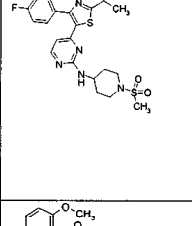
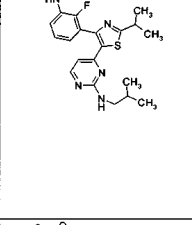


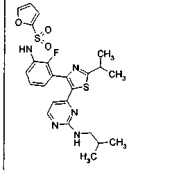
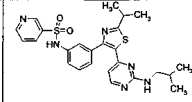
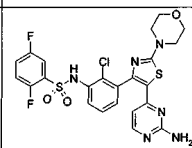
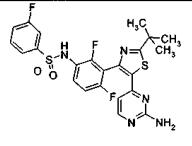
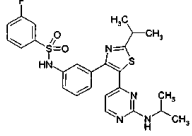
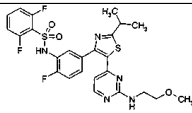
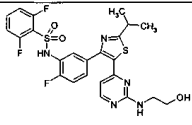
127		703 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 8.00 (br. s., 1 H) 7.67 (d, J=5,9 Гц, 1 H) 7.46 (t, J=7,5 Гц, 1 H) 7.32 (dd, J=5,2, 3,2 Гц, 1 H) 7.10 - 7.28 (m, J=9,0, 9,0, 4,8, 4,6 Гц, 1 H) 7.02 (t, J=9,2 Гц, 1 H) 6.20 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 5.35 (br. s., 1 H) 4.11 (br. s., 2 H) 3.24 - 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 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
130		681 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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 [ES+]	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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 [ES+]	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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)
134		576[ES+]	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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[ES+]	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ м.д. 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[ES+]	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ м.д. 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 (квин, 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[ES+]	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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[ES+]	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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)
139		605[ES+]	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
143		577	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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 ч, t, J=7,60 Гц) 7.33 (1 ч, 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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 ч, 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)

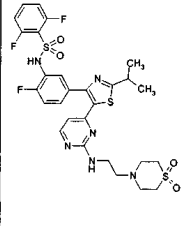
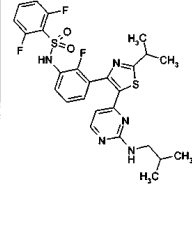
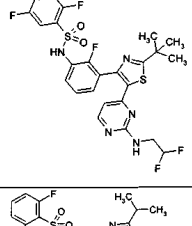
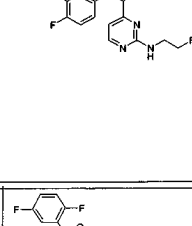
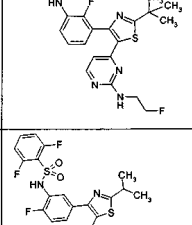
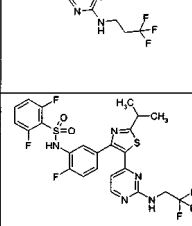
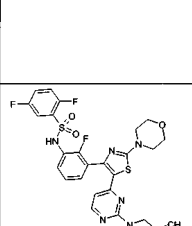
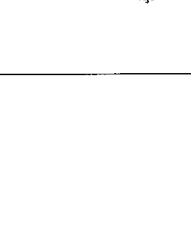


147		498	2.32 (3 H, s) 1.39 (9 H, s) <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10.26 (1 H, s) 7.96 (1 H, d, J=5,31 Гц) 7.49 - 7.60 (2 H, m) 7.36 - 7.47 (3 H, m) 7.17 - 7.33 (2 H, m) 6.75 (2 H, s) 5.84 (1 H, d, J=5,13 Гц) 2.32 (3 H, s) 1.40 (9 H, s)
148		580 свободное основание	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
149		606	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
153		679	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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, 4H)
157		520	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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)
159		564.2	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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)
164		603.3	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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)

168		578.2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
172		594.2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)

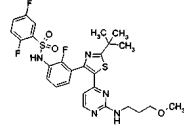
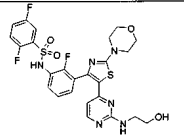
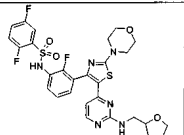
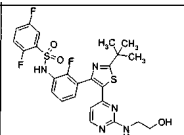
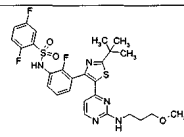
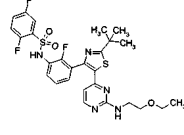
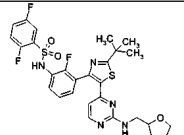
175		667.1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,94 (s, 1 H), 8.06 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7.66 (t, J=6,9 Гц, 1 H), 7.42 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 7.18 – 7.27 (m, 5 H), 6.19 (s, 1 H), 3.24 – 3.31 (m, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.96 (s, 4 H), 2.65 (t, J=6,1 Гц, 2 H), 1.36 (d, J=6,8 Гц, 6 H)
176		562.2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
181		589.1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
185		631	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
189		649	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
193		663	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
197		605	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)

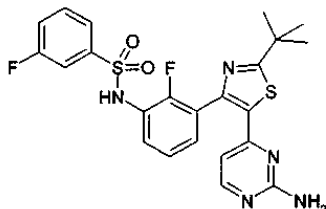
199		641	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,75 (s, 1 H), 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,23 - 7,64 (m, 7 H), 7,10 (t, J=5,7 Гц, 1 H), 5,91 (br. s., 1 H), 3,05 - 3,15 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H)
200		531	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 10,85 (s, 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)
202		655	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 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)



			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)
207		621	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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 (квин, $J=6,6$ Гц, 2 H)
208		593	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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]	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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)
213		604	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ м.д. 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 -

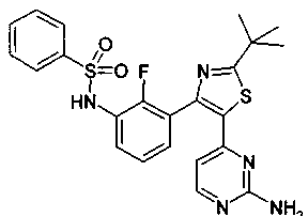
			7.26 (m, 1 H), 5.64 - 6.16 (m, 1 H), 3.94 (br. s., 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.61 (q, $J=7,26$ Гц, 1 H), 3.33 (s, 2 H), 3.02 - 3.30 (m, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.71 - 1.90 (m, 2 H), 1.46 - 1.64 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H)
214		611	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) д м.д. 10,70 (s, 1 H) 8,51 (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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) д м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) д м.д. 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	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) д м.д. 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).

Пример 218. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фторбензолсульфонамид



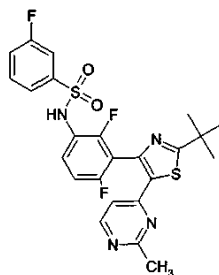
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (65 мг, 0,189 ммоль) и 3-фторбензолсульфонилхлорид (0,030 мл, 0,227 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (64 мг, 67%-ный выход). МС (ИЭР): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 219. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)бензолсульфонамид

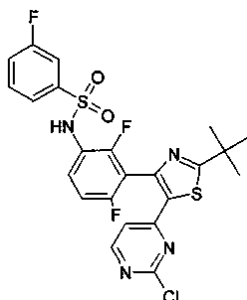


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (65 мг, 0,189 ммоль) и бензолсульфонилхлорид (0,029 мл, 0,227 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (60 мг, 65%-ный выход). МС (ИЭР): 484 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 220. N-(3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил)-3-фторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-3-фторбензолсульфонамид

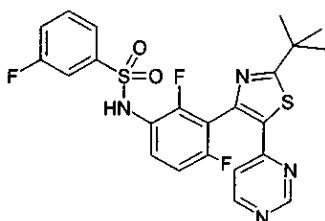


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя {3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}амин (500 мг, 1.313 ммоль) и 3-фторбензолсульфонилхлорид (0,210 мл, 1,575 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (690 мг, 98%-ный выход).

Стадия В. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-3-фторбензолсульфонамид.

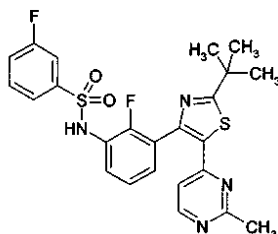
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-3-фторбензолсульфонамид (100 мг, 0,186 ммоль) и диметилцинк (0,186 мл, 0,371 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (90 мг, 94%-ный выход). МС (ИЭР): 519,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 221. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-3-фторбензолсульфонамид

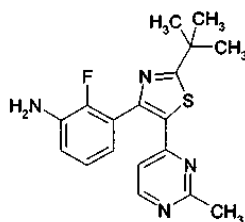


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-3-фторбензолсульфонамид (150 мг, 0,278 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (85 мг, 60%-ный выход). МС (ИЭР): 505,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 222. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фторбензолсульфонамид



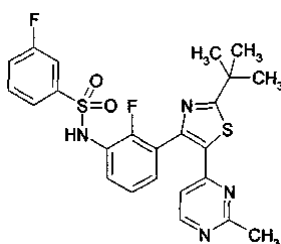
Стадия А. 3-[2-(1,1-Диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин



Стадия А. 3-[2-(1,1-Диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин (1,0 г, 2,76 ммоль) и диметилцинк (2,76 мл, 5,51 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (0,8 г, 85%-ный выход). МС (ИЭР): 343 [M+H]<sup>+</sup>.

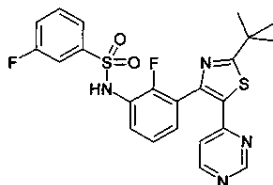
Стадия В. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фторбензолсульфонамид



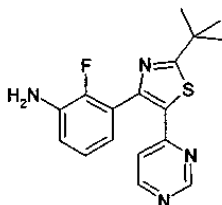
3-[2-(1,1-Диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин (70 мг, 0,204 ммоль), 3-фторбензолсульфонилхлорид (40 мг, 0,204 ммоль) и пиридин (0,162 мг, 2,04 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). После 2 ч перемешивания реакционную смесь помещали на силикагель и хроматографировали (от 0 до 30% EtOAc/гексаны в течение 25 мин) с получением N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фторбензолсульфонамида (83 мг, 81%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10,41 (s, 1H), 8,42 (d, J=5,49 Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,24 (t, J=7,87 Гц, 1H), 6,57 (d, J=5,31 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); МС (ИЭР); 499 (M-H)<sup>-</sup>.

Пример 223. N-(3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-фторбензолсульфонамид



Стадия А. 3-[2-(1,1-Диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин

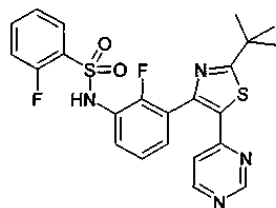


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин (964 мг, 2,66 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (764 мг, 88%-ный выход). МС (ИЭР): 329 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фторбензолсульфонамид.

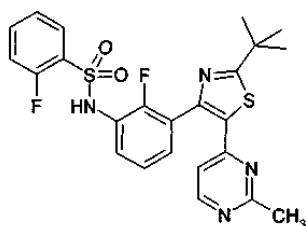
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин (70 мг, 0,213 ммоль) и 3-фторбензолсульфонилхлорид (124 мг, 0,639 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (76 мг, 73%-ный выход). МС (ИЭР): 488 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 224. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 223, стадия А, используя 3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин (70 мг, 0,213 ммоль) и 2-фторбензолсульфонилхлорид (0,124 мг, 0,639 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (60 мг, 57%-ный выход). МС (ИЭР): 488 [M+H]<sup>+</sup>.

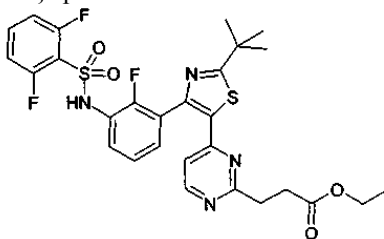
Пример 225. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-фторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 222, стадия А, используя 3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторанилин (70 мг, 0,204 ммоль) и 2-фторбензолсульфонилхлорид (0,119 мг, 0,613 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (77 мг, 75%-ный выход).

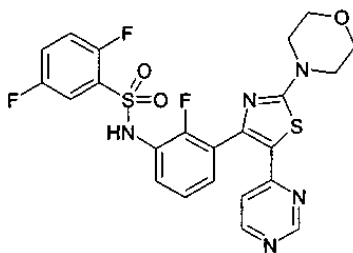
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) м.д. 10,53 (s, 1H), 8,42 (d, J=5,31 Гц, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,25 (dt, J=15,29, 7,74 Гц, 2H), 6,51 (d, J=5,31 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). МС (ИЭР): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 226. Этил-3-{4-[4-(3-((2,6-дифторфенил)сульфонил)амино)-2-фторфенил]-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил}пропаноат



К твердому N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамиду (1 г, 1,85 ммоль) добавляли 0,5М раствор 3-этоксипропилцинка бромида в THF (31,5 мл, 15,77 ммоль) при КТ. К реакционной смеси добавляли бис(три-tert-бутилфосфин)палладий(0) (0,095 г, 0,186 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение нескольких часов. Взаимодействие контролировали при помощи ЖХМС. Реакционную смесь гасили в насыщенном NH<sub>4</sub>Cl и перемешивали в течение несколько часов. Отфильтровали бело/серый ppt. К фильтрату добавляли EtOAc. EtOAc отделяли от водного слоя. Водный слой опять промывали EtOAc и органические экстракты объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением оранжевого масла. Неочищенный продукт помещали на колонку с силикагелем и элюировали EtOAc с DCM (от 20 до 60%), фракции собирали с получением этил-3-{4-[4-(3-((2,6-дифторфенил)сульфонил)амино)-2-фторфенил]-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил}пропаноата (1,12 г, 64%). МС (ИЭР): 605 [M+H]<sup>+</sup>.

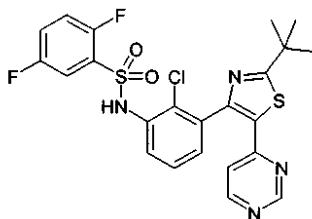
Пример 227. 2,5-Дифтор-N-{2-фтор-3-[2-(4-морфолинил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-

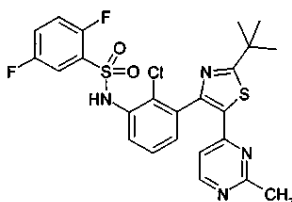
пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (109 мг, 0,192 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (83 мг, 81%-ный выход). МС (ИЭР): 534,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 228. N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



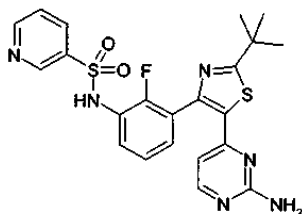
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (100 мг, 0,180 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (45 мг, 48%-ный выход). МС (ИЭР): 521 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 229. N-(2-хлор-3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



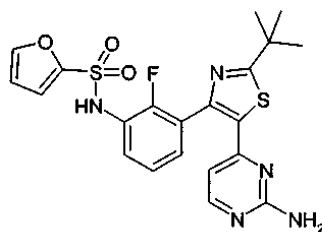
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (200 мг, 0,360 ммоль) и диметилцинк в толуоле (0,360 мл, 0,720 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (161 мг, 84%-ный выход). МС (ИЭР): 535,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 230. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-пиридинсульфонамид



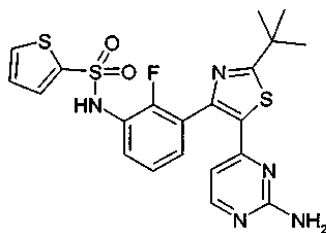
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (100 мг, 0,291 ммоль) и 3-пиридинсульфонилхлорид (94 мг, 0,430 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтовато-коричневого твердого вещества (34 мг, 24%-ный выход). МС (ИЭР): 485,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 231. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2-фурансульфонамид



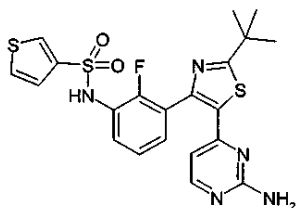
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (100 мг, 0,291 ммоль) и фуран-2-сульфонилхлорид (72 мг, 0,437 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (87 мг, 63%-ный выход). МС (ИЭР): 474 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 232. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2-тиофенсульфонамид



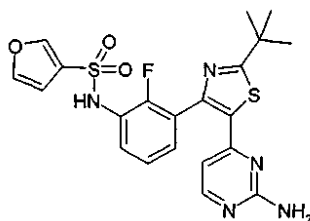
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (100 мг, 0,291 ммоль) и тиофен-2-сульфонилхлорид (80 мг, 0,437 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (93 мг, 65%-ный выход). МС (ИЭР): 489,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 233. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-тиофенсульфонамид



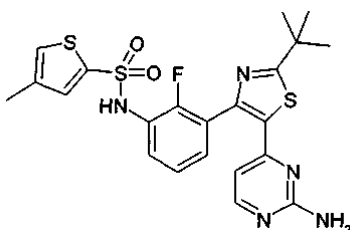
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (80 мг, 0,233 ммоль) и 3-тиофенсульфонилхлорид (47 мг, 0,256 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (68 мг, 56%-ный выход). МС (ИЭР): 490,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 234. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-фурансульфонамид



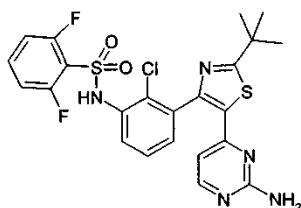
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (80 мг, 0,233 ммоль) и 3-фурансульфонилхлорид (43 мг, 0,256 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (71 мг, 61%-ный выход). МС (ИЭР): 474,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 235. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-4-метил-2-тиофенсульфонамид



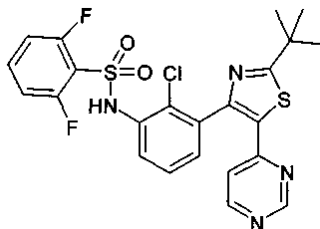
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (80 мг, 0,233 ммоль) и 4-метил-2-тиофенсульфонилхлорид (50 мг, 0,256 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (59 мг, 47%-ный выход). МС (ИЭР): 504 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 236. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



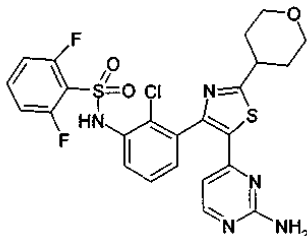
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфон-амид (156 мг, 0,281 ммоль) и аммоний в изопропанол (15 мл, 30 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (56 мг, 35%-ный выход). МС (ИЭР): 536 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 237. N-(2-хлор-3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



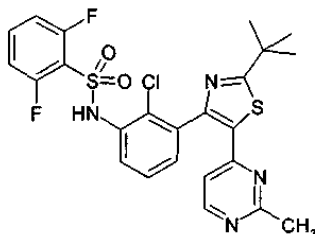
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (152 мг, 0,274 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (37 мг, 25%-ный выход). МС (ИЭР): 521 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 238. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



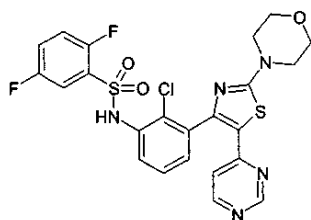
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензол-сульфонамид (156 мг, 0,267 ммоль) и аммоний в метаноле (10 мл, 70 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (53 мг, 33%-ный выход). МС (ИЭР): 564 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 239. N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,270 ммоль) и 2н. диметилцинк в толуоле (0,27 мл, 0,540 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (75 мг, 47%-ный выход). МС (ИЭР): 535 [M+H]<sup>+</sup>.

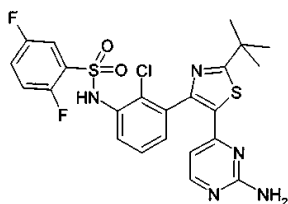
Пример 240. N-(2-хлор-3-[2-(4-морфолинил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,257 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (65 мг, 43%-ный выход). МС (ИЭР): 550 [M+H]<sup>+</sup>.

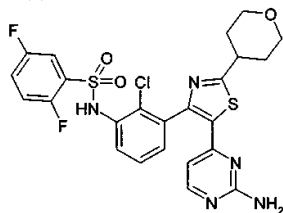
Пример 241. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид





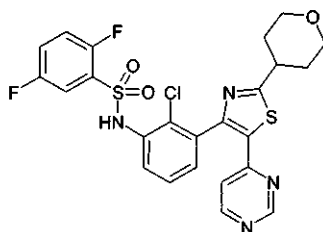
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфон-амид (100 мг, 0,180 ммоль) и гидроксид аммония (3 мл, 77 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (88 мг, 87%-ный выход). МС (ИЭР): 536 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 242. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



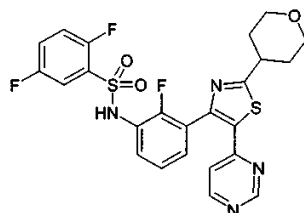
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензол-сульфонамид (150 мг, 0,257 ммоль) и гидроксид аммония (3 мл, 77 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтовато-коричневого твердого вещества (47 мг, 31%-ный выход). МС (ИЭР): 565 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 243. N-(2-хлор-3-[5-(4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



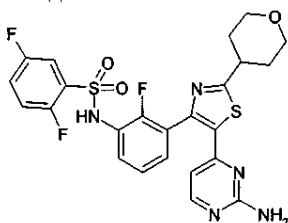
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфон-амид (150 мг, 0,257 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (62 мг, 42%-ный выход). МС (ИЭР): 549 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 244. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-(4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



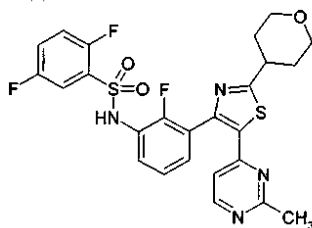
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфон-амид (150 мг, 0,265 ммоль) и формиат аммония (89 мг, 2,65 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (89 мг, 63%-ный выход). МС (ИЭР): 533,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 245. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



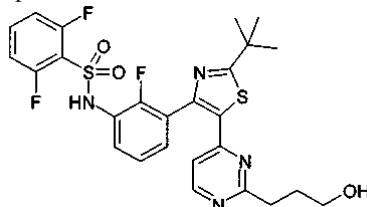
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,150 г, 0,265 ммоль) и 7н. аммиак в метаноле (5,67 мл, 39,7 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (93 мг, 64%-ный выход). МС (ИЭР): 548 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 246. 2,5-Дифтор-N-{2-фтор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,265 ммоль) и 2н. диметилцинк в толуоле ((0,265 мл, 0,529 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (116 мг, 73%-ный выход). МС (ИЭР): 547 [M+H]<sup>+</sup>.

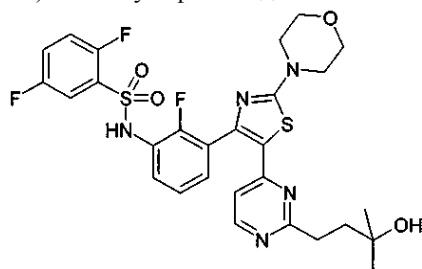
Пример 247. N-(3-{2-(1,1-диметилэтил)-5-[2-(3-гидроксипропил)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



К перемешиваемому раствору 2-пропен-1-ола (0,038 мл, 0,557 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при 0°C добавляли 9-BBN (3,34 мл, 1,670 ммоль). Реакционную смесь вынимали из ледяной бани и перемешивали в течение 2 ч и добавляли раствор N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (0,15 г, 0,278 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,742 мл, 2,226 ммоль) и бис(три-tert-бутилфосфин)палладия(0) (0,014 г, 0,028 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 4 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. Смесь экстрагировали 2× EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь помещали на силикагель и хроматографировали (от 0 до 80% DCM/MeOH, градиент) с получением указанного в заголовке соединения (157 мг, 42%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) м.д. 10,88 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,49 Гц, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (t, J=7,78 Гц, 1H), 7,23 (t, J=9,06 Гц, 2H), 6,62 (d, J=5,31 Гц, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,41 (m, 9H); МС (ИЭР): 563 [M+H]<sup>+</sup>.

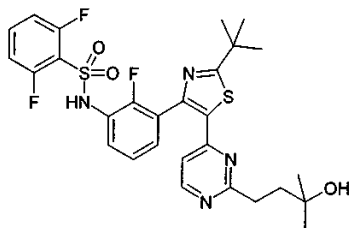
Пример 248. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 247, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,2 г, 0,352 ммоль) и 2-метил-3-бутен-2-ол (0,110 мл, 1,056 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (83 мг, 38%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10,76 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,49 Гц, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (d, J=6,04 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,69 Гц, 1H), 6,31 (d, J=5,49 Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,12 (s, 6H); МС (ИЭР): 620 [M+H]<sup>+</sup>.

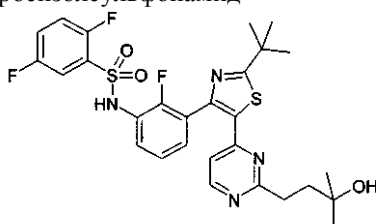
Пример 249. N-(3-{2-(1,1-диметилэтил)-5-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 247, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,15 г, 0,278 ммоль) и 2-метил-3-бутен-2-ол (0,087 мл, 0,835 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (86 мг, 52%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) м.д. 10,88 (s, 1H), 8,47 (dd, J=5,31, 1,46 Гц, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,15 Гц, 1H), 7,23 (t, J=9,61 Гц, 2H), 6,63 (d, J=4,94 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 1,78 (d, J=8,42 Гц, 2H), 1,43 (d, J=1,46 Гц, 9H), 1,13 (d, J=1,28 Гц, 6H); МС (ИЭР): 591 [M+H]<sup>+</sup>.

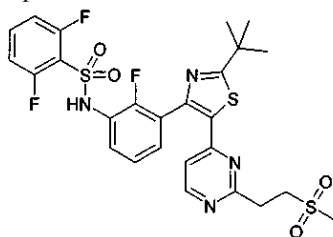
Пример 250. N-{3-{2-(1,1-диметилэтил)-5-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



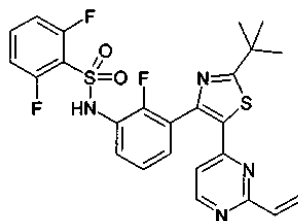
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 247, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,15 г, 0,278 ммоль) и 2-метил-3-бутен-2-ол (0,087 мл, 0,835 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (164 мг, 57%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) м.д. 10,75 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,31 Гц, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,30 (t, J=8,33 Гц, 1H), 6,64 (d, J=5,31 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,12 (s, 6H). МС (ИЭР): 592 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 251. N-{3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-{2-[2-(метилсульфонил)этил]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-этинил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид

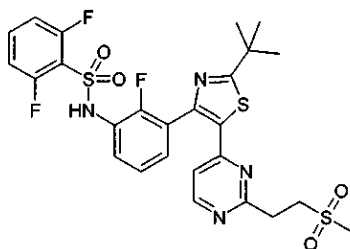


N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,421 г, 0,781 ммоль), винилтрифторборат калия (0,262 г, 1,953 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,057 г, 0,078 ммоль) и триэтиламин (1,089 мл, 7,81 ммоль) в н-пропанол (7,81 мл) нагревали при 100°C в завинчивающемся флаконе в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, и целит промывали EtOAc. Объединенные органической части промывали водой, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенную смесь помещали на силикагель и хроматографировали (от 0 до 80% DCM/EtOAc, градиент) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) м.д. 10,88 (s, 1H), 8,56 (d, J=5,31 Гц, 1H), 7,67 (ddd, J=14,28, 8,15, 6,13 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,60 Гц, 2H), 7,31 (t, J=7,69 Гц, 1H), 7,22 (t, J=9,25 Гц, 2H), 6,74 (m, 2H), 6,44 (dd,

$J=17,58, 1,65$  Гц, 1H), 5.75 (dd,  $J=10,62, 2,01$  Гц, 1H), 1.43 (m, 9H). МС (ИЭР): 531 [M+H]<sup>+</sup>.

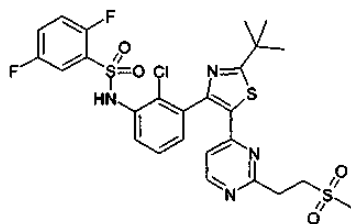
Стадия В. N-[3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-{2-[2-(метилсульфонил)этил]-4-пиримидинил}-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид



N-{3-[2-(1,1-Диметилэтил)-5-(2-этинил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (0,15 г, 0,283 ммоль) и натриевую соль метансульфиновой кислоты (0,144 г, 1,414 ммоль) перемешивали в уксусной кислоте (1,5 мл) и этаноле (1,5 мл) при КТ в завинчивающемся флаконе в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 2× EtOAc. EtOAc промывали рассолом, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь помещали на силикагель и хроматографировали (от 0 до 80% DCM/EtOAc, градиент) с получением указанного в заголовке соединения (173 мг, 81%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) м.д. 10,87 (s, 1H), 8.54 (d,  $J=5,31$  Гц, 1H), 7.68 (ddd,  $J=14,56, 8,42, 6,13$  Гц, 1H), 7.43 (t,  $J=7,32$  Гц, 2H), 7.32 (t,  $J=7,97$  Гц, 1H), 7.23 (t,  $J=9,06$  Гц, 2H), 6.75 (d,  $J=5,31$  Гц, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.44 (m, 9H). МС (ИЭР): 611 [M+H]<sup>+</sup>.

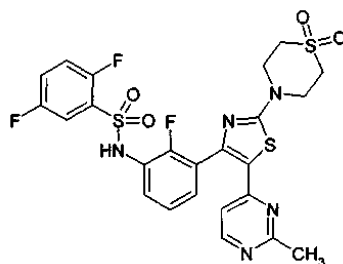
Пример 252. N-[2-хлор-3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-[2-(метилсульфонил)этил]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 251, используя N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-этинил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,135 г, 0,247 ммоль) и натриевую соль метансульфиновой кислоты (0,126 г, 1,234 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (127 мг, 82%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) д м.д. 10,72 (s, 1H), 8.54 (d,  $J=5,49$  Гц, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 6.48 (d,  $J=5,49$  Гц, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). МС (ИЭР): 627 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 253. N-(3-[2-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид.

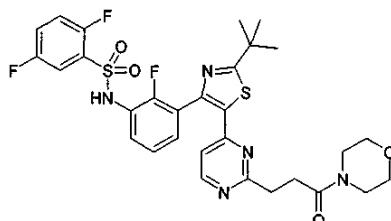
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 9, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (1,5 г, 3,40 ммоль) и 4-тиоморфолинкарботиоамида 1,1-диоксид (0,792 мл, 4,07 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (2,06 мг, 98%-ный выход). МС (ИЭР): 616 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[2-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (200 мг, 0,325 ммоль) и 2н. диметилцинк в толуоле (0,325 мл, 0,649 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (110 мг, 59%-ный выход). МС (ИЭР): 596

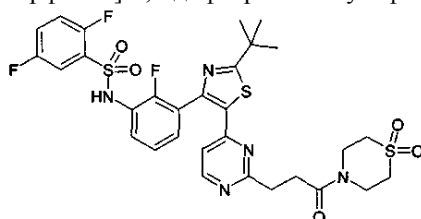
[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 254. N-[3-(2-(1,1-Диметилэтил)-5-(2-[3-(4-морфолинил)-3-оксипропил]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



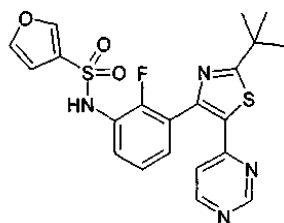
3-{4-[4-(3-{{(2,5-Дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил}пропановую кислоту (200 мг, 0,347 ммоль) переносили в N,N-диметилформамид (DMF) (2 мл). Добавляли НАТУ (0,158 г, 0,416), DIEA (0,134 г, 1,041 ммоль) и морфолин (0,060 г, 0,694). Через 30 мин реакцию смесь концентрировали и остаток очищали посредством кислотной ЖХВД Gilson (от 10 до 90% градиент, ацетонитрил/Н<sub>2</sub>О+ТФА; колонка С18) с получением указанного в заголовке соединения (147 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): 646 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 255. N-[3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-{2-[3-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-3-оксипропил]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



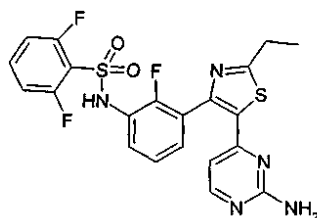
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 254, используя 3-{4-[4-(3-{{(2,5-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил}пропановую кислоту (200 мг, 0,347 ммоль) и тиоморфолин-1,1-диоксид (0,094 г, 0,694 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (108 мг, 36%-ный выход). МС (ИЭР): 694 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 256. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид



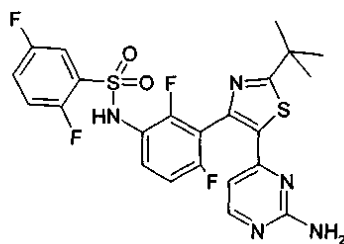
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (77 мг, 0,156 ммоль) и формиат аммония (98 мг, 1,562 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (23 мг, 30%-ный выход). МС (ИЭР): 459 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 257. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-этил]-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



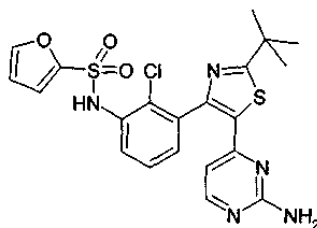
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-этил]-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (100 мг, 0,196 ммоль) и гидроксид аммония (3 мл, 77 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (52 мг, 51%-ный выход). МС (ИЭР): 492 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 258. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



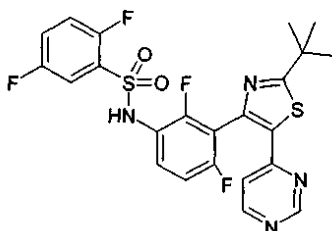
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (75 мг, 0,135 ммоль) и гидроксид аммония (3 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (50 мг, 69%-ный выход). МС (ИЭР): 538 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 259. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-2-фурансульфонамид



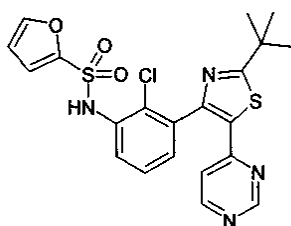
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид (75 мг, 0,147 ммоль) и гидроксид аммония (3 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (49 мг, 68%-ный выход). МС (ИЭР): 490 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 260. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



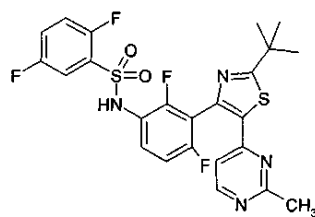
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (75 мг, 0,135 ммоль) и формиат аммония (85 мг, 1,347 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (21 мг, 29%-ный выход). МС (ИЭР): 523 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 261. N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид



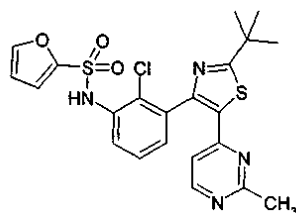
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид (75 мг, 0,147 ммоль) и формиат аммония (93 мг, 1,47 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (23 мг, 34%-ный выход). МС (ИЭР): 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 262. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



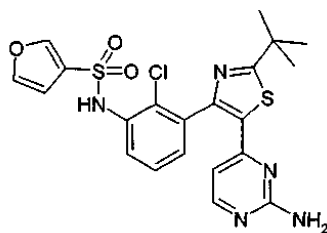
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2,4-дифторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (150 мг, 0,269 ммоль) и диметилцинк в толуоле (0,269 мл, 0,539 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (105 мг, 72%-ный выход). МС (ИЭР): 537 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 263. N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид



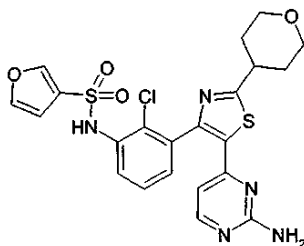
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2-фурансульфонамид (150 мг, 0,294 ммоль) и диметилцинк в толуоле (0,294 мл, 0,589 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (113 мг, 78%-ный выход). МС (ИЭР): 489 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 264. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-3-фурансульфонамид



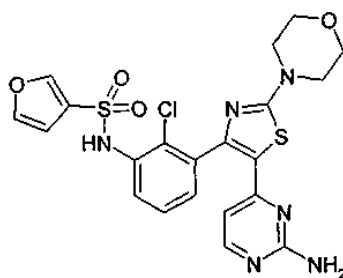
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид (130 мг, 0,255 ммоль) и гидроксид аммония (3 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (48 мг, 38%-ный выход). МС (ИЭР): 490 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 265. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-3-фурансульфонамид



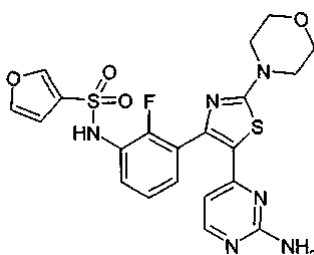
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид (95 мг, 0,177 ммоль) и гидроксид аммония (4 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (59 мг, 61%-ный выход). МС (ИЭР): 519 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 266. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил)-3-фурансульфонамид



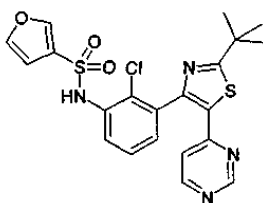
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид (114 мг, 0,212 ммоль) и гидроксид аммония (4 мл) и 1,4-диоксане (1 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (82 мг, 70%-ный выход). МС (ИЭР): 519 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 267. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-фурансульфонамид



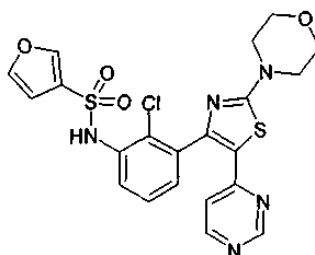
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (100 мг, 0,192 ммоль) и гидроксид аммония (4 мл) и 1,4-диоксан (1 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (65 мг, 64%-ный выход). МС (ИЭР): 503 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 268. N-(2-хлор-3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид (130 мг, 0,255 ммоль) и формиат аммония (161 мг, 2,55 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (50 мг, 39%-ный выход). МС (ИЭР): 474 [M+H]<sup>+</sup>.

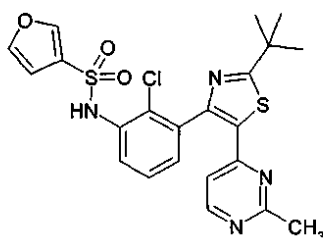
Пример 269. N-{2-хлор-3-[2-(4-морфолинил)-5-(4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 26, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид (114 мг, 0,212 ммоль) и формиат аммония (134 мг, 2,11 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (33 мг, 29%-ный выход). МС (ИЭР): 503 [M+H]<sup>+</sup>.

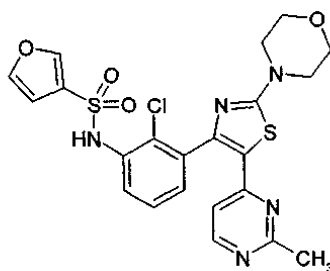
Пример 270. N-{2-хлор-3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид





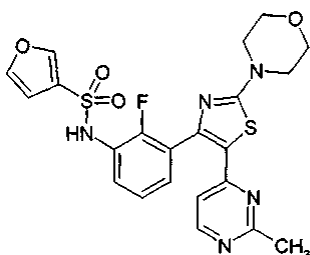
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид (130 мг, 0,255 ммоль) и диметилцинк в толуоле (0,255 мл, 0,510 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (35 мг, 26%-ный выход). МС (ИЭР): 489 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 271. N-(2-хлор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-фурансульфонамид



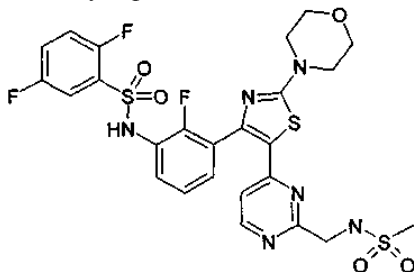
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид (115 мг, 0,214 ммоль) и диметилцинк в толуоле (0,214 мл, 0,427 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (60 мг, 51%-ный выход). МС (ИЭР): 519 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 272. N-{2-фтор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид

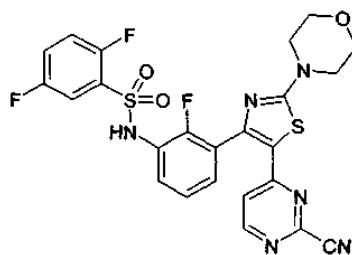


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (100 мг, 0,192 ммоль) и диметилцинк в толуоле (0,192 мл, 0,383 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (50 мг, 49%-ный выход). МС (ИЭР): 502 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 273. 2,5-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-(2-[(метилсульфонил)амино]метил)-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид

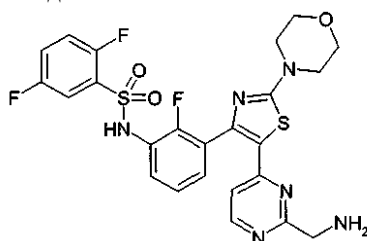


Стадия А. N-{3-[5-(2-циано-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



N-{3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (3,54 г, 6,23 ммоль), цианид цинка (0,805 г, 6,86 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,720 г, 0,623 ммоль) перемешивали в N,N-диметилформамиде (DMF) (27,1 мл) в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь добавляли по каплям в воду с получением твердого вещества. Твердые вещества отфильтровали и сушили в вакуумной печи в течение ночи. DCM и MeOH (5:1) добавляли к твердому веществу и нагревали при 60°C. Смесь охлаждали и фильтровали с получением N-{3-[5-(2-циано-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (2,06, 60%). МС (ИЭР): 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[5-[2-(аминометил)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



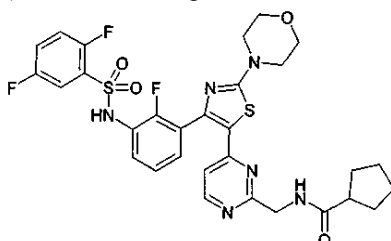
К суспензии N-{3-[5-(2-циано-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (2,12 г, 3,80 ммоль) в дихлорметане (DCM) (38,0 мл) при -78°C добавляли DIBAL-H (18,98 мл, 18,98 ммоль). Желтую суспензию медленно нагревали до КТ и перемешивали 1 ч. Реакцию гасили солями Рошеле и перемешивали примерно 1 ч. К прозрачной эмульсии добавляли 4н. HCl. HCl раствор экстрагировали DCM (3×). Водный слой пропускали через целит и нейтрализовали 6н. NaOH. В процессе нейтрализации образовалось твердое вещество и его фильтровали с получением N-{3-[5-[2-(аминометил)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (1,57 г, 73%). МС (ИЭР): 563 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. 2,5-Дифтор-N-{2-фтор-3-[5-(2-[(метилсульфонил)амино]метил)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил}фенил}бензолсульфонамид.

К суспензии N-{3-[5-[2-(аминометил)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,1 г, 0,178 ммоль) в дихлорметане (0,500 мл) добавляли пиридин (0,036 мл, 0,444 ммоль) и раствор метансульфонилхлорида (0,025 г, 0,222 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали.

Неочищенный продукт помещали на колонку с силикагелем и элюировали DCM с MeOH (от 0 до 10%), фракции собирали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт обрабатывали EtOAc и гексанами и обрабатывали ультразвуком с образованием белого твердого вещества. Твердое вещество фильтровали с получением 2,5-дифтор-N-{2-фтор-3-[5-(2-[(метилсульфонил)амино]метил)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил}фенил}бензолсульфонамида (38 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): 641 [M+H]<sup>+</sup>.

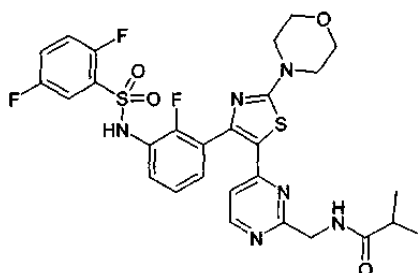
Пример 274. N-((4-[4-(3-[[2,5-дифторфенил]сульфонил)амино]-2-фторфенил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил)метил)циклопентанкарбоксамид



К суспензии N-{3-[5-[2-(аминометил)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,1 г, 0,178 ммоль) в дихлорметане (1,270 мл) добавляли триэтиламин (0,062 мл, 0,444 ммоль). Добавляли по каплям раствор циклопентанкарбонилхлорида (0,024 г, 0,178 ммоль) в дихлорметане (0,508 мл) и перемешивали. Реакцию гасили водой, экстрагировали 2× DCM, органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный про-

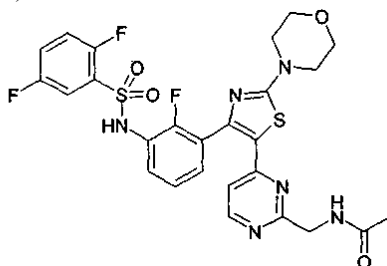
дукт помещали на колонку с силикагелем и элюировали DCM с MeOH (от 0 до 10%) и фракции собирали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (30 мг, 25%-ный выход). МС (ИЭР): 659 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 275. N-((4-[4-(3-(Г(2,5-дифторфенил)сульфонил)амино)-2-фторфенил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил)метил)-2-метилпропанамид



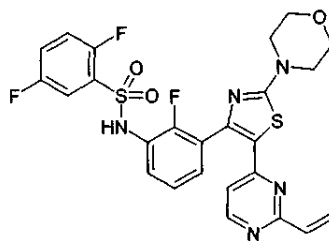
К суспензии N-{3-[5-[2-(аминометил)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,1 г, 0,178 ммоль) в дихлорметане (1,778 мл) добавляли НАТУ (0,084 г, 0,222 ммоль) и 2-метилпропановую кислоту (0,047 г, 0,533 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 55°C. Через 16 ч реакционную смесь гасили водой, экстрагировали DCM (2×), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт помещали на колонку с силикагелем и элюировали DCM с 10% MeOH в DCM (от 5 до 40%), и фракции собирали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (48 мг, 42%-ный выход). МС (ИЭР): 633 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 276. N-({4-[4-(3-{{(2,5-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинил)метил)ацетамид



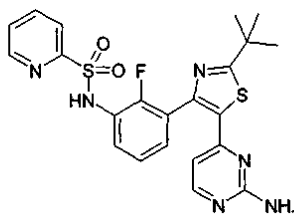
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 275, используя N-{3-[5-[2-(аминометил)-4-пиримидинил]-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,1 г, 0,178 ммоль) и уксусную кислоту (0,053 г, 0,889 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (30 мг, 27%-ный выход). МС (ИЭР): 605 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 277. N-{3-[5-(2-этинил-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 251, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид (0,82 г, 1,444 ммоль) и винилтрифторборат калия (0,483 г, 3,61 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (481 мг, 59%-ный выход). МС (ИЭР): 588 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 278. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2-пиридинсульфонамид

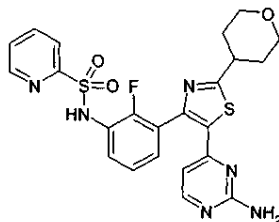


К суспензии 2-пиридинсульфината натрия (48,4 мг, 0,291 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли

N-хлорсукцинимид (38,9 мг, 0,291 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь фильтровали через короткую набивку целита. К неочищенному сульфонилхлоридному раствору добавляли 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (50 мг, 0,146 ммоль) и пиридин (0,035 мл, 0,437 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Через 3 ч реакцию гасили метанолом и неочищенную реакционную смесь концентрировали, перерастворяли в метаноле и очищали с помощью ЖХВД-хроматографии на обращенной фазе, элюируя смесью 30-60% ацетонитрил/0,1% водная трифторуксусная кислота. Нужные фракции объединяли, нейтрализовали водным насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом.

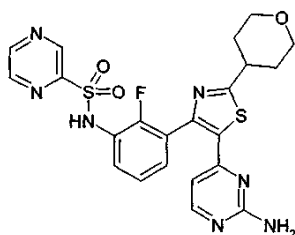
Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8,8 мг, 12%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): 485 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 279. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2-пиридинсульфонамид



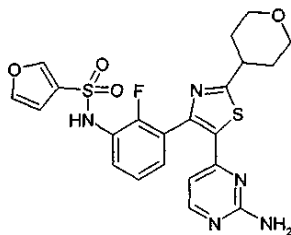
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 278, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (100 мг, 0,269 ммоль) и 2-пиридинсульфинат натрия (224 мг, 1,346 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (58 мг, 42%-ный выход). МС (ИЭР): 513 [M-H]<sup>+</sup>.

Пример 280. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2-пирозинсульфонамид



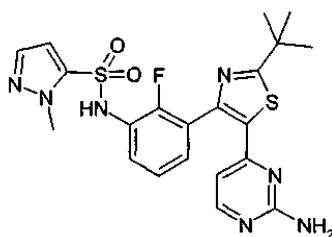
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 278, используя 4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиримидинамин (100 мг, 0,269 ммоль) и натрия 2-пирозинсульфинат (135 мг, 0,808 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 21%-ный выход). МС (ИЭР): 514 [M-H]<sup>+</sup>.

Пример 281. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (1,03 г × 3, 5,95 ммоль) и гидроксид аммония (15 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1,86 г, 61%-ный выход). МС (ИЭР): 502 [M+H]<sup>+</sup>.

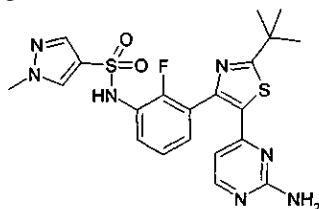
Пример 282. Гидрохлорид N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-1-метил-1Н-пирозол-5-сульфонамида



N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пирразол-5-сульфонамид (530 мг, 1,04 ммоль) и гидроксид аммония (26%, 15 мл) нагревали в стальном реакторе до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в метаноле и очищали при помощи предварительной ЖХВД (А=10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, В=ацетонитрил), затем полученное белое твердое вещество растворяли в EtOAc, обрабатывали HCl (г) в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем остаток суспендировали в эфире (20 мл), обрабатывали ультразвуком в течение 3 мин, фильтровали, твердое вещество снова суспендировали в эфире (20 мл), обрабатывали ультразвуком в течение 3 мин, фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (142 мг, 26%).

<sup>1</sup>H ЯМР (MEOD-d<sup>4</sup>): δ м.д. 8.05 (br s, 1H), 7.61-7.65 (ddd, J<sub>1</sub>=7,7 Гц, J<sub>2</sub>=1,6 Гц, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.32-7.36 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6.70-6.71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.25-6.27 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). МС: 488,2 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>.

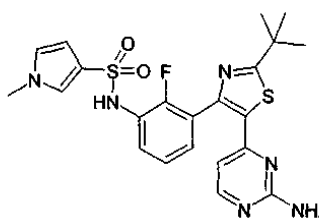
Пример 283. Гидрохлорид N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-1-метил-1Н-пирразол-4-сульфонамида



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 282, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пирразол-4-сульфонамид (750 мг, 1,47 ммоль) и гидроксид аммония (12 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (183 мг, 23%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 10,13 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (br s, 1.5H), 7.68 (s, 1.5H), 7.46-7.49 (dd, J<sub>1</sub>=7,6 Гц, J<sub>2</sub>=0,8 Гц, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.27-7.31 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6.06 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); МС: 488 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>.

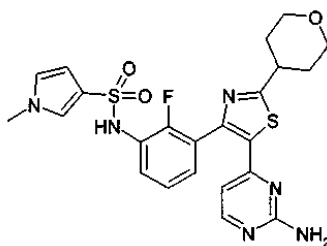
Пример 284. Гидрохлорид N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-3-сульфонамида



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 282, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пиррол-3-сульфонамид (230 мг, 0,45 ммоль) и гидроксид аммония (5 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (130 мг, 54,8%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 9.80 (s, 1H), 8.13-8.15 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7.87 (brs, 2H), 7.47-7.51 (dd, J<sub>1</sub>=7,6 Гц, J<sub>2</sub>=2,0 Гц, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 6.80-6.82 (t, J=2,4 Гц, 1H), 6.23-6.24 (dd, J<sub>1</sub>=2,0H, J<sub>2</sub>=2,8 Гц, 1H), 6.13-6.14 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); МС: 487,1 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>.

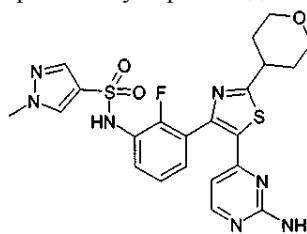
Пример 285. Гидрохлорид N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-3-сульфонамида



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 282, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пиррол-3-сульфонамид (260 мг, 0,487 ммоль) и гидроксид аммония (10 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (132 мг, 49,2%).

$^1\text{H}$  ЯМР (MEOD- $d_4$ ):  $\delta$  м.д. 7.92-7.93 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7.50-7.54 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.31-6.64 (t,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6.30-6.32 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.94-3.97 (dd,  $J_1=11,4$  Гц,  $J_2=2,4$  Гц, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47-3.53 (t,  $J_1=11,4$  Гц, 2H), 3.26-3.28 (m, 1H), 1.98-2.01 (dd,  $J_1=11,8$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, 2H), 1.76-1.86 (dd,  $J_1=12,1$  Гц,  $J_2=4,4$  Гц, 2H); МС: 515,2 [ $\text{M}^+\text{H}$ ] $^+$ .

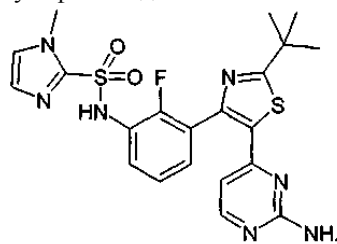
Пример 286. Гидрохлорид N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонамида



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 282, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонамид (720 мг, 1,34 ммоль) и гидроксид аммония (15 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (122 мг, 16%).

$^1\text{H}$  ЯМР (MEOD- $d_4$ ):  $\delta$  м.д. 7.95-7.97 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.29-7.32 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7.21-7.25 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6.32-6.33 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3.92-3.96 (dd,  $J_1=11,8$  Гц,  $J_2=3,2$  Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45-3.51 (dd,  $J_1=11,4$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, 2H), 3.23-3.31 (m, 1H), 1.97-1.99 (d,  $J=11,2$  Гц, 2H), 1.75-1.85 (dd,  $J_1=12,2$  Гц,  $J_2=4,0$  Гц, 2H). МС: 516 [ $\text{M}^+\text{H}$ ] $^+$ .

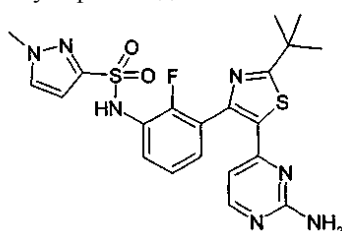
Пример 287. Гидрохлорид N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-имидазол-2-сульфонамида



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 282, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-имидазол-2-сульфонамид (560 мг, 1,10 ммоль) и гидроксид аммония (15 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (156 мг, 27%).

$^1\text{H}$  ЯМР (MEOD- $d_4$ ):  $\delta$  м.д. 8.06 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.36-7.40 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6.47-6.51 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). МС: 488 [ $\text{M}^+\text{H}$ ] $^+$ .

Пример 288. Гидрохлорид N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамида

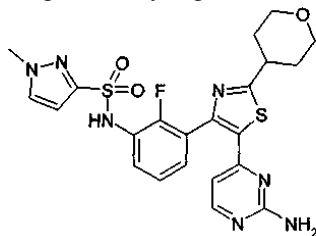


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 282, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-

пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамид (760 мг, 1.50 ммоль) и гидроксид аммония (15 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (130 мг, 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (МЕОD-d<sub>4</sub>): δ м.д. 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, J<sub>1</sub>=7,7 Гц, J<sub>2</sub>=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 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>:

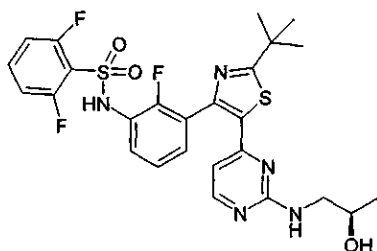
Пример 289. Гидрохлорид N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамида



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 282, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамид (640 мг, 1,19 ммоль) и гидроксид аммония (15 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (340 мг, 51,5%).

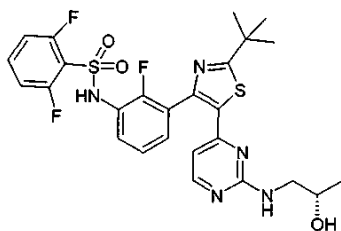
<sup>1</sup>H ЯМР (МЕОD-d<sub>4</sub>): δ м.д. 7.93-7.95 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7.59-7.59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.46-7.50 (dd, J<sub>1</sub>=7,8 Гц, J<sub>2</sub>=1,6 Гц, 1H), 7.24-7.28 (dd, J<sub>1</sub>=6,8 Гц, J<sub>2</sub>=1,6 Гц, 1H), 7.15-7.18 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6.54-6.55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6.32-6.34 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3.92-3.96 (dd, J<sub>1</sub>=11,6 Гц, J<sub>2</sub>=2,4 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45-3.51 (dd, J<sub>1</sub>=11,6 Гц, J<sub>2</sub>=2,0 Гц, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 1.96-2.00 (dd, J<sub>1</sub>=12,8 Гц, J<sub>2</sub>=2,4 Гц, 2H), 1.75-1.85 (dd, J<sub>1</sub>=12,2 Гц, J<sub>2</sub>=4,4 Гц, 2H); МС: 516 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>.

Пример 290. N-(3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{{(2R)-2-гидроксипропил}амино})-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



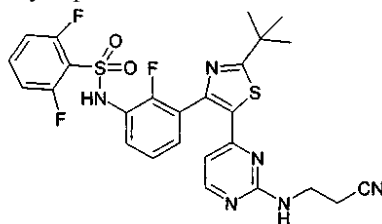
В 5 мл пробирку для микроволновой обработки загружали N-{3-[5-(2-фтор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (250 мг, 0,464 ммоль) и (R)-(-)-1-амино-2-пропанол (348 мг, 4,64 ммоль) в толуоле (3 мл) с получением бесцветного раствора при КТ в атмосфере азота. Герметично закрытую реакционную смесь обрабатывали микроволнами при 90°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем и элюировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> со смесью хлороформ/метанол/гидроксид аммония (90:9:1) (от 5 до 75%) и фракции собирали с получением аммониевой соли продукта. Аммониевую соль разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл) и перемешивали. 1н. HCl добавляли до pH 6. После перемешивания EtOAc слой отделяли с образованием водного слоя. EtOAc слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{{(2R)-2-гидроксипропил}амино})-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (180 мг, 65,8%-ный выход). МС (ИЭР): 578 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 291. N-{3-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-{{(2S)-2-гидроксипропил}амино})-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



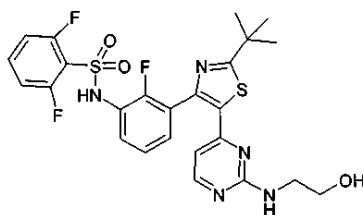
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 291, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (250 мг, 0,464 ммоль) и (S)-(+)-1-амино-2-пропанол (348 мг, 4,64 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (40 мг, 14%). МС (ИЭР): 578 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 292. N-(3-[5-(2-[(2-цианозтил)амино]-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



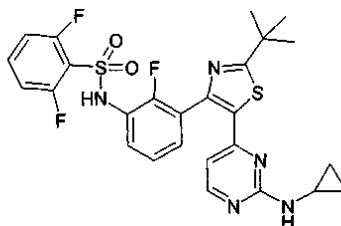
В 5-мл пробирку для микроволновой обработки загружали N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (250 мг, 0,464 ммоль) и 3-аминопропионитрил (163 мг, 2,319 ммоль) и CsF (70,5 мг, 0,464 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,00 мл) с получением желтого раствора при КТ в атмосфере азота. Герметично закрытую реакционную смесь обрабатывали микроволнами при 90°C в течение 30 мин. Второй раз герметичную реакционную смесь обрабатывали микроволнами при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, и образовалось белое твердое вещество. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Неочищенный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем и элюировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> со смесью хлороформ/метанол/гидроксид аммония (90:9:1) (от 5 до 100%), и фракции собирали. К твердому веществу добавляли воду и DCM и доводили до pH 6 и экстрагировали DCM (3×). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением N-{3-[5-{2-[(2-цианозтил)амино]-4-пиримидинил}-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида (35 мг, 12%). МС (ИЭР): 573 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 293. N-[3-(2-(1,1-диметилэтил)-5-(2-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]-2,6-дифторбензолсульфонамид



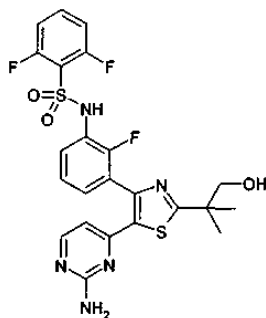
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 290, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (250 мг, 0,464 ммоль) и 2-аминоэтанол (142 мг, 2,31 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (110 мг, 39%). МС (ИЭР): 564 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 294. N-(3-[5-[2-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



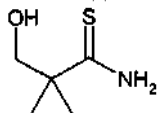
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 290, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (250 мг, 0,464 ммоль) и циклопропиламин (0,163 мл, 2,31 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (40 мг, 14%). МС (ИЭР): 560 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 295. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид





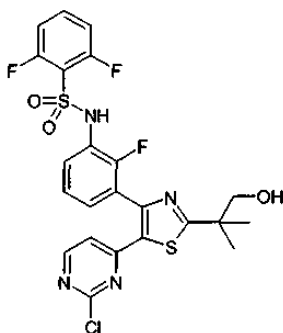
## Стадия А. 3-Гидрокси-2,2-диметилпропантиоамид



1М трет-Бутиламмония фторида (2 мл 1М) в THF добавляли к суспензии 3-[[1,1-диметилэтил](дифенил)силлил]окси}-2,2-диметилпропанамида (полученного в соответствии с Eur. J. Org. Chem., 2007, 934) (150 мг, 0,404 ммоль) в THF (2 мл) при температуре окружающей среды. Смесь нагревали до растворения всех твердых веществ и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Растворитель упаривали и остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Отделенную органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и фильтрат упаривали до прозрачной смолы, которую подвергали флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (49 мг, 89%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 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 (ИЭР): 134.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 9, используя N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (750 мг, 1,7 ммоль), NBS (317 мг, 1,782 ммоль) и 3-гидрокси-2,2-диметилпропантиоамид (248 мг, 1,86 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (460 мг, 45%). Часть образца кристаллизовали из смеси этилацетат-гексаны.

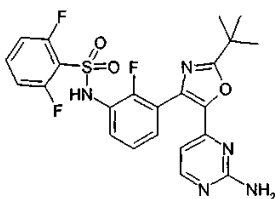
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.92 (s, 1H), 8.54 (d, J=5,31 Гц, 1H), 7.64-7.74 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.24 (t, J=8,97 Гц, 2H), 6.87 (d, J=5,31 Гц, 1H), 5.2-5.4 (br s, 1H), 3.54 (s, 2H), 1.36 (s, 6H). МС (ИЭР): 555,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

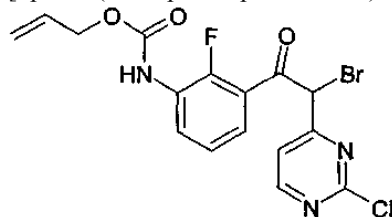
N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (450 мг, 0,811 ммоль) и насыщенный водный гидроксид аммония (6,0 мл) нагревали в микроволновом реакторе до 90°C в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, на раствор наслаивали этилацетат и pH смеси доводили до 7 с получением смолообразного остатка. Жидкости декантировали и отбрасывали; смолу растворяли в смеси теплого этилацетата, дихлорметана и метанола и раствор добавляли к ранее полученным жидкостям. pH этой смеси снова доводили до 7,0. Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали с получением оранжевой пены, которую растворяли в этилацетате (5 мл). По каплям добавляли этот раствор к быстро перемешиваемым гексанам (100 мл) с получением кремово-белой суспензии, которую фильтровали, фильтровальную подушку промывали свежими гексанами, затем сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (370 мг, 81%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10,88 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,05 Гц, 1H), 7,64-7,77 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,18-7,32 (m, 4H), 6,75 (s, 2H), 5,84 (d, J=5,05 Гц, 1H), 5,09 (t, J=5,43 Гц, 1H), 3,51 (d, J=5,31 Гц, 2H), 1,33 (s, 6H). МС (ИЭР): 536,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 296. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид

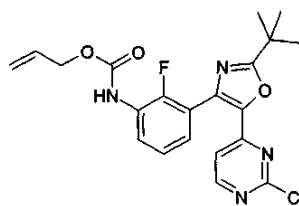


Стадия А. 2-Пропен-1-ил-{3-[бromo-(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил} карбамат



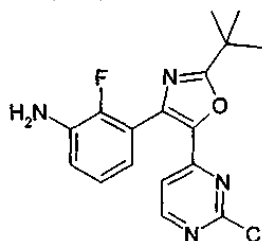
К перемешиваемой смеси 2-пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил} карбамата (5 г, 14,30 ммоль) в DMA (100 мл) добавляли NBS (2,54 г, 14,30 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду (400 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл ×3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (6,1 г, 99%). МС (ES): 427 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. 2-Пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил} карбамат



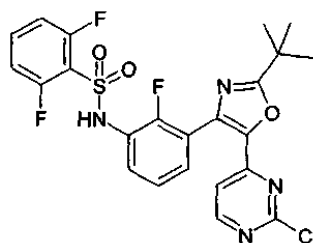
Перемешиваемую смесь 2-пропен-1-ил-{3-[бromo-(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил} карбамата (6,1 г, 14,23 ммоль) и 2,2-диметилпропанамида (2,16 г, 21,35 ммоль) в DMA (200 мл) нагревали до 80°C в течение 2 суток. После охлаждения реакционную смесь вливали в воду (500 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл ×5). Объединенные органические слои промывали рассолом, отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт помещали на колонку с силикагелем и элюировали петролевым эфиром с EtOAc (от 10 до 16%) и фракции собирали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,21 г, 19%). МС (ES): 431 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. 3-[5-(2-Хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторанилин



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 13, используя 2-пропен-1-ил-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил} карбамат (1,2 г, 2,78 ммоль) и гидрид три-н-бутилолова (1,21 г, 4,17 ммоль), получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (530 мг, 55%). МС (ИЭР): 347 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D. N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в промежуточном соединении 14, используя 3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторанилин (150 мг, 0,433 ммоль) и 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (184 мг, 0,865 ммоль), получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (135 мг, 59%). МС (ES): 522 [M+H]<sup>+</sup>.

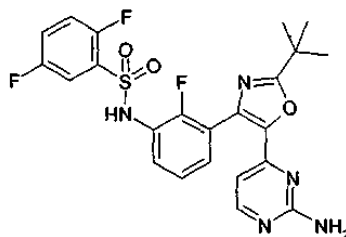
Стадия E. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (94 мг, 0,179 ммоль) и гидроксид аммония (5 мл), получали указанное в заголовке соединения в

виде белого твердого вещества (30 мг, 33%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 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 [ $\text{M}^+\text{H}$ ] $^+$ .

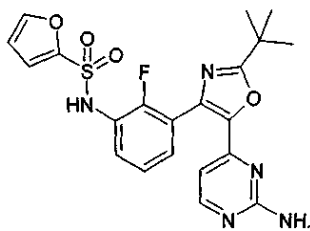
Пример 297. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,5-дифторбензолсульфонамид (135 мг, 0,258 ммоль) и гидроксид аммония (5 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (75 мг, 58%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 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 [ $\text{M}^+\text{H}$ ] $^+$ .

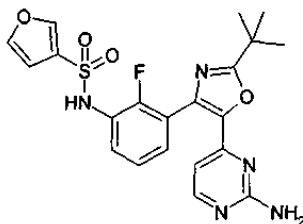
Пример 298. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил]-2-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил]-2-фурансульфонамид (72 мг, 0,151 ммоль) и гидроксид аммония (5 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (62 мг, 89%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 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 [ $\text{M}^+\text{H}$ ] $^+$ .

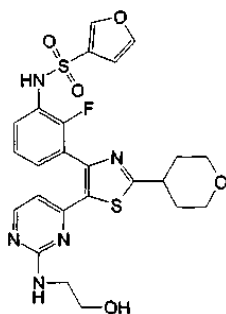
Пример 299. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил]-3-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 52, стадия В, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-оксазол-4-ил]-2-фторфенил]-3-фурансульфонамид (85 мг, 0,178 ммоль) и гидроксид аммония (5 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (74 мг, 91%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 10,25 (brs, 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 [ $\text{M}^+\text{H}$ ] $^+$ .

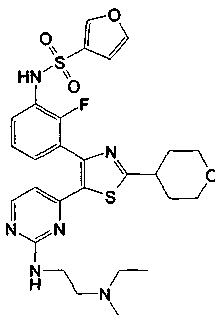
Пример 300. N-(2-фтор-3-[5-{2-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-фурансульфонамид



К раствору N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамида (110 мг, 0,211 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли этаноламин (64,5 мг, 1,056 ммоль) и реакционную смесь нагревали в MW (микроволны) в течение 30 мин при 140°C. Добавляли метанол (1 мл) и раствор очищали хроматографией (от 100% EtOAc до 20% MeOH:EtOAc). N-{2-фтор-3-[5-{2-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-пиримидинил}-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид (53 мг, 43,7%) выделяли в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1.74 (ежедневно, J=12,19, 4,48 Гц, 2H), 2.01 (dd, J=12,66, 2,12 Гц, 2H), 3.21-3.34 (m, 4H), 3.42-3.57 (m, 4H), 3.93 (dt, J=9,58, 2,22 Гц, 2H), 4.67 (t, J=6,00 Гц, 1H), 6.66 (t, J=1,29 Гц, 1H), 7.17 (t, J=5,75 Гц, 1H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.46 (td, J=7,69, 1,99 Гц, 1H), 7.82 (t, J=1,80 Гц, 1H), 8.08 (d, J=5,18 Гц, 1H), 8.28 (t, J=1,20 Гц, 1H), 10,31 (s, 1H). МС (ИЭР): 546,1 [M+H]<sup>+</sup>.

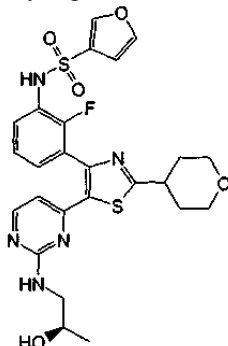
Пример 301. N-(3-[5-(2-{2-(диэтиламино)этил}амино)-4-пиримидинил]-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил)-3-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 300, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (110 мг, 0,211 ммоль), N,N-диэтил-1,2-этандиамина (123 мг, 1,056 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (30 мг, 22,47%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1.01 (t, J=6,44 Гц, 6H), 1.65-1.83 (m, 2H), 2.01 (dd, J=12,76, 1,89 Гц, 2H), 2.58-2.73 (m, 6H), 3.27-3.41 (m, 5H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.93 (dt, J=9,54, 2,18 Гц, 2H), 5.78-6.17 (m, 1H), 6.60 (d, J=1,26 Гц, 1H), 6.97-7.28 (m, 3H), 7.43 (td, J=7,77, 1,64 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.96-8.30 (m, 2H). МС (ИЭР): 601,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 302. N-{2-фтор-3-[5-(2-{(2R)-2-гидроксипропил}амино)-4-пиримидинил]-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид

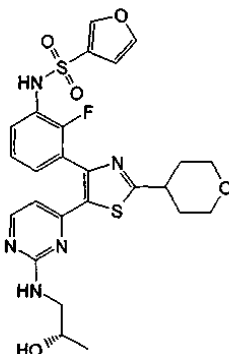


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 300, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (110 мг, 0,211 ммоль), (R)-(-)-1-аминопропанол (79 мг, 1,056 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (48 мг, 0,081 ммоль, 38,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,93-1,12 (m, 3H), 1.75 (ежедневно, J=12,13, 4,29 Гц, 2H), 2.02 (d, J=1,77 Гц, 1H), 3.00-3.24 (m, 2H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.40-3.59 (m, 2H), 3.78 (dt, J=10,67, 5,65 Гц, 1H), 3.93 (dd, J=11,24, 2,15 Гц, 2H), 4.69 (d, J=1,26 Гц, 1H), 5.79-6.06 (m, 1H), 6.66 (d, J=1,26 Гц, 1H), 7.13 (t,

$J=5,81$  Гц, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 1H), 7.81 (t,  $J=1,77$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J=5,05$  Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 10,30 (br. s., 1H). МС (ИЭР): 560,1 [M+H]<sup>+</sup>.

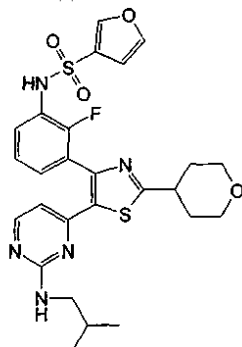
Пример 303. N-(2-фтор-3-[5-(2-[[2(S)-2-гидроксипропил]амино)-4-пиримидинил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 300, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (110 мг, 0,211 ммоль), (S)-(+)-1-амино-2-пропанол (79 мг, 1,056 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (44 мг, 0,075 ммоль, 35,4%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1.05 (d,  $J=6,32$  Гц, 3H), 1.75 (ежедневно,  $J=12,13$ , 4,04 Гц, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.98-3.24 (m, 2H), 3.29 (tt,  $J=11,49$ , 3,92 Гц, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.78 (dt,  $J=11,31$ , 5,84 Гц, 1H), 3.93 (dd,  $J=11,49$ , 2,15 Гц, 2H), 4.69 (brs., 1H), 5.94 (d,  $J=1,26$  Гц, 1H), 6.66 (d,  $J=1,01$  Гц, 1H), 7.13 (t,  $J=5,81$  Гц, 1H), 7.23-7.39 (m, 2H) 7.46 (t,  $J=6,95$  Гц, 1H), 7.82 (t,  $J=1,77$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J=5,05$  Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 10,32 (s, 1H). МС (ИЭР): 560,0 [M+H]<sup>+</sup>.

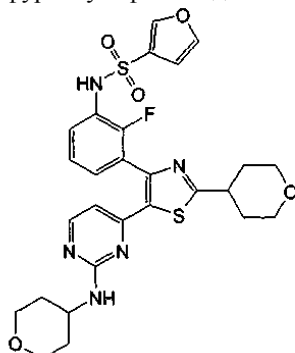
Пример 304. N-(2-фтор-3-[5-{2-[(2-метилпропил)амино]}-4-пиримидинил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 300, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (110 мг, 0,211 ммоль), изобутиламин (77 мг, 1,056 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (28 мг, 0,048 ммоль, 22,59%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,87 (d,  $J=6,57$  Гц, 7H), 1.76 (td,  $J=12,00$ , 3,79 Гц, 3H), 1.94-2.06 (m, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.93 (dt,  $J=9,66$ , 2,12 Гц, 2H), 5.79-6.04 (m, 1H), 6.66 (d,  $J=1,26$  Гц, 1H), 7.20-7.41 (m, 3H), 7.41-7.56 (m, 1H), 7.81 (t,  $J=1,77$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J=5,30$  Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). МС (ИЭР): 558,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 305. N-(2-фтор-3-{2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-4-пиримидинил]-1,3-тиазол-4-ил}фенил)-3-фурансульфонамид

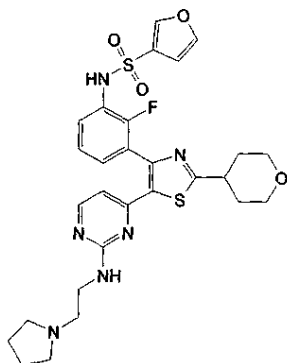


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 300, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-

пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (110 мг, 0,211 ммоль), 4-аминотетрагидропиран (107 мг, 1,056 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде коричневой пены (20 мг, 0,032 ммоль, 15%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1.33-1.63 (m, 2H), 1.75 (ежедневно, J=11,96, 4,29 Гц, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 3.19-3.39 (m, 5H), 3.47 (td, J=11,62, 1,77 Гц, 2H), 3.78-3.90 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 6.66 (d, J=1,26 Гц, 1H), 7.23-7.38 (m, 3H), 7.45 (t, J=6,95 Гц, 1H), 7.82 (t, J=1,77 Гц, 1H), 8.11 (d, J=4,55 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 10,32 (s, 1H). МС (ИЭР): 586,0 [M+H] $^+$ .

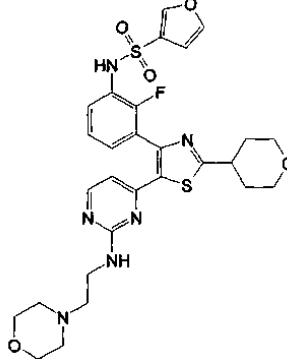
Пример 306. N-(2-фтор-3-[5-(2-([2-(1-пирролидинил)этил]амино)-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-фурансульфонамид



Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 300, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (110 мг, 0,211 ммоль), [2-(1-пирролидинил)этил]амин (121 мг, 1,056 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (30 мг, 22%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1.58-1.87 (m, 6H), 2.01 (dd, J=12,88, 2,02 Гц, 2H), 2.54-2.88 (m, 6H), 3.12-3.43 (m, 3H), 3.47 (td, J=11,62, 2,02 Гц, 2H), 3.93 (dt, J=9,47, 2,21 Гц, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.91-6.31 (m, 1H), 6.56 (d, J=1,26 Гц, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 7.07 (t, J=7,71 Гц, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 7.41 (td, J=8,02, 1,64 Гц, 1H), 7.70 (t, J=1,77 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d, J=5,05 Гц, 1H). МС (ИЭР): 599,1 [M+H] $^+$ .

Пример 307. N-{2-фтор-3-[5-(2-([2-(4-морфолинил)этил]амино)-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид

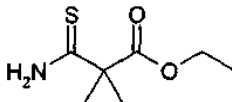


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 300, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (110 мг, 0,211 ммоль), [2-(4-морфолинил)этил]амин (137 мг, 1,056 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (35 мг, 25,6%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1.62-1.83 (m, 2H), 2.01 (dd, J=12,76, 2,15 Гц, 2H), 2.35-2.47 (m, 7H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.47 (td, J=11,56, 1,89 Гц, 2H), 3.57 (t, J=4,42 Гц, 4H), 3.93 (dt, J=9,35, 2,27 Гц, 2H), 5.81-6.11 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.13 (t, J=5,31 Гц, 1H), 7.24 (d, J=5,56 Гц, 2H), 7.44 (dt, J=9,66, 3,76 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.09 (d, J=5,30 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 10,32 (d, J=1,01 Гц, 1H). МС (ИЭР): 615,1 [M+H] $^+$ .

Примеры 308 и 309. 2-[5-(2-Амино-4-пиримидинил)-4-(3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-метилпропановая кислота и 2-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-(3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-метилпропанамид.

Стадия А. 3-Гидрокси-2,2-диметилпропантоамид

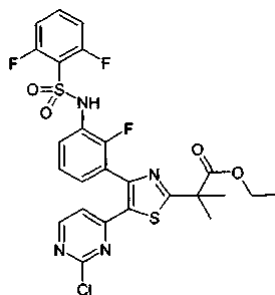


Этил-2-циано-2-метилпропаноат (2,5 г, 17,71 ммоль) и дифенилфосфинодитиокислоту (8,86 г, 35,4 ммоль) в изопропанол (150 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи, затем

охлаждали до температуры окружающей среды. Смесь переносили в холодильник на 50 мин, затем быстро фильтровали (белый осадок, получаемый во время хранения в холодильнике, оставляли). Фильтрат упаривали, остаток растворяли в DCM (250 мл), и раствор промывали последовательно 100 мл каждого из: воды, 1н. NaOH и насыщ. водн. бикарбоната натрия. После сушки (MgSO<sub>4</sub>) раствор фильтровали и фильтрат упаривали с получением прозрачной жидкости, которую подвергали флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (0,43 г, 14%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 9.73 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 3.96-4.15 (q, J=7,07 Гц, 2H), 1.40 (s, 6H), 1,16 (t, J=7,07 Гц, 3H). МС (ИЭР) 175,0 [M+H]<sup>+</sup>.

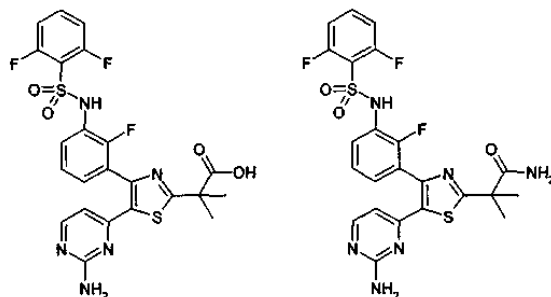
Стадия В. Этил-2-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино})-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метилпропаноат



Следуя методике, аналогичной методике, описанной для промежуточного соединения 9, используя N-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (962 мг, 2,18 ммоль) и 3-гидрокси-2,2-диметилпропантиоамид (394 мг, 2,26 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (940 мг, 72%-ный выход). Часть образца кристаллизовали из смеси этилацетат-гексаны.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10,93 (s, 1H), 8.58 (d, J=5,31 Гц, 1H), 7.63-7.76 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.24 (t, J=8,97 Гц, 2H), 6.91 (d, J=5,31 Гц, 1H), 4.14 (q, J=7,07 Гц, 2H), 1.67 (s, 6H), 1,15 (t, J=7,07 Гц, 3H). МС (ИЭР): 597,0; 598,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. 2-[5-(2-Амино-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино})-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метилпропановая кислота и 2-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино})-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метилпропанамид



Раствор этил-2-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино})-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метилпропаноата (75 мг, 0,126 ммоль) и насыщенного водного гидроксида аммония (16,0 мл) нагревали в микроволновом реакторе до 90°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (6×25 мл) и хлороформом (1×25 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и фильтрат упаривали; остаток отбрасывали. pH водной фазы доводили до ~13 1н. NaOH (суммарный объем ~8 мл), и раствор пропускали через смолу "Diaion HP20SS", элюируя сначала водой, затем смесями ацетон-вода. Продукт-содержащие фракции (ILCMS мониторинг) концентрировали, доводили до pH 12 и лиофильно сушили с получением динатриевой соли 2-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино})-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метилпропановой кислоты (4,9 мг).

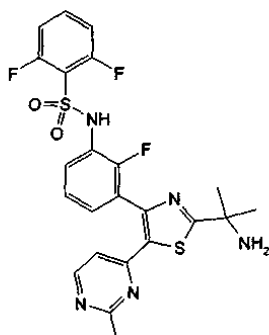
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.95 (d, J=5,05 Гц, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.80 (t, J=7,83 Гц, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.46-6.52 (m, 1H), 6.09 (d, J=4,55 Гц, 1H), 1.44 (s, 6H). МС (ИЭР): 550,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Органический остаток из вышеуказанной обработки хроматографировали на силикагеле, элюируя градиентом этилацетат/гексаны. Второй элюируемой фракцией был 2-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино})-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метилпропанамид. Фракции, содержащие это вещество, объединяли и упаривали до белой пены (35 мг), которую кристаллизовали из смеси этилацетат-гексаны.

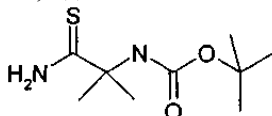
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.03 (d, J=5,31 Гц, 1H), 7.72-7.80 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.15 (br s, 1H), 7.02 (t, J=8,46 Гц, 2H), 6.16 (d, J=5,05 Гц, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.07 (br. s.,

2H), 1.77 (s, 6H). МС (ИЭР): 549,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 310. N-(3-[2-(1-амино-1-метилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид

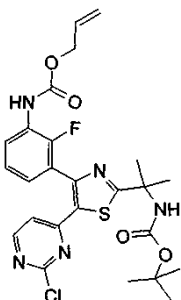


Стадия А. 1,1-Диметилэтил (2-амино-1,1-диметил-2-тиоксоэтил)карбамат



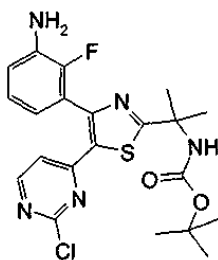
N<sup>2</sup>-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-метилаланинамид (3,87 г, 19,13 ммоль), реагент Лавессона (7,74 г, 19,13 ммоль) и тетрагидрофуран (THF) (100 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли 150 см<sup>3</sup> EtOAc и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (3×100 см<sup>3</sup>), водой и рассолом. EtOAc слой концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью от гексанов до 1:1 гекс/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (2,04 г, 48%-ный выход).

Стадия В. 2-Пропен-1-ил-(3-{5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-[1-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-1-метилэтил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)карбамат



N-Бромсукцинимид (0,763 г, 4,29 ммоль) добавляли к раствору 2-пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамата (1,5 г, 4,29 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл). Через 1 ч перемешивания 1,1-диметилэтил-(2-амино-1,1-диметил-2-тиоксоэтил)карбамат (0,936 г, 4,29 ммоль) добавляли к реакционной смеси и нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 150 см<sup>3</sup> EtOAc и промывали водой (5×100 см<sup>3</sup>). EtOAc слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя смесь от гексана до 25% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г, 54%-ный выход). МС (ИЭР): 548,3 [M+H]<sup>+</sup>.

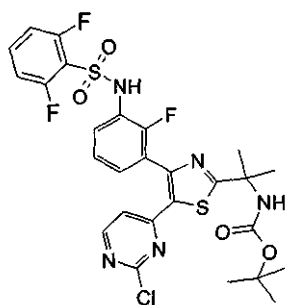
Стадия С. 1,1-Диметилэтил-{1-[4-(3-амино-2-фторфенил)-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилэтил}карбамат



К раствору 2-пропен-1-ил-(3-{5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-[1-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-1-метилэтил]-1,3-тиазол-4-ил}-2-фторфенил)карбамата (1,28 г, 2,336 ммоль), три-н-бутилолова гидроксида (0,624 мл, 2,336 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,135 г, 0,117 ммоль) и затем воду (0,2 мл). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,81 г, 74%-ный выход). МС (ИЭР): 464,1 [M+H]<sup>+</sup>.



Стадия D. 1,1-Диметилэтил-{1-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино)-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилэтил}карбамат

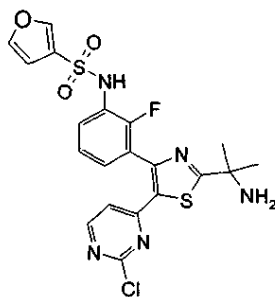


К раствору 1,1-диметилэтил-{1-[4-(3-амино-2-фторфенил)-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилэтил}карбамата (400 мг, 0,862 ммоль) в пиридине (50 мл) по каплям добавляли 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (238 мг, 1,121 ммоль). Через 4 ч 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (0,20 г) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (330 мг 59%-ный выход). МС (ИЭР): 639,9 [M+H]<sup>+</sup>.

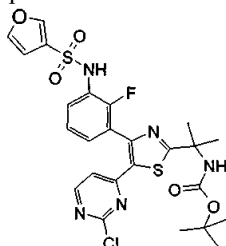
Стадия E. N-{{3-[2-(1-амино-1-метилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

N-{{3-[2-(1-амино-1-метилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид растворяли в 1,4-диоксане (40 мл) и дегазировали в течение 10 мин. К этому раствору добавляли комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) и дихлорметана (0,017 г, 0,020 ммоль), затем диметилцинк (0,406 мл, 0,812 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1 мл MeOH. Реакционную смесь разбавляли 50 мл DCM и 50 мл воды, фильтровали и фазы разделяли. Воду экстрагировали 50 см<sup>3</sup> DCM (2×). Объединенные органической фазы промывали водой. DCM слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (гекс:EtOAc). Остаток растворяли в 3 мл DCM и добавляли 3 мл TFA и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл MeOH. Конц. HCl (2 см<sup>3</sup>) добавляли к реакционной смеси и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH, добавляли HCl и концентрировали с получением конц. HCl соли продукта. Свободное основание получали добавлением насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (22 см<sup>3</sup>) к HCl соли и экстрагировали DCM (3×30 см<sup>3</sup>). DCM экстракты промывали рассолом и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 20%-ный выход). МС (ИЭР): 520,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 311. N-(3-[2-(1-амино-1-метилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-фурансульфонамид



Стадия A. 1,1-Диметилэтил-[1-(5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-{{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-1-метилэтил}карбамат



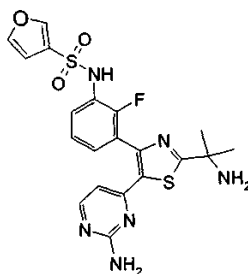
К раствору 1,1-диметилэтил-{1-[4-(3-амино-2-фторфенил)-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилэтил}карбамата (400 мг, 0,862 ммоль) в пиридине (50 мл) добавляли 3-фурансульфонилхлорид (144 мг, 0,862 ммоль) (в 5 см<sup>3</sup> DCM). Через 4 ч к реакционной смеси добавляли 3-фурансульфонилхлорид (0,20 г) и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концен-

трировали в вакууме. Остаток очищали на Biotage (3:1-гекс/EtOAc; 25M колонка с силикагелем) с получением указанного в заголовке соединения (460 мг 90%-ный выход). МС (ИЭР): 594,2 [M+H]<sup>+</sup>.

N-{3-[2-(1-амино-1-метилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид.

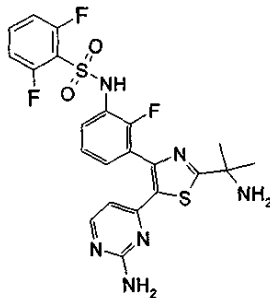
1,1-Диметилэтил-[1-(5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-1-метилэтил]карбамат (310 мг, 0,522 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (40 мл) и дегазировали в течение 10 мин. К этому раствору добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорид-дихлорметан (21,31 мг, 0,026 ммоль), затем диметилцинк (0,522 мл, 1,044 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 мл MeOH. Реакционную смесь разбавляли 50 мл DCM и 50 мл воды, фильтровали и фазы разделяли. Водные слои экстрагировали 50 см<sup>3</sup> DCM (2×). Объединенные органической фазы промывали водой и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (гекс:EtOAc). Остаток растворяли в 3 мл DCM, добавляли 3 мл TFA и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл MeOH и добавляли 3 см<sup>3</sup> конц. HCl и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH, добавляли HCl и концентрировали HCl соли продукта. Свободное основание получали добавлением 20 см<sup>3</sup> насыщенного NaHCO<sub>3</sub> к HCl соли и экстрагировали DCM (3×30 см<sup>3</sup>). DCM экстракты промывали рассолом и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 24%-ный выход). МС (ИЭР): 574,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 312. N-(3-[2-(1-амино-1-метилэтил)-5-(2-амино-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-фурансульфонамид



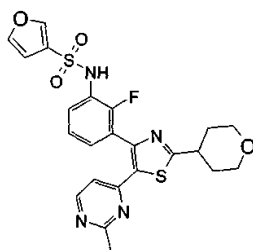
1,1-Диметилэтил-[1-(5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-1-метилэтил]карбамат (100 мг, 0,168 ммоль) и гидроксид аммония (2 мл, 51,4 ммоль) обрабатывали микроволнами при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали в бане с ледяной водой, затем открывали микроволновый флакон для сброса давления. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. Остаток разбавляли 50 мл DCM и 50 мл воды, и pH доводили до примерно 4-5 добавлением 1н. HCl, фазы разделяли. Воду экстрагировали 50 см<sup>3</sup> DCM (3×50 см<sup>3</sup>). Объединенные DCM-фазы промывали водой и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 3 мл DCM, добавляли 3 мл TFA и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл MeOH и добавляли 3 мл конц. HCl и концентрировали в вакууме. Остаток снова растворяли в MeOH, добавляли конц. HCl и концентрировали в вакууме с получением HCl соли продукта. Свободное основание получали добавлением 20 см<sup>3</sup> насыщенного NaHCO<sub>3</sub> к HCl соли и экстрагировали DCM (3×30 см<sup>3</sup>). DCM экстракты промывали рассолом и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 60%-ный выход). МС (ИЭР): 474,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 313. N-{3-[2-(1-амино-1-метилэтил)-5-(2-амино-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



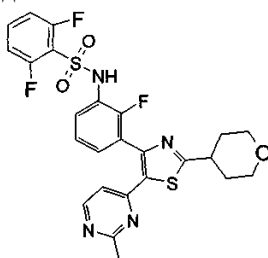
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 312, используя 1,1-диметилэтил-{1-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{[(2,6-дифторфенил)сульфонил]амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилэтил} карбамат (100 мг, 0,156 ммоль) и гидроксид аммония (2 мл, 51,4 ммоль) при 90°C в течение 3 ч, получали указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества (37 мг, 45%-ный выход). МС (ИЭР): 521,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 314. N-(2-фтор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-фурансульфонамид



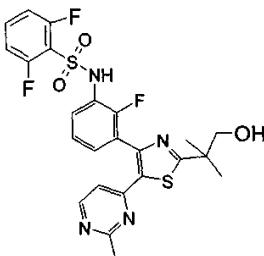
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид (200 мг, 0,384 ммоль) и диметилцинк (384 мкл, 0,768 ммоль) при 80°C в течение 3 ч, получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (60 мг, 31%-ный выход). МС (ИЭР): 500,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 315. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



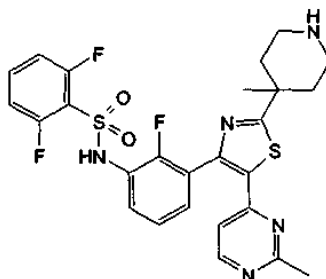
Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (300 мг, 0,529 ммоль) и диметилцинк (529 мкл, 1,058 ммоль) при 80°C в течение 3 ч, получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (60 мг, 31%-ный выход). МС (ИЭР): 547,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 316. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-3-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид

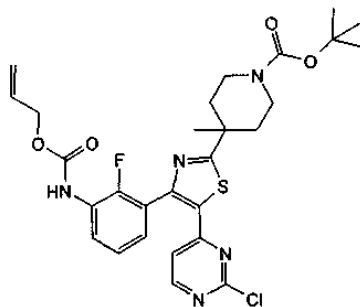


Следуя методике, аналогичной методике, описанной в примере 25, используя N-{3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид (200 мг, 0,360 ммоль) и диметилцинк (0,360 мл, 0,721 ммоль) при 80°C в течение 3 ч, получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (8 мг, 4%-ный выход). МС (ИЭР): 534,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 317. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-3-[2-(4-метил-4-пиперидинил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид

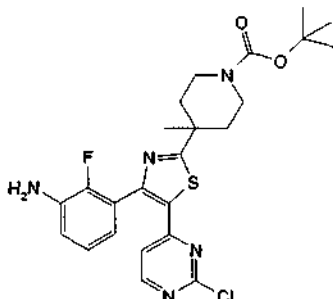


Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(2-фтор-3-[[2-(пропен-1-илокси)карбонил]амино]фенил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат



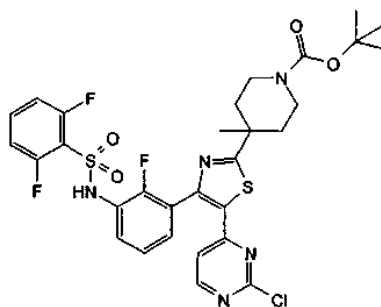
К раствору 2-пропен-1-ил-3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамата (0,738 г, 2,110 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (8 мл) добавляли NBS (0,376 г, 2,110 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли 1,1-диметилэтил-4-(аминокарбонотиоил)-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат (0,545 г, 2,110 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (гексан/EtOAc, 0-100%), с получением указанного в заголовке соединения (670 мг). МС (ИЭР): 588,2 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия В. 1,1-Диметилэтил-4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат



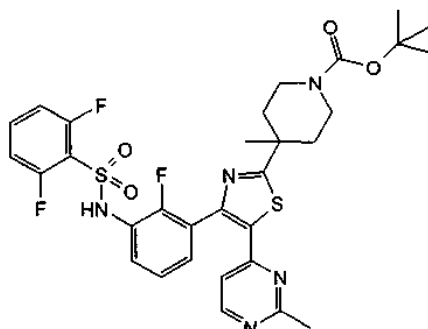
К раствору 1,1-диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(2-фтор-3-[(2-пропен-1-илокси) карбонил]амино}фенил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилата (670 мг, 1,139 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли трибутилстаннан (332 мг, 1,139 ммоль), тетракис (65,8 мг, 0,057 ммоль) и воду (66 мкл, 3,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали, используя колоночную хроматографию (гексан/EtOAc, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (482 мг). МС (ИЭР): 504,2 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия С. 1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат



К раствору 1,1-диметилэтил-4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилата (200 мг, 0,397 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (130 мг, 0,612 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракт сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (40-100% EtOAc/гексан), с получением указанного в заголовке соединения (220 мг). МС (ИЭР): 680,4 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия D. 1,1-Диметилэтил-4-[4-(3-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]амино}-2-фторфенил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат



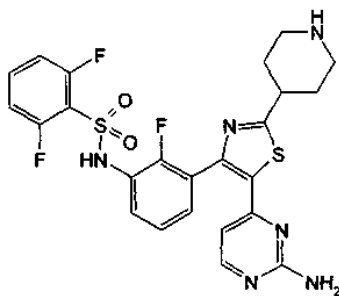
1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат (150 мг, 0,221 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и раствор дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,00 мг, 0,011 ммоль) и диметилцинк (0,221 мл, 0,441 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили метанолом (3 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (40%-100% EtOAc/гексан), с получением указанного в заголовке соединения (75 мг). МС (ИЭР): 660,5 [M+1]<sup>+</sup>.

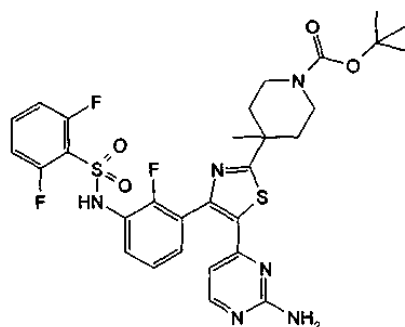
Стадия Е. 2,6-Дифтор-N-{2-фтор-3-[2-(4-метил-4-пиперидинил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид.

К раствору 1,1-диметилэтил-4-[4-(3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилата (72 мг, 0,109 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали, используя ОФ-ЖХВД. TFA соль нейтрализовали с получением указанного в заголовке соединения (38 мг). МС (ИЭР): 560,0 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 318. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-(3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат



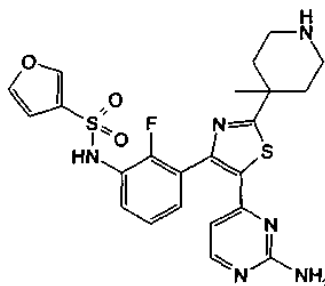
Суспензию 1,1-диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилата (39 мг, 0,057 ммоль) в растворе гидроксида аммония (28%, 2 мл, 51,4 ммоль), герметично закрытую в 5 мл пробирке для микроволновой обработки, нагревали при 90°C в течение 3 ч в условиях микроволновой обработки. Смесь концентрировали и сушили в глубоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40 мг). МС (ИЭР): 661,4 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

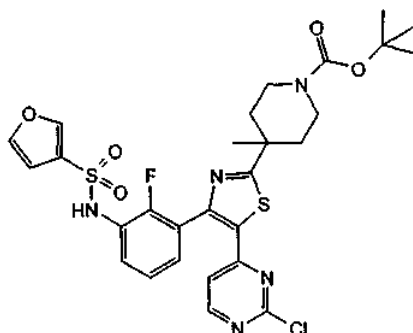
К раствору 1,1-диметилэтил-4-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-(3-[[2,6-дифторфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилата (94 мг, 0,145 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцион-

ную смесь концентрировали, и остаток очищали, используя ОФ-ЖХВД. TFA соль нейтрализовали до указанного в заголовке соединения (56 мг). МС (ИЭР): 547,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 319. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-метил-4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-фурансульфонамид

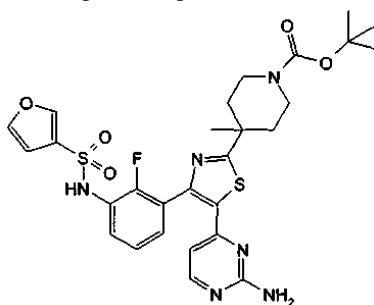


Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-(5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат



К раствору 1,1-диметилэтил-4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилата (280 мг, 0,556 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 3-фурансульфонилхлорид (139 мг, 0,833 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракт сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (от 40 до 100% EtOAc/гексан), с получением указанного в заголовке соединения (310 мг). МС (ИЭР): 634,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия В. 1,1-Диметилэтил-4-(5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат

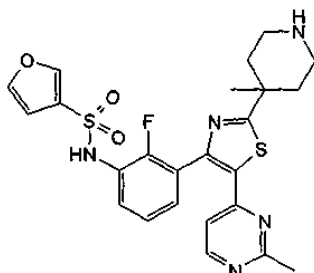


Суспензию 1,1-диметилэтил-4-(5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-4-метил-1-пиперидинкарбоксилата (65 мг, 0,103 ммоль) в растворе гидроксида аммония (28%, 2 мл, 51,4 ммоль), герметично закрытую в 5 мл пробирке для микроволновой обработки, нагревали при 90°C в течение 3 ч в условиях микроволновой обработки. Смесь концентрировали и сушили в глубоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (64 мг). МС (ИЭР): 558,6 [M+1-56]<sup>+</sup>.

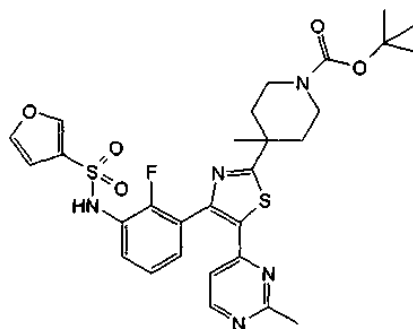
Стадия С. N-(3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-метил-4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил)-3-фурансульфонамид.

К раствору 1,1-диметилэтил-4-(5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-4-метил-1-пиперидинкарбоксилата (64 мг, 0,104 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли TFA (500 мкл, 6,49 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали, используя ОФ-ЖХВД. TFA соль нейтрализовали с получением указанного в заголовке соединения (37 мг). МС (ИЭР): 515,2 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 320. N-(2-фтор-3-[2-(4-метил-4-пиперидинил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)-3-фурансульфонамид



Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-[4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат

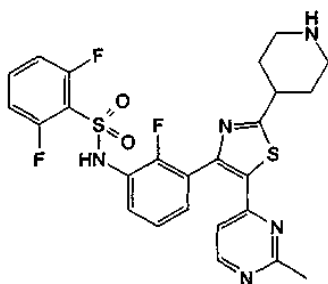


1,1-Диметилэтил-4-(5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-4-метил-1-пиперидинкарбоксилат (130 мг, 0,205 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл), и раствор дегазировали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  аддукт (8,37 мг, 10,25 ммоль) и диметилцинк (0,205 мл, 0,410 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакцию гасили метанолом (3 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×). Экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (40-100%  $\text{EtOAc}$ /гексан), с получением указанного в заголовке соединения (100 мг). МС (ИЭР): 557,7  $[\text{M}+1]^+$ .

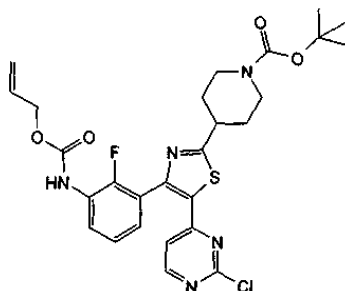
Стадия В. N-{2-фтор-3-[2-(4-метил-4-пиперидинил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид.

К раствору 1,1-диметилэтил-4-[4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-метил-1-пиперидинкарбоксилата (98 мг, 0,160 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали, используя ОФ-ЖХВД. TFA соль нейтрализовали с получением указанного в заголовке соединения (26 мг). МС (ИЭР): 514,2  $[\text{M}+1]^+$ .

Пример 321. 2,6-Дифтор-N-(2-фтор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил)бензолсульфонамид



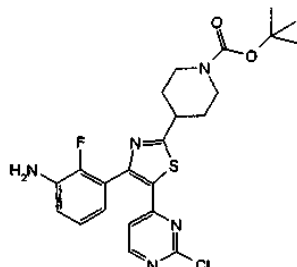
Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(2-фтор-3-[(2-пропен-1-илокси)карбонил]амино)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат



К раствору 2-пропен-1-ил-{3-[(2-хлор-4-пиримидинил)ацетил]-2-фторфенил}карбамата (1,43 г, 4,09

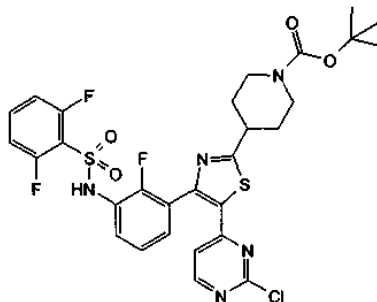
ммоль) в N,N-диметилацетамиде (DMA) (15 мл) добавляли NBS (0,728 г, 4,09 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 1,1-диметилэтил-4-(аминокарбонотиоил)-1-пиперидинкарбоксилат (0,999 г, 4,09 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 25 мин. Смесь охлаждали, гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (гексан/EtOAc, 0-100%) с получением 1,34 г указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 574,2 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия В. 1,1-Диметилэтил-4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат



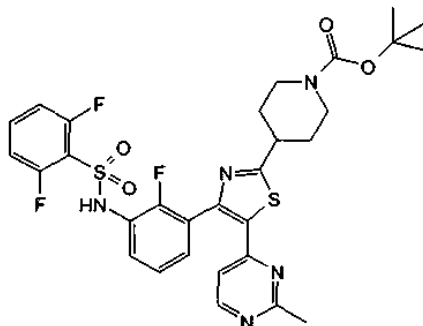
1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(2-фтор-3-{{(2-пропен-1-илокси)карбонил}амино}фенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (855 мг, 1,489 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (8 мл). К этому раствору добавляли трибутилстаннан (433 мг, 1,489 ммоль), тетракис (86 мг, 0,074 ммоль) и воду (0,083 мл, 4,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (0-100% EtOAc/гексан), с получением 690 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 490,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия С. 1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат



К раствору 1,1-диметилэтил-4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилата (300 мг, 0,612 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (130 мг, 0,612 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракты сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (40-100% EtOAc/гексан) с получением 324 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 610,1 [M+1-56]<sup>+</sup>.

Стадия D. 1,1-Диметилэтил-4-[4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат



1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (167 мг, 0,251 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и раствор дегазировали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,24 мг, 0,013 ммоль) и диметилцинк (0,251 мл, 0,501 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакцию гасили метанолом (3 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя коло-

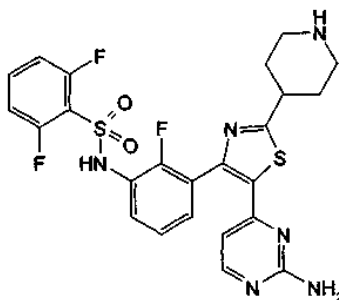


ночную хроматографию (40-100% EtOAc/гексан), с получением указанного в заголовке соединения (120 мг). МС (ИЭР): 646,3 [M+1]<sup>+</sup>.

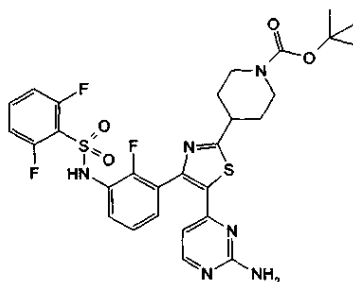
Стадия D. 2,6-Дифтор-N-{2-фтор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}бензолсульфонамид.

К раствору 1,1-диметилэтил-4-[4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилата (60 мг, 0,093 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали, используя ОФ-ЖХВД. TFA соль нейтрализовали с получением 32 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 546,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 322. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид



Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат

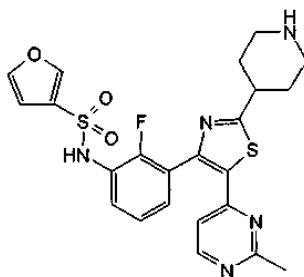


Суспензию 1,1-диметилэтил-4-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилата (110 мг, 0,165 ммоль) в растворе гидроксида аммония (28%, 2 мл, 51,4 ммоль), герметично закрытую в 5 мл пробирке для микроволновой обработки, нагревали при 90°C в течение 3 ч в условиях микроволновой обработки. Смесь концентрировали и сушили в глубоком вакууме с получением 98 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 647,3 [M+1]<sup>+</sup>.

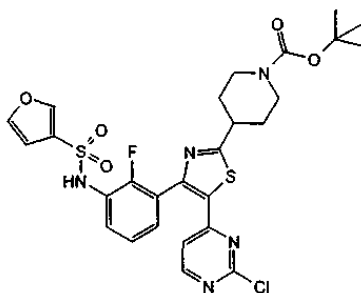
Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

К раствору 1,1-диметилэтил-4-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-(3-{{(2,6-дифторфенил)сульфонил}амино}-2-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилата (94 мг, 0,145 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали, используя ОФ-ЖХВД. TFA соль нейтрализовали с получением 52 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 547,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 323. N-{2-фтор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид

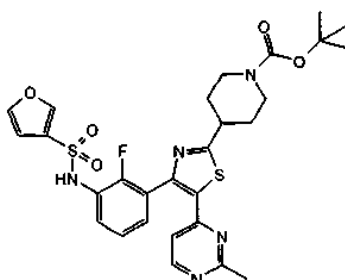


Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-(5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-1-пиперидинкарбоксилат



К раствору 1,1-диметилэтил-4-[4-(3-амино-2-фторфенил)-5-(2-хлор-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилата (300 мг, 0,612 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 3-фурансульфонилхлорид (153 мг, 0,918 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракт сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (от 40 до 100% EtOAc/гексан), с получением 310 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 620,2; 622,2 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия В. 1,1-Диметилэтил-4-[4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилат

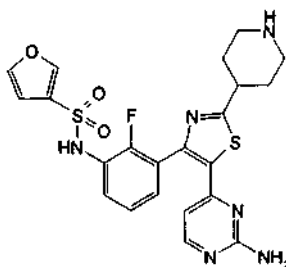


1,1-Диметилэтил-4-(5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (150 мг, 0,242 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и раствор дегазировали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,83 мг, 0,017 ммоль) и диметилцинк (0,242 мл, 0,484 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакцию гасили метанолом (3 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали, используя колоночную хроматографию (от 40 до 100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (118 мг). МС (ИЭР): 600,3 [M+1]<sup>+</sup>.

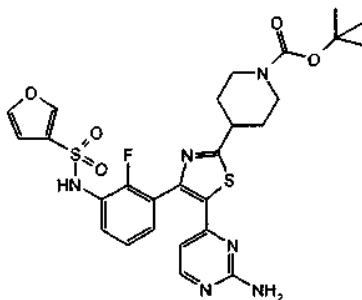
Стадия С. N-{2-фтор-3-[5-(2-метил-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-3-фурансульфонамид.

К раствору 1,1-диметилэтил-4-[4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-5-(2-метил-4-пиримидинил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-пиперидинкарбоксилата (115 мг, 0,192 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли TFA (0,015 мл, 0,192 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали, используя ОФ-ЖХВД. TFA соль нейтрализовали с получением 62 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 500,3 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 324. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид



Стадия А. 1,1-Диметилэтил-4-(5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-1-пиперидинкарбоксилат

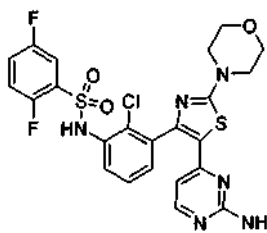


Суспензию 1,1-диметилэтил-4-(5-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-1-пиперидинкарбоксилата (53 мг, 0,085 ммоль) в растворе гидроксида аммония (28%, 2 мл, 51,4 ммоль), герметично закрытую в 5 мл пробирке для микроволновой обработки, нагревали при 90°C в течение 3 ч в условиях микроволновой обработки. Смесь концентрировали и сушили в глубоком вакууме с получением 49 мкг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 501,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия В. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-пиперидинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-3-фурансульфонамид.

К раствору 1,1-диметилэтил-4-(5-(2-амино-4-пиримидинил)-4-{2-фтор-3-[(3-фуранилсульфонил)амино]фенил}-1,3-тиазол-2-ил)-1-пиперидинкарбоксилата (46 мг, 0,077 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали, используя ОФ-ЖХВД. TFA соль нейтрализовали с получением 22 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): 501,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 325. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-хлорфенил}-2,5-дифторбензолсульфонамид



Суспензию N-{2-хлор-3-[5-(2-хлор-4-пиримидинил)-2-(4-морфолинил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}-2,5-дифторбензолсульфонамида (20 г, 34,3 моль) и насыщенного гидроксида аммония (275 мл) нагревали в реакторе Парра емкостью 1 л при 120°C и давлении 195-200 фунтов на кв.дюйм (1,34-1,38 МПа) в течение 18 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и твердое вещество собирали фильтрацией, промывали этанолом и сушили с получением аммониевой соли целевого соединения (18,22 г). Смесь суспендировали между этилацетатом (1 л) и водой (0,5 л), pH перемешиваемой смеси осторожно довели при 60°C до -6,5 (сначала 6н. HCl, затем 1н. HCl) и смесь фильтровали в горячем виде. Отделенную органическую фазу промывали водой, сушили и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до примерно 1/3 первоначального объема, в течение этого времени большая часть твердого вещества разламывалась; бледно-желтое твердое вещество отфильтровывали, промывали дополнительно этилацетатом и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (12 г, 21,2 моль, 62%-ный выход).

(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10,76 (br. s., 1H), 7,91 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,60-7,40 (m, 5H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,39 (dd, J=5,8, 3,5 Гц, 1H), 6,56 (br. s, 2H), 5,60 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,68-3,77 (m, 4H), 3,55 (d, J=4,3 Гц, 4H), МС (ИЭР): 565,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Биологические примеры

Соединения по настоящему изобретению тестировали в отношении активности ингибирования V-Raf протеинкиназы в анализах фосфорилирования субстрата и анализах клеточной пролиферации.

А. V-Raf ферментный анализ.

Соединения по настоящему изобретению тестировали в отношении активности ингибирования V-Raf сериновой протеинкиназы в V-Raf ускоренном МЕК АТРАЗном анализе (BRAMA). Экспрессирующие бакуловирус His6-меченые полноразмерные (аминокислоты 2-766) BRAFV600E использовали в BRAMA анализе. BRAMA анализ представляет собой высокочувствительный анализ, в котором измеряют внутренний МЕК (митоген- или внеклеточно регулируемые киназы)-опосредованный гидролиз АТФ (аденозинтрифосфат), не связанный со снижающим фосфорилированием ERK (внеклеточно регулируемые киназы) посредством сочетания образования ADP с окислением NADH (восстановленная форма никотинамидинуклеотида) посредством ферментов пируваткиназы и лактатдегидрогеназы. Когда продуцирование ADP инициировали добавлением каталитических количеств активированного фермента Raf и нефосфорилированной МЕК, наблюдалось устойчивое продуцирование ADP, сопровождаемое Raf-опосредованным фосфорилированием МЕК. Способ раскрыт в 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), но включает в себя следующие изменения: 1) анализ осуществляли с конечной концентрацией MEK 150 нм и 2) анализ считывали как одну конечную точку вместо кинетического считывания.

Улучшение MEK АТРаза активности определяли из полученных данных и наносили на график как функцию концентрации ингибитора с получением кривых концентрация-ответ, из которых получали значения  $IC_{50}$ , следуя стандартному протоколу экстраполяции  $IC_{50}$ .

Многие типичные соединения из примеров 1-217 исследовали в указаном анализе (А). Результаты представлены в следующей табл. 1а, где наивысшие значения  $IC_{50}$  для одного или более исследований каждого анализируемого соединения классифицировали, как указано в следующей таблице:

+ указывает на отсутствие значений  $IC_{50}$  выше 6 в отношении B-Raf;

++ указывает по меньшей мере на одно значение  $IC_{50}$  выше 6 в отношении B-Raf, но отсутствие значений  $IC_{50}$  выше 7; и

+++ указывает по меньшей мере на одно значение  $IC_{50}$  выше 7 в отношении B-Raf.

Таблица 1а

## B-Raf активность

Пример	Активность
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	++
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	+++
106	+++
107	+++
108	NT
109	+++
110	++
111	+++
112	++
113	+++
114	++
115	+
116	+++
117	+++
118	+++
119	++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+++
132	+++
133	++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++

156	+++
157	+++
158	+++
159	++
160	++
161	++
162	++
163	+
164	+
165	++
166	++
167	++
168	++
169	+
170	+
171	++
172	++
173	++
174	++
175	+++
176	+++
177	+++
178	+++
179	+++
180	+++
181	++
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++

Через некоторое время после аналитических исследований, показанных в табл. 1а выше, многие типичные соединения из примеров 1-217 повторно исследовали и многие типичные соединения из примеров 218-325 исследовали один или более раз в указанном анализе (А). Результаты представлены в следующей табл. 1b, где средние  $IC_{50}$  за одно или более исследований для каждого проанализированного соединения классифицировали, как указано в следующей таблице:

$IC_{50}$  значения для соединений из примеров классифицировали по относительному ингибированию B-Raf. Результаты обобщены в таблицах ниже.

Таблица 1b

B-Raf $IC_{50}$	№ примера
8,5 и выше	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 и 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 и 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 и 310

#### В. Клеточные анализы. Анализ ингибирования клеточного роста.

Клетки опухоли ободочной кишки человека (Colo205) культивировали в RPMI (Mediatech 50-020-PB), содержащей 10% FBS и 1% пенициллина-стрептомицина. Раковые клетки меланомы человека (SK-MEL-28) культивировали в EMEM (минимальная эссенциальная среда Игла) с неэссенциальными аминокислотами (Mediatech 50-011-PB), содержащей 10% FBS, 1% пирувата натрия (JT Baker 3354-04) и 1% пенициллина-стрептомицина. Все клеточные линии поддерживали при 37°C в инкубаторе с увлажненной смесью 5% CO<sub>2</sub>, 95% воздух. Клетки собирали, используя трипсин/EDTA (Invitrogen 25200), подсчитывали, используя гемоцитометр, и помещали на планшет. Для 96-луночных анализов (с использованием белых полноразмерных NUNC планшетов кат. номер 136102) клетки помещали на планшет в 105 мкл со следующими плотностями (клетки/лунка): Colo205, 500; SK-MEL-28, 500. Для 384-луночных анализов (белые полноразмерные NUNC планшеты, кат. номер 781080), клетки помещали на планшет в 48 мкл со следующими плотностями (клетки/лунка): Colo205, 500; SK-MEL-28, 500.

На следующие сутки соединения разбавляли следующим образом: для 96-луночных анализов 13,5 мкл соединения в DMSO разбавляли, используя девять (9) серийных 1:3 разведений 4,5 мкл в 9 мкл DMSO. Среду (270 мкл/лунка RPMI с 10% FBS и 1% пенициллин-стрептомицин) добавляли на планшеты. Аликвоты (7 мкл) добавляли к клеткам в конечном анализе с получением конечной концентрации DMSO 0,2%. Для 384-луночного анализа 15 мкл соединения в DMSO разбавляли, используя девять (9) серийных 1:3 разведений 5 мкл в 10 мкл DMSO, с последующим дополнительным разбавлением 5 мкл соединения 95 мкл среды, из которых 2 мкл добавляли к клеткам в конечном анализе с получением конечной концентрации DMSO 0,2%. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 3 суток.

Суммарную АТФ измеряли (как приблизительную оценку количества клеток), используя CellTiter-Glo® реагент (Promega G7571). В кратком изложении, планшеты удаляли из инкубатора и оставляли уравниваться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реагент CellTiter-Glo® (25 мкл или 55 мкл для 384-луночного или 96-луночного анализов соответственно) добавляли к каждой лунке и планшеты встряхивали на орбитальном планшетном шейкере в течение 2 мин. Планшеты инкубировали без встряхивания в течение еще 30 мин и считывали на LJI Analyst GT считывающем устройстве методом люминесценции с общим временем 0,5 с на лунку. Процент ингибирования клеточного роста рассчитывали относительно контрольных лунок, обработанных DMSO носителем. Концентрацию соединения, требующуюся для получения 50%-ного ингибирования обработанного носителем контроля клеточного роста ( $IC_{50}$ ) интерполировали, используя 4-параметрическую экстраполяцию для определения  $IC_{50}$ , с исполь-



зованием следующего уравнения:  $Y=A+((B-A)/(1+((C/X)^D)))$ , где  $X=IC_{50}$ .

Многие соединения из примеров 1-217 исследовали в указанном анализе, и результаты представлены в следующей табл. 2а. В следующей таблице

+ указывает соединение, показывающее активность >1 мкМ в опухолевых клетках Colo205;

++ указывает соединение, показывающее активность между 100 нм и 1 мкМ в опухолевых клетках Colo205; и

+++ указывает соединение, показывающее активность менее чем 100 нм в опухолевых клетках Colo205.

Таблица 2а

Активность в опухолевых клетках Colo205

Пример	Активность
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	++
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	+++
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	+
159	++
160	++
161	+
162	++
163	+
164	+
165	++
166	++
167	++
168	++
169	+
170	+
171	++
172	++
173	++
174	++
175	++
176	+++
177	+++
178	++
179	+++
180	++
181	+
182	+++
183	+
184	+++
185	+++
186	++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	++
193	++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	++
199	+++
200	++
201	+++
202	+
203	+++
204	+++
205	++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	NT
217	NT

Через некоторое время после аналитических исследований, показанных в табл. 2а выше, многие типичные соединения из примеров 1-217 снова исследовали, и многие типичные соединения из примеров

218-325 исследовали один или более раз в указанном анализе (В). Результаты представлены в следующей табл. 2b, где среднее ингибирование в одном или более прогонах каждого проанализированного соединения классифицировали, как указано в следующей таблице: значения IC<sub>50</sub> (нМ) для соединений из выбранных примеров классифицировали по относительному ингибированию клеточной пролиферации. Результаты обобщены в таблицах ниже.

Таблица 2b

IC50 для Colo205	Пример №
< 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 и 295
от 100 нМ до 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 и 282-287
> 1000 нМ – 10 мкМ	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 и 202

Многие соединения из примеров 1-217 исследовали в указанном анализе, и результаты представлены в следующей табл.3а. В следующей таблице

+ указывает, что соединение показало активность >1 мкМ в опухолевых клетках SK-MEL-28;

++ указывает, что соединение показало активность между 100 нМ и 1 мкМ в опухолевых клетках SK-MEL-28; и

+++ указывает, что соединение показало активность менее чем 100 нМ в опухолевых клетках SK-MEL-28.

Таблица 3а

## Активность в SK-MEL-28 опухолевых клетках

Пример	Активность
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	++
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	++

## 019349

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	++
119	+
120	++
121	++
122	+
123	+
124	++
125	++
126	++
127	+
128	+
129	++
130	+++
131	+
132	++
133	+
134	++
135	+++
136	++
137	+++
138	+
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	++
144	+++
145	++
146	++
147	++
148	+
149	++
150	++
151	++
152	+++
153	+++
154	++
155	++

156	+++
157	+++
158	+
159	++
160	++
161	+
162	++
163	+
164	+
165	++
166	++
167	+
168	++
169	+
170	+
171	++
172	++
173	+
174	++
175	++
176	+++
177	+++
178	++
179	+++
180	++
181	+
182	+++
183	+
184	+++
185	+++
186	++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	++
193	++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	++
199	+++
200	++
201	+++
202	++
203	+++
204	+++
205	++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	NT
217	NT



Через некоторое время после анализа прогоны, показанные в табл. 3а выше, многочисленные типичные соединения примеры 1-217 снова исследовали, и многочисленные типичные соединения из примеров 218-325 исследовали один или более раз в указанном анализе (В). Результаты представлены в следующей табл. 3б, где среднее ингибирование в течение одного или более прогонов каждого проанализированного соединения классифицировали как указано в следующей таблице: IC<sub>50</sub> (нМ) значения для соединений из выбранных примеров классифицировали по относительному ингибированию клеточной пролиферации. Результаты обобщены в таблицах ниже.

Таблица 3б

IC <sub>50</sub> в течение SK-MEL-28	Пример №
< 100 нМ	1,2, 3, 10-20, 22, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 42, 53, 54, 56, 57, 58а, 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 и 295
от 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 и 287
> 1000 нМ – 10 мкМ	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 и 285

### С. Мутантные раковые клеточные линии.

Двадцать две (22) раковые клеточные линии, кодирующие В-Raf V600E мутации, культивируемые в общем случае в соответствии с инструкциями, поставляемыми с клеточными культурами поставщиком American Type Culture Collection, Manassas, VA, тестировали на чувствительность к соединению из примера 58а в 3-суточном анализе пролиферации. Данные продемонстрировали, что 16 из 22 раковых клеточных линий, кодирующих В-Raf V600E, были чувствительными с gIC<sub>50</sub> <100 нМ, в то время как 2 из 22 продемонстрировали промежуточный ответ на соединение (gIC<sub>50</sub> ≥100нМ и <1000нМ), и 4 из 22 были нечувствительными (gIC<sub>50</sub> >1000М) к соединению. Активность соединения из примера 58а по отношению к В-Raf V600E мутантным раковым клеточным линиям показана в табл. 4.

Таблица 4

КЛЕТОЧНАЯ ЛИНИЯ	Источник ткани	BRAF	Среднее gIC <sub>50</sub> (нМ)
MALME-3M	Кожа	V600E	(+++)
UACC-62	Кожа	V600E	(+++)
C32TG	Кожа	V600E	(+++)
SK-MEL-1	Кожа	V600E	(+++)
UCLA-SO-M14	Кожа	V600E	(+++)
SK-MEL-28	Кожа	V600E	(+++)
DU4475	Молочная железа	V600E	(+++)
WM115	Кожа	V600D, V600E	(+++)
UACC-257	Кожа	V600E	(+++)
COLO 205	Ободочная кишка	V600E	(+++)
SK-MEL-3	Кожа	V600E	(+++)
A375P F11s	Кожа	V600E	(+++)
SH-4	Кожа	V600E	(+++)
A101D	Кожа	V600E	(+++)
ES-2	Ovary	V600E	(+++)
HT-29	Ободочная кишка	T119S, V600E	(+++)
SW1417	Ободочная кишка	V600E	(++)
SW872	Соединительная ткань	V600E	(++)
RKO	Ободочная кишка	V600E	(-)
A673	Мышца	V600E	(-)
GCT	Кожа	V600E	(-)
NCI-H292	Легкое	T119S, V600E	(-)

(+++) gIC<sub>50</sub> <100нМ

(++) gIC<sub>50</sub> ≥100нМ и <1000нМ

(-) gIC<sub>50</sub> ≥1000нМ

D. Эксперименты *in vivo*.

## 1. Дозозависимое ингибирование опухоли, с использованием соединения из примера 58а.

A375P F11s культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10%-ной фетальной телячьей сыворотки, 1% пенициллина-стрептомицина и 1% натрия пирувата. Опухолевые клетки ( $2 \times 10^6$  A375P F11s) имплантировали подкожно в правый бок атимической мыши в сутки 1. Для облегчения их роста клетки A375P F11s суспендировали в Матригеле, разбавленном 1:1 забуференным фосфатами физиологическом растворе, до имплантации. Когда опухоли достигали объема приблизительно  $200 \text{ мм}^3$  (сутки 19-22), опухоль-несущих мышей рандомизировали в исследуемые группы ( $n=7$  или  $8$ ). Животным перорально вводили дозы один раз или два раза в сутки в течение 14-суточного периода. Соединение из примера 58а дозировали в носителе 0,5% НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза)/0,2% Tween 80, pH 7-8. Рост опухоли измеряли два раза в неделю, используя калиперы, в течение исследования. Объемы опухоли рассчитывали как результат (длина  $\times$  ширина  $\times$  ширина)/2, и средние значения использовали для сравнения групп. Полные регрессии (CR) определяли как три последовательные измерения опухоли  $\leq 13,5 \text{ мм}^3$ . Частичные ослабления определяли как три последовательные измерения  $\leq 50\%$  от исходного объема опухоли. Задержку опухолевого роста определяли как разницу во времени, необходимую для обработанной и контрольной групп для достижения  $1000 \text{ мм}^3$  (T-C1000).

В следующей таблице

- указывает отсутствие ответа,
- + указывает задержку роста (1-2-удвоение),
- ++ указывает задержку роста (>2-удвоение),
- +++ указывает стабильное заболевание,
- ++++ указывает частичное ослабление,
- +++++ указывает полное ослабление.

Таблица 5

Оценка *in vivo*

Опухолевая линия	Дозировка	Ответ
A375P F11s	300 мг/кг два раза в день	++++(+)
A375P F11s	300 мг/кг ежедневно	++++(+)
A375P F11s	100 мг/кг два раза в день	++++(+)
A375P F11s	100 мг/кг ежедневно	++++(+)
A375P F11s	10 мг/кг ежедневно	++(+)
A375P F11s	1 мг/кг ежедневно	+
A375P F11s	0,1 мг/кг ежедневно	-

## 2. Фармакодинамический эффект различных соединений.

Активность выбранных типичных соединений тестировали *in vivo* в отношении A375PF11s (клеточная линия меланомы, кодирующая мутацию B-Raf V600E) мышинной модели ксенотрансплантата. A375P F11s клеточную линию, кодирующую мутацию BRAFV600E, субклонировали из A375P клеточной линии меланомы человека (полученной из ATCC, кат. номер CRL-1619), путем ограниченного разбавления и выбирали на основании высокой (90%) чувствительности к ингибитору BRAF, SB-590885 (имеется в продаже), в 3-суточных анализах пролиферации. Выделяли выбранный клон (A375P F11s) и подтверждали мутацию в B-Raf (T1799A), кодирующую изменение аминокислоты в V600E.

В этих исследованиях использовали самок CD-1 пи/пи мышей в возрасте 8-10 недель; всех мышей получали из Charles River Laboratories (Wilmington, DE). Животных размещали по клеткам в беспатогенных условиях и обрабатывали согласно асептической методике. A375P F11s собирали из культуральных колб путем воздействия 0,25% трипсин/EDTA в течение 5 мин при  $37^\circ\text{C}$ . Отделенные клетки собирали, центрифугировали (1500 об/мин, 5 мин,  $4^\circ\text{C}$ ) и промывали для удаления трипсинового раствора. Клетки ресуспендировали в PBS без магния или кальция и подсчитывали. Клетки центрифугировали как ранее для удаления PBS, и единичную клеточную суспензию создавали либо в смеси 50% Матригель: 50% PBS (об.:об.) или 100% PBS, так что 100 мкл подкожной инъекции доставляли нужное количество клеток на мышшь. В A375P F11s меланомную линию инъецировали Матригель в количестве 4 миллиона клеток на мышшь. Опухоли образовались ( $\sim 150\text{-}300 \text{ мм}^3$ ) во всех клеточных линиях не позже чем через 2-4 недели после инъекции.

Соединения из примеров 24, 25, 26, 57, 58, 59, 64, 65, 66 и 156 получали в композиции либо с 0,5% НРМС/0,2% TWEEN 80 pH 7-8 или 20% энкапин/1% DMSO. Препараты вводили перорально мышам в виде единичной пероральной дозы 100 мг/кг.

Через 2 ч после перорального введения соединения мышей умерщвляли, используя диоксид углерода. Опухоли осторожно извлекали, гомогенизировали, используя Medimachine (BD Bioscience) с 1 мл ли-

зирующего буфера (25 мм Трис-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-PO<sub>4</sub>, 2 мм NaVO<sub>4</sub>, 4 мм Na-Руг-PO<sub>4</sub>, 2-фосфатазный ингибиторный коктейль. Нечистый гомогенат переносят в 12 мл полипропиленовую пробирку, содержащую 1,5 мл лизирующего буфера, и хранят на льду. После гомогенизации всех образцов 1 мл гомогената переносят в пробирку Эппендорфа и центрифугируют при 14000 об./мин в течение 15 мин при 4°C. Пятьсот микролитров очищенного лизата переносят в новую пробирку, мгновенно замораживают и обрабатывают для количественного определения pERK и tERK с использованием анализов вестерн-блоттинга или Elisa (MSD) (основанный на моноклональном антителе прямой твердофазный иммуноферментный анализ). Перед определением соотношения pERK/tERK и для того, чтобы обеспечить линейный диапазон, строят стандартную кривую BSA, осуществляя серийное 1/3-кратное разбавление для достижения концентраций 20; 13,3; 8,9; 5,9; 3,9; 2,6; 1,7; 1,2; 0,8; 0,5; 0 мкг/мл. BioRad краситель добавляют к разбавлениям BSA и разбавленным тест-лизатам. Образцы инкубируют при комнатной температуре в течение 15 мин и считывают на SpectraMax планшетном считывающем устройстве при 595 нм. Сравнение со стандартной кривой обеспечивает относительное измерение концентрации белка. Для определения соотношения pERK/tERK посредством вестерн-блоттинга 50 мкг опухолевых лизатов подвергают электрофорезу на Invitrogen 4-12% бис-Трис HCl SDS-PAGE. Гели переносят на нитроцеллюлозные мембраны, используя прибор для переноса iBlot, затем блокируют и инкубируют с разными первичными антителами в течение ночи при 4°C. Вестерн-блоты, дважды проанализированные в отношении pERK и tERK, сканируют, используя LI-COR Odyssey® считывающее устройство. Соотношение иммунофлуоресцентной плотности, полученное для pERK/tERK рассчитано и выражено как отношение (в процентах) к контрольным необработанным образцам. Для определения pERK/tERK соотношения посредством ELISA, использовали MesoScale Discovery (MCD) (кат.номер K15107) планшет в соответствии с инструкциями изготовителя. В кратком изложении, MCD планшеты блокируют 150 мкл/лунка блокирующего буфера в течение 1 ч, затем промывают 4 раза 200 мкл промывочного буфера. 30 мкл серийно разбавленных образцов добавляют в лунки, и планшеты инкубируют в течение ночи при 4°C при слабом перемешивании (~500 об./мин). Планшеты промывают 4 раза в 200 мкл 1X Трис промывочном буфере, во все лунки добавляют 25 мкл раствора детектирующего антитела, и инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч (~500 об./мин). Планшеты промывают 4 раза в 200 мкл промывочного буфера, и во все лунки добавляют 150 мкл буфера для считывания. Планшеты считывают на MCD.SI6000. В этом анализе тестируют образцы, обработанные носителем и соединением с 4 разными разведениями, чтобы обеспечить линейные области покрытия в анализе. Из pERK и tERK сигнала вычитают фоновый (BSA сигнал), и соотношение pERK/tERK определяют и нормализуют к необработанным образцам носителя, произвольно принятым за 100%.

Ингибирование pERK ингибиторами B-Raf является хорошим фармакодинамическим маркером (PD маркером) для BRAF-ингибирования. Соединения из примеров 24, 25, 26, 57, 58, 59, 64, 65, 66 и 156 демонстрируют ингибирование pERK (pERK/tERK) равное или большее чем 30%.

3. Эффективность *in vivo* исследования на мышах.

Из 10 соединений, протестированных в отношении ингибирования pERK, в С.2 выше, восемь соединений (соединения, описанные в примерах 24, 26, 58, 59, 64, 65, 66 и 156) тестировали в исследовании эффективности, аналогичном исследованию D.1 выше. Результаты демонстрируют, что шесть из восьми протестированных соединений вызывают регрессию опухоли (средний объем опухоли меньше через 14 суток лечения, чем первоначальный объем опухоли) или стабильное заболевание (средний объем опухоли аналогичен после 14 суток лечения первоначальному среднему объему опухоли) по сравнению с животными, обработанными носителем.

Пример фармацевтической композиции - получение капсул, содержащих соединение по изобретению (свободное основание):

■ содержание в каждой капсуле:

= 60 мг активного фармацевтического ингредиента (API) + 60 мг Avicel + 13 мг SSG.

■ всего 133 мг порошка в твердой желатиновой капсуле 0 размера. Масса Avicel/SSG может быть разумно аппроксимирована.

Методика.

1. Отделяют половинки твердых желатиновых капсул и помещают/идентифицируют каждую из них, как целесообразно/необходимо.

2. Помещают нижнюю половину капсулы в наполнитель капсул с загрузочной воронкой наверху.

3. Взвешивают компоненты (Avicel, натрия крахмала гликолят (SSG), API) на бумаге с фиксированной массой нетто (тарирование на аналитических весах между каждым взвешиванием).

4. Записывают массы каждого компонента.

5. Осторожно и тщательно смешивают сухие порошки на взвешанной бумаге небольшим шпателем.

6. Осторожно переносят смешанные порошки в капсулу через воронку.

7. Помещают верхнюю половину на капсулу и надежно закрывают, встряхивают капсулу, чтобы смешать/распределить содержимое.

8. Если порошок начинает приближаться к верхней части капсулы, аккуратно закрывают капсулу и

порошок должен осесть.

9. Помещают капсулу в небольшую соответствующим образом помеченную бутылку (но достаточно широкую для того, чтобы легко ее извлечь).

Пример фармацевтической композиции - получение таблеток, содержащих соединение по изобретению (свободное основание).

Компонент	Количество (мг/таблетка)	%масс./масс.
<b>Ядро таблетки</b>		
API	405,0	71,6
Лактозы моногидрат	59,0	10,4
Полисорбат 80	1,0	0,2
Повидон	40,0	7,1
Коллоидный диоксид кремния	5,5	1,0
Кросповидон	51,0	9,0
Стеарат магния	4,5	0,8
Очищенная вода	qs	
Компонент	Количество (мг/таблетка)	%масс./масс.
<b>Пленочная оболочка</b>		
Opadgy® Оранжевый, YS-1-13065-A	17,0	3,0
Очищенная вода	сколько требуется	

Методика.

1. Просеивают лактозу, диоксид кремния, кросповидон и половину повидона.
2. Добавляют API.
3. Гранулируют в грануляторе с большим усилием сдвига с гранулирующим раствором, содержащим растворенный полисорбат 80 и другую половину повидона в очищенной воде.
4. Дробят, используя сито Comil 197, 0,375".
5. Сушат, используя сушилку с псевдооживленным слоем.
6. Дробят, используя сито Comil 197, 0,075".
7. Добавляют кросповидон, стеарат магния.
8. Перемешивают 5 мин.
9. Прессуют таблетку.
10. Покрывают таблетку водной пленкой.

Рентгеновская кристаллография примеров 58, 64 и 65.

Картину дифракции рентгеновских лучей на порошке формы 1 из примеров 58, 64 и 65 можно определить, используя традиционные методики и оборудование, известное специалистам в области аналитической химии и физических характеристик. Картины дифракции на фиг. 1, 3 и 5 получали с помощью PANanalytical дифрактометрической системы, использующей рентгеновское излучение меди K и оборудованной автоматическими расходящимися щелями, никелевым фильтром и детектором нескольких полос в реальном времени. Порошковый образец, используемый для генерирования данных дифракции рентгеновских лучей на порошке, помещали на силиконовую пластинку с нулевым фоном. На фиг. 1, 3 и 5  $2\theta$  углы в градусах (x-ось) наносят на график против интенсивности пиков (y-ось). XRD картина для каждой формы примера 58, 64 и 65 уникальна для конкретной формы; демонстрирует уникальную совокупность дифракционных пиков, которые могут быть выражены в  $2\theta$  углах, d-расстояниях (A) и/или относительных интенсивностях пиков.

Так как возможен некоторый предел погрешности в распределении  $2\theta$  углов и d-расстояний, предпочтительным способом сравнения XRD картин для идентификации конкретной формы образца является наложение XRD картины неизвестного образца на XRD картину известной формы. Например, специалист в данной области техники может наложить XRD картину неизвестного образца из примера 58, полученную с использованием способов, описанных здесь, на фиг. 1 и используя практический опыт и квалификацию в данной области техники, легко определит, является ли XRD картина неизвестного образца по существу такой же, что и XRD картина образца 1 из примера 58. Если XRD картина является, по существу, такой же, как на фиг. 1, ранее неизвестная форма может быть легко и аккуратно идентифицирована как форма 1 примера 58. Тот же самый способ может быть использован для сравнения образца неизвестной формы из примеров 64 и 65 с фиг. 3 и 5.

Хотя  $2\theta$  углы или d-расстояния являются первичным способом идентификации конкретной кристаллической формы, также может быть желательно сравнить относительные интенсивности пиков. Как



каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкилен-O-C<sub>1-3</sub>алкил, OH, C<sub>1-3</sub>алкилен-OH, оксо, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), C<sub>1-3</sub>алкилен-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил, N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, N(H)SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкил, C(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), CN и -CH<sub>2</sub>CN;

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где каждый R<sup>1</sup> является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила и -OR<sup>6</sup>.

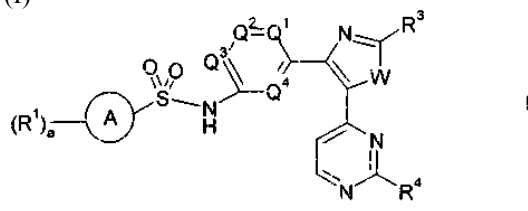
3. Соединение по любому из пп.1, 2, где кольцо А представляет собой фенил, 5-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл или 5-6-членный гетероарил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где каждый из Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> и Q<sup>4</sup> представляет собой СН или C-R<sup>2</sup>, где по меньшей мере два из Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> и Q<sup>4</sup> представляют собой СН.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где каждый R<sup>2</sup> является одинаковым или разным и независимо представляет собой галоген или C<sub>1-3</sub>алкил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где каждый из Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> и Q<sup>3</sup> представляет собой СН и Q<sup>4</sup> представляет собой C-F или C-Cl.

7. Соединение формулы (I)



где а равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R<sup>1</sup> является одинаковым или разным и независимо выбран из галогена, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, -OR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> и -CN;

кольцо А выбрано из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, фенила, 5-6-членного моноциклического насыщенного или ненасыщенного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила, где каждый указанный гетероцикл и указанный гетероарил имеет 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый из Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> и Q<sup>4</sup> представляет собой СН или C-R<sup>2</sup>;

каждый R<sup>2</sup> является одинаковым или разным и независимо представляет собой галоген, C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил или -OR<sup>6</sup>;

W представляет собой -O- или -S-;

R<sup>3</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>1-8</sub>алкилен-OH, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или Нет;

где указанный C<sub>3-6</sub>циклоалкил в R<sup>3</sup> возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, OH, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, оксо, S(C<sub>1-3</sub>алкил), SO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил и N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>;

Нет представляет собой 5-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкилен-O-C<sub>1-3</sub>алкил, OH, C<sub>1-3</sub>алкилен-OH, оксо, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), C<sub>1-3</sub>алкилен-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил, N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, CN и -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>2-8</sub>алкенил, -OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-Het, -N(H)R<sup>8</sup>, -N(CH<sub>3</sub>)R<sup>8</sup> или -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

каждый R<sup>5</sup> является одинаковым или разным и независимо представляет собой C<sub>1-4</sub>алкилен;

каждый R<sup>6</sup> и каждый R<sup>7</sup> является одинаковым или разным и независимо представляет собой H, C<sub>1-8</sub>алкил или галогенC<sub>1-8</sub>алкил; и

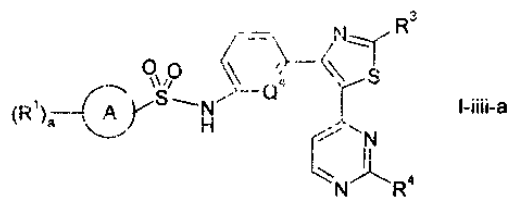
R<sup>8</sup> выбран из H, C<sub>1-8</sub>алкила, галогенC<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, групп -R<sup>5</sup>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-Het<sup>2</sup>, -R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-O-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-N(H)C(O)<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и -R<sup>5</sup>-N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

где указанный C<sub>3-6</sub>циклоалкил в R<sup>8</sup> возможно замещен 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, OH, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, оксо, S(C<sub>1-3</sub>алкил), SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил и N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub> и N(H)SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкил; и

Het<sup>2</sup> представляет собой 4-6-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный неароматический гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 C<sub>1-3</sub>алкилами или 1 или 2 заместителями, которые являются одинаковыми или разными, и каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, групп O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкилен-O-C<sub>1-3</sub>алкил, OH, C<sub>1-3</sub>алкилен-OH, оксо, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), C<sub>1-3</sub>алкилен-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), NH<sub>2</sub>, N(H)C<sub>1-3</sub>алкил, N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, N(H)SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкил, C(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), CN и -CH<sub>2</sub>CN;

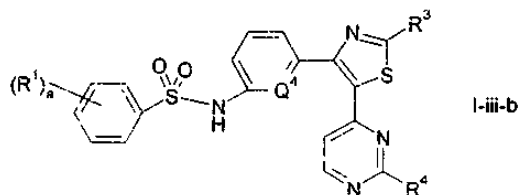
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-iii-a)



где Q<sup>4</sup> представляет собой СН или С- $R^2$ .

9. Соединение по любому из пп.1-8, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-iii-b)



где Q<sup>4</sup> представляет собой СН или С- $R^2$ .

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R<sup>4</sup> представляет собой N(H)R<sup>8</sup>.

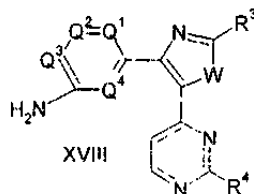
11. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид или его фармацевтически приемлемая соль.

12. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамида мезилат.

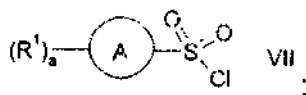
13. N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

15. Способ получения соединения по любому из пп.1-13, включающий взаимодействие соединения формулы (XVIII)



с соединением формулы (VII)



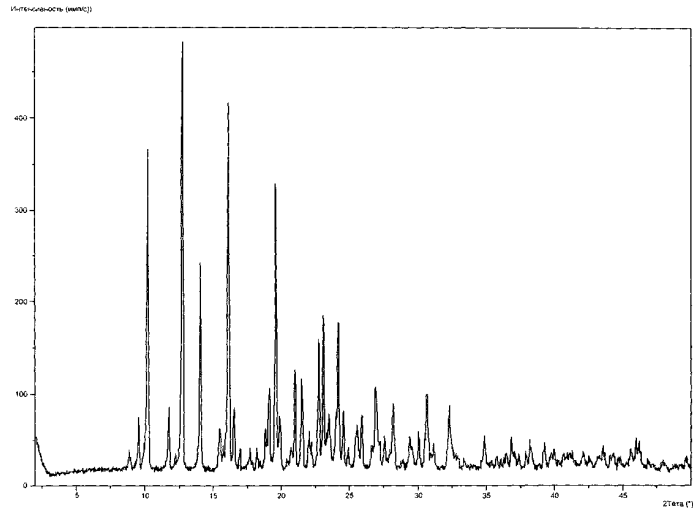
с получением соединения формулы (I).

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 в качестве ингибитора киназы B-Raf.

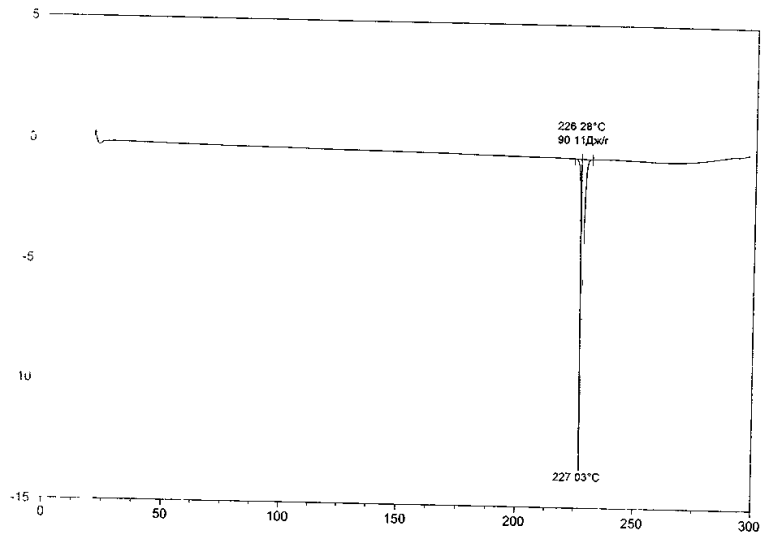
17. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения меланомы у млекопитающего.

18. Применение по п.17, где указанная меланома представляет собой метастатическую меланому.

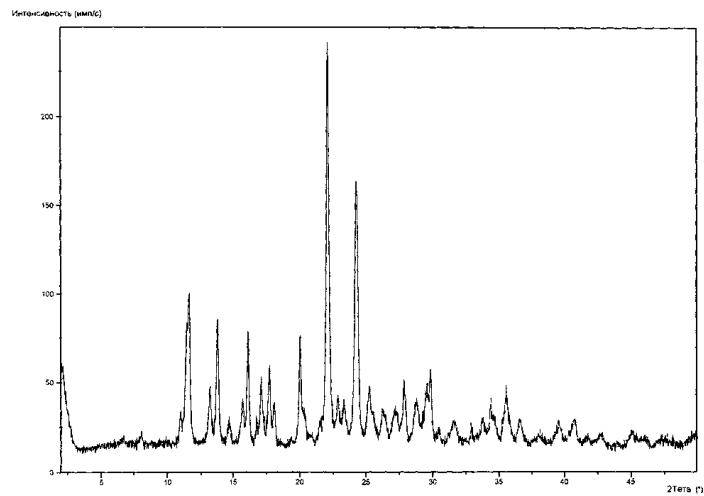
19. Применение по п.17, где указанное млекопитающее представляет собой человека.



Фиг. 1

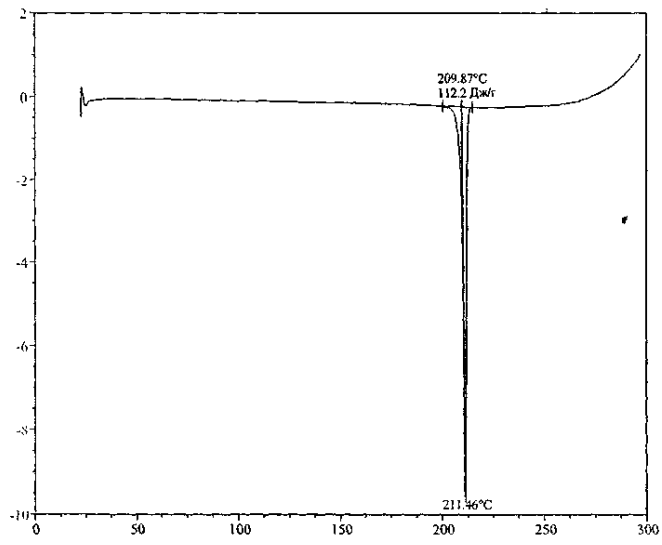


Фиг. 2

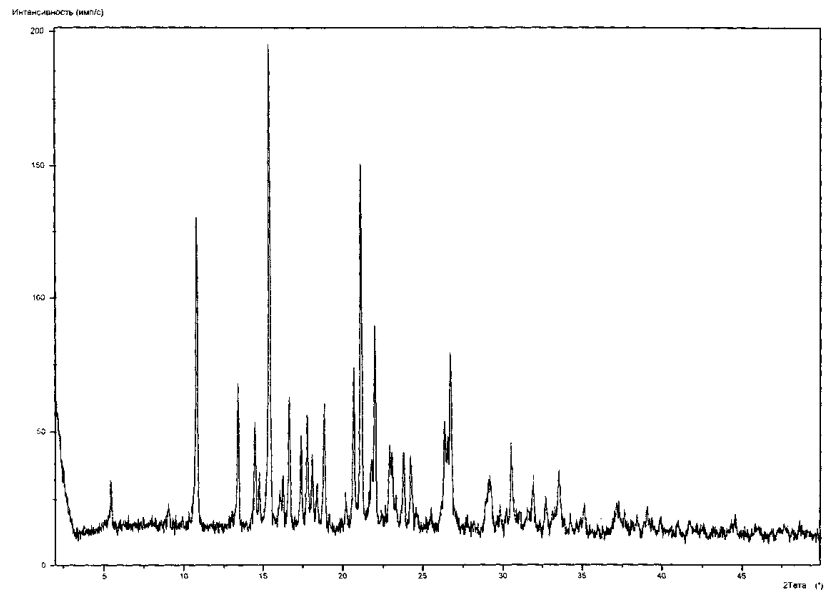


Фиг. 3

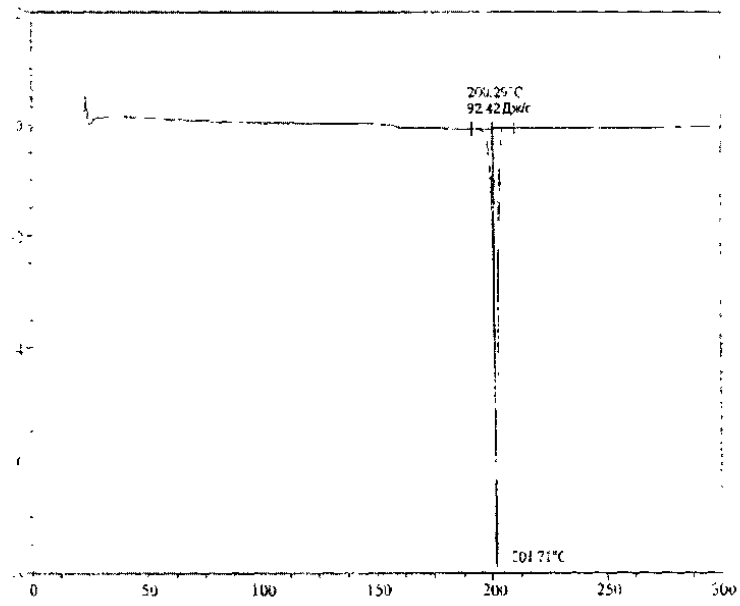




Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2