

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390693 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.16

(22) Дата подачи заявки
2021.08.26

(51) Int. Cl. C07D 213/53 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 207/24 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
C07D 265/28 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01)
C07D 307/52 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
C07F 9/54 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) КОМПЛЕКСЫ МЕДИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 63/070,792

(32) 2020.08.26

(33) US

(86) PCT/US2021/047727

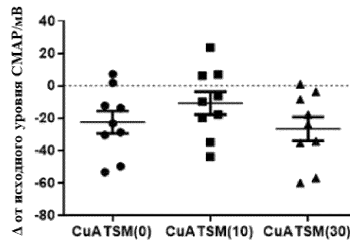
(87) WO 2022/047014 2022.03.03

(71) Заявитель:
ЭйЭлЭс ТЕРАПИ ДЕВЕЛОПМЕНТ
ИНСТИТЮТ (US)

(72) Изобретатель:
Лукашев Матвей, Пушечников
Алексей (US), Демин Петр (RU),
Дентон Кайл (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к комплексам меди, фармацевтическим композициям, содержащим такие комплексы, химическим способам получения таких комплексов и их применению при лечении нейродегенеративного заболевания, например бокового амиотрофического склероза (ALS).



A1

202390693

202390693

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577397EA/042

КОМПЛЕКСЫ МЕДИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает приоритет по заявке США № 63/070,792, поданной 26 августа 2020, г., описание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нейродегенеративные заболевания являются зависящими от возраста расстройствами, которые становятся все более распространенными, отчасти вследствие увеличения численности пожилого населения (Heemels, Nature (2016) 539:179).

Например, боковой амиотрофический склероз (ALS), также известный как болезнь двигательного нейрона, болезнь Лу Герига или болезнь Шарко, согласно оценкам поражает 30 000 американцев и более 400 000 человек во всем мире в любой момент времени. Приблизительно 5000 американцев ежегодно получают диагноз ALS. Заболевание вызывает необратимую гибель двигательных нейронов, что приводит к прогрессирующему параличу, от которого жертвы погибают в среднем в течение одного-пяти лет. Большинство людей с диагнозом ALS живут 3-5 лет после появления первых признаков заболевания. Около 10% людей с ALS живут по меньшей мере 10 лет. Переменная скорость прогрессирования заболевания делает прогноз трудно предсказуемым, а терапию сложной для разработки.

Только два средства (рилузол и эдаравон) были одобрены FDA для лечения ALS, и хотя оба замедляют прогрессирование заболевания у подгруппы пациентов и могут продлить жизнь на несколько месяцев, ни один из них не способен вылечить или излечить заболевание.

Некоторые наследственные формы ALS вызваны генетическими мутациями. Генетическое изменение модифицирует фермент в клетках, называемый медно-цинковой супероксиддисмутазой (Cu-Zn супероксиддисмутаза, в настоящее время обычно называется SOD1). Этот фермент служит для защиты клеток от метаболических отходов, которые могут нанести вред, если не будут обезврежены.

Соединение CuATSM было показано с помощью точных методов, установленных в данной области, как защитное в трансгенных мышечных моделях ALS, где трансгенные мыши были сконструированы для экспрессии человеческого SOD1, несущего мутации, обнаруженные в SOD1 семейного ALS.

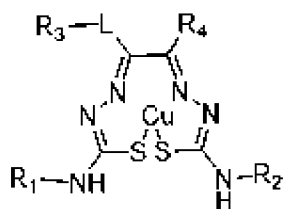
Тем не менее, в данной области техники существует потребность в улучшенных терапевтических средствах, способных лечить неврологические заболевания и/или нарушения, связанные с дефицитом меди.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе представлены соединения, применимые в способах лечения

или профилактики нейродегенеративного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы (I):

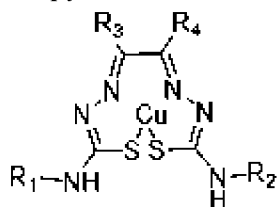


(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, где L, R₁, R₂, R₃ и R₄ определены в данном документе.

В варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1-22 или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте данное изобретение относится к соединению формулы (II):

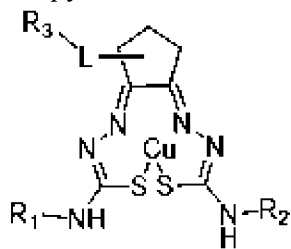


(II),

или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁, R₂, R₃ и R₄ определены в данном документе.

В варианте осуществления соединение формулы (II) выбрано из группы, состоящей из соединений 23-46.

В другом аспекте данное изобретение относится к соединению формулы (III):

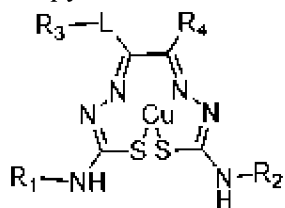


(III),

или его фармацевтически приемлемой соли, где L, R₁, R₂ и R₃ определены в данном документе.

В варианте осуществления соединение формулы (III) выбрано из группы, состоящей из соединений 47-53.

В другом аспекте данное изобретение относится к соединению формулы (IV):

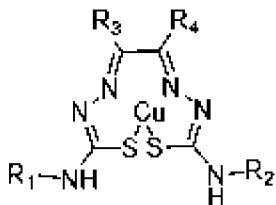


(IV),

или его фармацевтически приемлемой соли, где L, R₁, R₂, R₃ и R₄ определены в данном документе.

В варианте осуществления соединение формулы (IV) выбрано из группы, состоящей из соединений 1-22, 57, 59-61 и 66-78.

В другом аспекте данное изобретение относится к соединению формулы (V):



(V),

или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁, R₂, R₃ и R₄ определены в данном документе.

В варианте осуществления соединение формулы (V) выбрано из группы, состоящей из соединений 23-46 и 79-127.

В другом аспекте данное изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из соединений 56-65.

В другом аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель или носитель.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению.

В варианте осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височную деменцию (FTD), болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера. В другом варианте осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой ALS. В дополнительном варианте осуществления ALS является наследственным или спорадическим.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу получения соединения по данному изобретению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1A показано изменение составного потенциала действия мышцы (СМАР) по сравнению с исходным уровнем у самцов мышей SOD1^{G93A} после обработки 10 мг/кг или 30 мг/кг CuATSM или средой-носителем ежедневно в течение четырех недель. На фиг. 1B показан процент от исходного уровня в той же когорте после введения дозы CuATSM или среды-носителя.

На фиг. 2А показано изменение СМАР по сравнению с исходным уровнем после введения 10 мг/кг или 30 мг/кг соединения 25 или среды-носителя (контроль) самцам мышей $SOD1^{G93A}$ ежедневно в течение пяти недель. На фиг. 2В показано процентное отношение к исходному уровню в той же когорте после введения дозы соединения 25 или среды-носителя.

На фиг. 3А сравнивается начало заболевания у обработанных средой-носителем самцов мышей $SOD1^{G93A}$ и мышей, обработанных 10 мг/кг соединения 25 или 30 мг/кг соединения 25. На фиг. 3В сравнивается выживаемость обработанных средой-носителем самцов мышей $SOD1^{G93A}$ и мышей, обработанных 10 мг/кг соединения 25 или 30 мг/кг соединения 25.

На фиг. 4 продемонстрированы преимущества хронического ежедневного введения дозы 30 мг/кг соединения 25 в сопоставимом по помету и сбалансированном в гендерном отношении исследовании эффективности выживания по сравнению с мышами, обработанными средой-носителем. На фиг. 4А показан возраст начала неврологического заболевания, на фиг. 4В показана увеличенная выживаемость, на фиг. 4С продемонстрировано улучшение поддержания веса тела у мышей, обработанных соединением 25, и на фиг. 4D показаны различия в прогрессировании неврологического заболевания.

На фиг. 5А показано изменение СМАР по сравнению с исходным уровнем после введения 10 мг/кг или 30 мг/кг соединения 9 самцам мышей $SOD1^{G93A}$ по сравнению с контрольными мышами после введения дозы ежедневно в течение четырех недель. На фиг. 5В представлено процентное отношение к исходному уровню в той же когорте после введения дозы соединения 9 или среды-носителя.

На фиг. 6А сравнивается начало заболевания у обработанных средой-носителем самцов мышей $SOD1^{G93A}$ и мышей, обработанных 10 мг/кг соединения 9 или 30 мг/кг соединения 25. На фиг. 6В сравнивается выживаемость обработанных средой-носителем самцов мышей $SOD1^{G93A}$ и мышей, обработанных 10 мг/кг соединения 9 или 30 мг/кг соединения 9.

На фиг. 7А показано изменение СМАР по сравнению с исходным уровнем после введения 10 мг/кг или 30 мг/кг соединения 24 или среды-носителя (контроль) самцам мышей $SOD1^{G93A}$ ежедневно в течение трех недель. На фиг. 7В представлено процентное отношение к исходному уровню в той же когорте после введения дозы соединения 24 или среды-носителя.

На фиг. 8А сравнивается начало заболевания у обработанных средой-носителем самцов мышей $SOD1^{G93A}$ и мышей, обработанных 10 мг/кг соединения 24 или 30 мг/кг соединения 24. На фиг. 8В сравнивается выживаемость обработанных средой-носителем самцов мышей $SOD1^{G93A}$ и мышей, обработанных 10 мг/кг соединения 24 или 30 мг/кг соединения 24.

На фиг. 9А показано изменение СМАР по сравнению с исходным уровнем после введения 10 мг/кг или 30 мг/кг соединения 37 или среды-носителя (контроль) самцам

мышей SOD1^{G93A} ежедневно в течение четырех недель. На фиг. 9В представлено процентное отношение к исходному уровню в той же когорте после введения дозы соединения 37 или среды-носителя.

На фиг. 10А сравнивается начало заболевания у -обработанных средой-носителем самцов мышей SOD1^{G93A} и мышей, обработанных 10 мг/кг соединения 37 или 30 мг/кг соединения 37. **На фиг. 10В** сравнивается выживаемость обработанных средой-носителем самцов мышей SOD1^{G93A} и мышей, обработанных 10 мг/кг соединения 37 или 30 мг/кг соединения 37.

На фиг. 11А представлены концентрации соединения 25 в плазме и спинном мозге самок мышей в течение нескольких часов после введения.

На фиг. 11В представлено логарифмическое изображение данных на фиг. 11А.

На фиг. 12А представлены концентрации соединения 25 в плазме и спинном мозге самцов мышей в течение нескольких часов после введения.

На фиг. 12В представлено логарифмическое изображение данных на фиг. 12А.

На фиг. 13А представлены концентрации соединения 34 в плазме и спинном мозге самок мышей в течение нескольких часов после введения.

На фиг. 13В представлено логарифмическое изображение данных на фиг. 13А.

На фиг. 14А представлены концентрации соединения 34 в плазме и спинном мозге самцов мышей в течение нескольких часов после введения.

На фиг. 14В представлено логарифмическое изображение данных на фиг. 14А.

На фиг. 15А представлены концентрации соединения 32 в плазме и спинном мозге самок мышей в течение нескольких часов после введения.

На фиг. 15В представлено логарифмическое изображение данных на фиг. 15А.

На фиг. 16А представлены концентрации соединения 32 в плазме и спинном мозге самцов мышей в течение нескольких часов после введения.

На фиг. 16В представлено логарифмическое изображение данных на фиг. 16А.

На фиг. 17А представлены концентрации соединения 29 в плазме и спинном мозге самок мышей в течение нескольких часов после введения.

На фиг. 17В представлено логарифмическое изображение данных на фиг. 17А.

На фиг. 18А представлены концентрации соединения 29 в плазме и спинном мозге самцов мышей в течение нескольких часов после введения.

На фиг. 18В представлено логарифмическое изображение данных на фиг. 18А.

На фиг. 19А показана выживаемость самок мышей SOD1^{G93A}, обработанных соединением 25, по сравнению с контролем.

На фиг. 19В показана выживаемость самцов мышей SOD1^{G93A}, обработанных соединением 25, по сравнению с контролем.

На фиг. 20А показана выживаемость самок мышей SOD1^{G93A}, обработанных соединением 34, по сравнению с контролем.

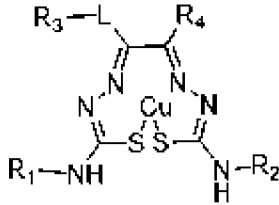
На фиг. 20В показана выживаемость самцов мышей SOD1^{G93A}, обработанных соединением 34, по сравнению с контролем.

На фиг. 21A показана выживаемость самок мышей $SOD1^{G93A}$, обработанных соединением 32, по сравнению с контролем.

На фиг. 21B показана выживаемость самцов мышей $SOD1^{G93A}$, обработанных соединением 32, по сравнению с контролем.

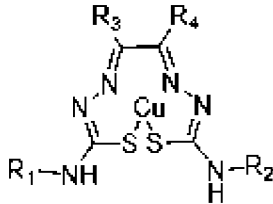
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе представлены соединения по формуле (I):



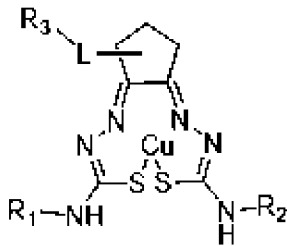
(I)

и их фармацевтически приемлемые соли, соединения по формуле (II):



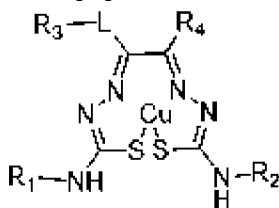
(II)

и их фармацевтически приемлемые соли, соединения по формуле (III):



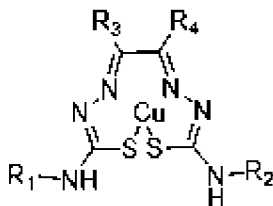
(III)

и их фармацевтически приемлемые соли, соединения по формуле (IV):



(IV)

и его фармацевтически приемлемые соли и соединения по формуле (V):



(V)

и его фармацевтически приемлемые соли, все из которых пригодны для лечения неврологических заболеваний и/или нарушений, связанных с дефицитом меди.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых в данном документе. Эти определения применяются к терминам в том виде, в каком они используются в данном описании и формуле изобретения, если иное не ограничено в конкретных случаях, либо по отдельности, либо как часть более крупной группы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Как правило, номенклатура, используемая в данном документе, и лабораторные процедуры в области клеточной культуры, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны и широко применяются в данной области техники.

Используемые в данном документе формы единственного числа относятся к одному или более чем одному (т. е. по меньшей мере к одному) грамматическому объекту. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включено», не является ограничивающим.

Используемый в данном документе термин «около» будет понятен специалистам в данной области техники и будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. Используемый в данном документе термин «около» применительно к измеримому значению, такому как количество, временная продолжительность и т. п., охватывает вариации $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, включая $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ и $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для выполнения описанных способов.

В контексте описания и формулы изобретения термин «содержащий» может включать варианты осуществления «состоящий из» и «состоящий преимущественно из». В контексте данного документа подразумевается, что термины «содержит(ат)», «включает(ют)», «имеющий», «имеет», «может», «вмещает(ют)» и их варианты являются открытыми переходными фразами, терминами или словами, которые предусматривают присутствие названных ингредиентов/стадий и допускают присутствие других ингредиентов/стадий. Тем не менее, такое описание следует понимать также как описание композиций или процессов как «состоящих из» и «состоящих в основном из» перечисленных соединений, что допускает присутствие только названных соединений вместе с любыми фармацевтически приемлемыми носителями и исключает другие соединения.

Используемый в данном документе термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т. е. C₁-C₆ алкил означает алкил, имеющий от одного до шести атомов углерода) и включает прямые и

разветвленные цепи. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и 1-гексил.

Используемый в данном документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено выше, замещенной одним или более галогеновыми заместителями, где алкил и галоген определены в данном документе. Галогеналкил включает, в качестве примера, хлорметил, трифторметил, бромэтил, хлорфторэтил и т. п.

Используемый в данном документе термин «алкокси» относится к группе -О-алкил, где алкил определен в данном документе. Алкокси включает, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т. п.

Используемый в данном документе термин «галоид» или «галоген» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» означает частично или полностью насыщенную неароматическую карбоциклическую систему, имеющую указанное число атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть моноциклическим, конденсированным полициклическим, полициклическим с мостиковыми связями или спирополициклическим карбоциклом. Термин «циклоалкил» включает без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[3.3]гептан и бицикло[1.1.1]пентил.

Используемый в данном документе термин «гетероциклил» или «гетероциклоалкил» означает неароматическую насыщенную или частично насыщенную моноциклическую, конденсированную полициклическую, с мостиковыми связями полициклическую или спирополициклическую систему колец, содержащую указанное число атомов углерода и где атомами кольца являются атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S. Термин «гетероциклил» включает циклические сложные эфиры (т. е. лактоны) и циклические амиды (т. е. лактамы) и также включает без ограничения эпоксидил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил (т. е. оксанил), пиранил, диоксанил, азиридилил, азетидинил, пирролидинил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, 1,3-оксазинанил, 1,3-тиазинанил, 2-азабицикло[2.1.1]гексанил, 5-азабицикло[2.1.1]гексанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-оксаспиро[3.3]гептанил, 2-оксаспиро[3.5]нонанил, 3-оксаспиро[5.3]нонанил и 8-оксабицикло[3.2.1]октанил. Если не указано иное, гетероцикл или гетероциклоалкил присоединен к боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к стабильной структуре.

Используемый в данном документе термин «ароматический» относится к

карбоциклу или гетероциклу, имеющему одно или более полиненасыщенных колец и имеющему ароматический характер, т. е. имеющему $(4n+2)$ делокализованных π (пи) электронов, где n является целым числом.

Используемый в данном документе термин «арил» означает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую указанное число атомов углерода. Арильные группы могут представлять собой одно кольцо или несколько колец (до трех колец), которые конденсированы вместе или связаны ковалентно. Если кольца конденсированы, одно из колец должно быть полностью ненасыщенным, а конденсированное(ые) кольцо(кольца) может(гут) быть полностью насыщенным(и), частично ненасыщенным(и) или полностью ненасыщенным(и). Термин «арил» включает без ограничения фенил, нафтил, инданил и 1,2,3,4-тетрагидронафталенил.

Используемый в данном документе термин «гетероарил» означает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S. Гетероарильные группы могут представлять собой одно кольцо или несколько колец (до трех колец), которые конденсированы вместе или связаны ковалентно. Если кольца конденсированы, одно из колец должно быть полностью ненасыщенным, а конденсированное(ые) кольцо(кольца) может(гут) быть полностью насыщенным(и), частично ненасыщенным(и) или полностью ненасыщенным(и). Термин «гетероарил» включает без ограничения фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, пиразоло[1,5-а]пиридинил, бензо[d][1,3]диоксолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[c]пиридинил, 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолил, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразолил, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазолил, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазолил и 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолил. Если не указано иное, гетероцикл или гетероциклоалкил присоединен к боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к стабильной структуре.

Используемый в данном документе термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов заменили водород в качестве заместителя, присоединенного к другой группе.

Подразумевается, что «фармацевтически приемлемая соль» означает соль свободной кислоты или основания соединений по данному изобретению, которые нетоксичны, биологически переносимы или иным образом биологически пригодны для введения субъекту. Он должен обладать желаемой фармакологической активностью исходного соединения. См., например, G.S. Paulekuhn, et al., «Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database», J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, et al., «Pharmaceutical Salts», J Pharm Sci., 1977,

66:1-19 и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002.

Термин «лечение» относится к применению одной или более конкретных процедур, используемых для облегчения заболевания. В определенных вариантах осуществления конкретной процедурой является введение одного или более фармацевтических средств. «Лечение» индивидуума (например, млекопитающего, такого как человек) или клетки представляет собой вмешательство любого типа, применяемое в попытке изменить естественное течение заболевания индивидуума или клетки. Лечение включает без ограничения введение фармацевтической композиции и может проводиться либо профилактически, либо после начала патологического события или контакта с этиологическим средством. Лечение предусматривает любое желательное воздействие на симптомы или патологию заболевания или состояния и может предусматривать, например, минимальные изменения или улучшения в одном или нескольких измеряемых маркерах заболевания или состояния, подлежащего лечению.

Лечение предусматривает любое желательное воздействие на симптомы или патологию заболевания или состояния и может предусматривать, например, минимальные изменения или улучшения в одном или нескольких измеряемых маркерах заболевания или состояния, подлежащего лечению. Также учитывается способность человека предотвращать некоторые или все симптомы, ассоциированные с расстройством или заболеванием.

Используемый в данном документе термин «применение» предусматривает любой один или более из следующих вариантов осуществления по данному изобретению, соответственно: применение при лечении боли, применение для изготовления фармацевтических композиций для применения при лечении таких заболеваний, например, при изготовлении лекарственного препарата; способы применения соединений по данному изобретению для лечения таких заболеваний; фармацевтические препараты, содержащие соединения изобретения для лечения этих заболеваний; и соединения изобретения для применения в лечении этих заболеваний; как подходящие и целесообразные, если не указано иное.

Предусмотрено, что используемый в данном документе термин «пациент», «индивидуум» или «субъект» предусматривает организмы, например, прокариоты и эукариоты, которые способны страдать или поражены заболеванием, расстройством или состоянием, связанным с активностью протеинкиназы. Примеры субъектов включают млекопитающих, например, людей, собак, коров, лошадей, свиней, овец, коз, кошек, мышей, кроликов, крыс и трансгенных нечеловеческих животных. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек, например, человек, страдающий от, подверженный риску возникновения или потенциально способный заболеть ALS. В другом варианте осуществления субъектом является клетка. Термины «пациент», «индивидуум» или «субъект» не обозначают определенный возраст или пол.

При использовании в отношении способов лечения/профилактики и применения

описанных в данном документе соединений и их фармацевтических композиций, индивидуум, «нуждающийся в них», может быть индивидуумом, у которого диагностировано или ранее лечилось заболевание, подлежащее лечению. Что касается профилактики, то нуждающийся в ней индивидуум также может быть индивидуумом, который подвержен риску состояния (например, генетическая предрасположенность к состоянию, факторы образа жизни, указывающие на риск заболевания, и т. п.). Обычно, если в данном документе раскрыта стадия введения соединения по данному изобретению, изобретение дополнительно предусматривает стадию идентификации индивидуума или субъекта, нуждающегося в конкретном лечении, которое необходимо проводить, или имеющего конкретное состояние, которое необходимо лечить.

Используемые в данном документе термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству средства для обеспечения желаемого биологического результата. Этим результатом может быть уменьшение или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области с помощью стандартных экспериментов.

Используемый в данном документе термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» относится к смеси по меньшей мере одного соединения, применимого в данном изобретении, с фармацевтически приемлемым разбавителем, вспомогательным веществом или носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая без ограничения внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

Термины «комбинация», «терапевтическая комбинация» или «фармацевтическая комбинация», используемые в данном документе, относятся либо к фиксированной комбинации в форме единичной дозированной формы, либо к нефиксированной комбинации, либо к набору частей для совместного введения, где два или более терапевтических средств могут вводиться независимо, одновременно или отдельно в пределах временных интервалов, особенно если эти временные интервалы позволяют партнерам по комбинации проявлять совместный, например, синергический, эффект.

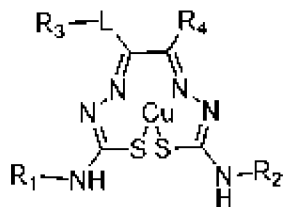
Термин «спорадический» относится к нейродегенеративному заболеванию, например, ALS, которое не передается по наследству. Спорадический ALS составляет около 90% случаев, где пораженный индивидуум является единственным членом семьи с этим заболеванием. Причина спорадического ALS изучена недостаточно хорошо, но может быть обусловлена комбинацией экологических и генетических факторов риска.

Термин «наследственный» относится к нейродегенеративному заболеванию, например, ALS, которое передается по наследству. Наследственный ALS составляет около 10% случаев, где более чем один человек в семье страдает от ALS, а иногда у членов

семьи также наблюдается фронтотемпоральная деменция. У людей с наследственным ALS симптомы часто начинают проявляться в более раннем возрасте, чем при спорадическим ALS. Наследственный ALS чаще всего аутосомно-доминантный.

Соединения согласно изобретению

В одном аспекте в данном документе представлены соединения по формуле (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемые соли, где:

L представляет собой C₃-C₇ циклоалкил, C₁-C₆ алкил или отсутствует

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-PPh₃, гидроксид, C₁-C₆ алкокси или O-(C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), где C₆-C₁₀ арил замещен один, два или три раза группой R_{3a} и где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b};

R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C₁-C₃ алкокси, C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом; и

R₄ представляет собой водород, C₁-C₃ алкил или C₆-C₁₀ арил;

при условии, если L отсутствует, R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a}; или если L отсутствует, R₃ представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b}.

В варианте осуществления L представляет собой C₃-C₇ циклоалкил или C₁-C₆ алкил. В варианте осуществления L представляет собой C₃-C₇ циклоалкил. В варианте осуществления L представляет собой C₁-C₆ алкил. В варианте осуществления L представляет собой C₃-C₅ циклоалкил или C₁-C₃ алкил. В варианте осуществления L представляет собой C₃-C₅ циклоалкил. В варианте осуществления L представляет собой C₁-C₃ алкил.

В варианте осуществления L представляет собой -CH₂-. В варианте осуществления L представляет собой -CH₂CH₂-. В варианте осуществления L представляет собой -CH₂CH₂CH₂-. В варианте осуществления L представляет собой -CH₂CH₂CH₂CH₂-. В

варианте осуществления L представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. В варианте осуществления L представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$. В варианте осуществления L представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

В варианте осуществления L представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_5 циклоалкил, где циклоалкильная группа содержит четвертичный атом углерода, который образует точку присоединения к группе R_3 и к остатку каркаса. Соответственно, в варианте осуществления L представлен одной из следующих групп:



В варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-6} алкил. В варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-3} алкил. В варианте осуществления R_1 представляет собой метил или этил. В варианте осуществления R_1 представляет собой метил. В варианте осуществления R_1 представляет собой этил.

В варианте осуществления R_2 представляет собой C_{1-6} алкил. В варианте осуществления R_2 представляет собой C_{1-3} алкил. В варианте осуществления R_2 представляет собой метил или этил. В варианте осуществления R_2 представляет собой метил. В варианте осуществления R_2 представляет собой этил.

В варианте осуществления R_1 и R_2 идентичны.

В варианте осуществления R_3 представляет собой C_6 - C_{10} арил, 6-10-членный гетероарил, $\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})-\text{PPh}_3$, гидрокси, C_1-C_6 алкокси или $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$, где C_6 - C_{10} арил замещен один, два или три раза группой R_{3a} и где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} .

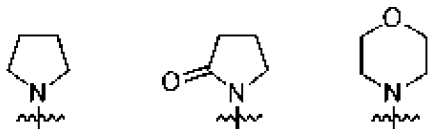
В варианте осуществления R_3 представляет собой фенил, пиридинил, $\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})-\text{PPh}_3$, гидрокси, C_1-C_6 алкокси или $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$, где фенил замещен один, два или три раза группой R_{3a} и где пиридинил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой фенил, пиридинил, $\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})-\text{PPh}_3$, гидрокси, C_1-C_6 алкокси или $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$, где фенил замещен один раз группой R_{3a} и где пиридинил необязательно замещен один раз группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой 4-8-членный гетероцикл, необязательно дополнительно замещенный один, два или три раза C_1-C_3 алкилом. В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой 4-8-членный гетероцикл, необязательно дополнительно замещенный один раз метилом.

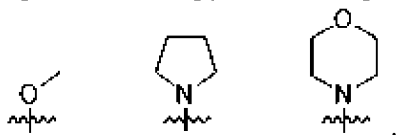
В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом. В варианте осуществления R_{3a} независимо

в каждом случае представляет собой пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно дополнительно замещен один раз метилом. В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой пирролидинил, пирролидинонил или морфолинил. В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представлен группой, выбранной из следующего:



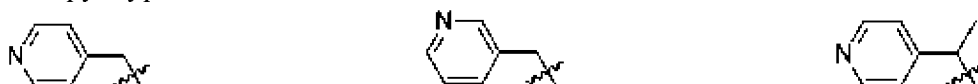
В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_3 алкокси или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1 - C_3 алкилом. В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_3 алкокси или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один раз метилом.

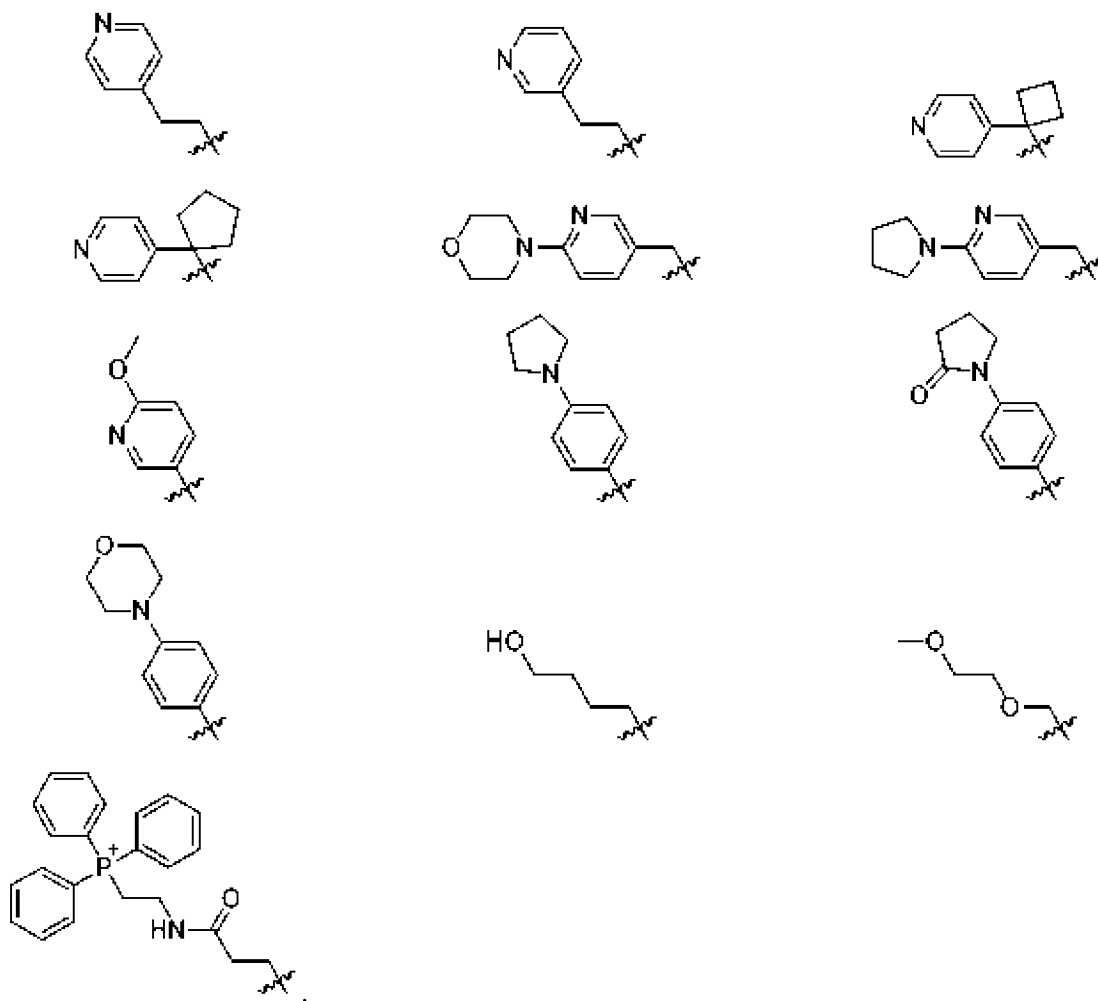
В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_3 алкокси или гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пирролидинонила, тетрагидрофуранила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперидинила и пиперазинила, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1 - C_3 алкилом. В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_3 алкокси или гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пирролидинонила, тетрагидрофуранила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперидинила и пиперазинила, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один раз метилом. В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой метокси или гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила и морфолинила. В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представлен группой, выбранной из следующего:



В варианте осуществления R_4 представляет собой водород, C_1 - C_3 алкил или фенил. В варианте осуществления R_4 представляет собой водород, метил или фенил. В варианте осуществления R_4 представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил. В варианте осуществления R_4 представляет собой водород или метил. В варианте осуществления R_4 представляет собой водород. В варианте осуществления R_4 представляет собой метил. В варианте осуществления R_4 представляет собой фенил.

В варианте осуществления группа, представленная R_{3-L} , характеризуется одной из следующих структур:





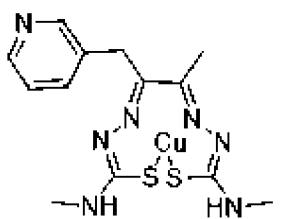
В варианте осуществления R_3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный один, два или три раза C_1 - C_3 алкокси или 4-8-членным гетероциклом, где 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен один раз C_1 - C_3 алкилом.

В варианте осуществления L отсутствует и R_3 представляет собой пиридинил, замещенный один, два или три раза C_1 - C_3 алкокси.

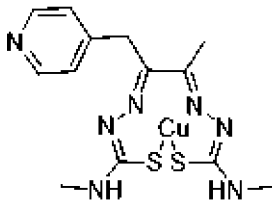
В варианте осуществления L отсутствует и R_3 представляет собой фенил, замещенный 4-8-членным гетероциклом.

В варианте осуществления L представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил или C_1 - C_3 алкил; R_3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный один, два или три раза 4-8-членным гетероциклом; и R_4 представляет собой метил.

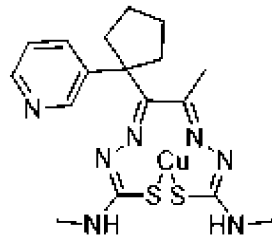
В варианте осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой соединения 9:



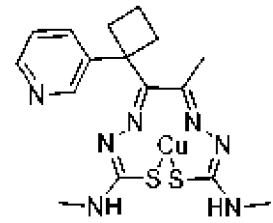
Иллюстративные соединения по формуле (I) включают соединения, описанные ниже, или их фармацевтически приемлемые соли:



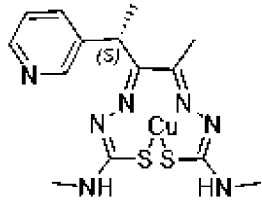
Соединение 1



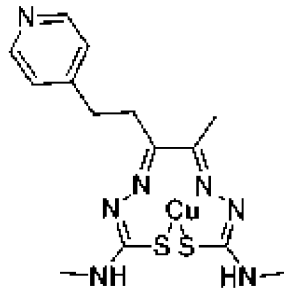
Соединение 2



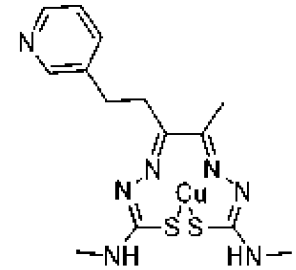
Соединение 3



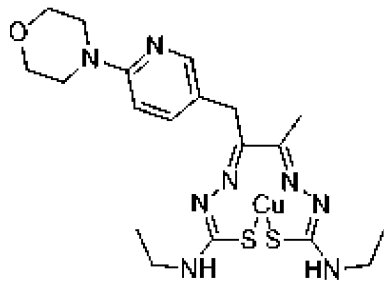
Соединение 4



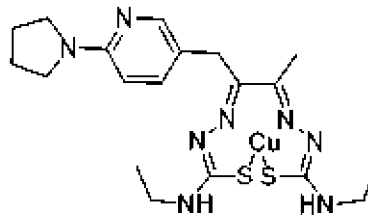
Соединение 5



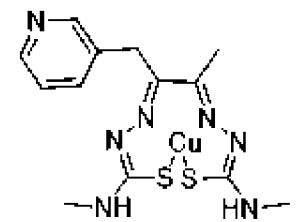
Соединение 6



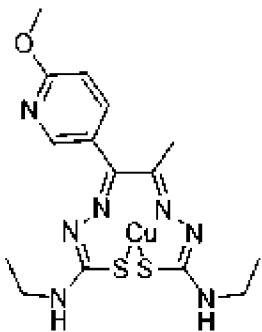
Соединение 7



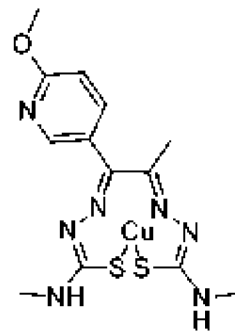
Соединение 8



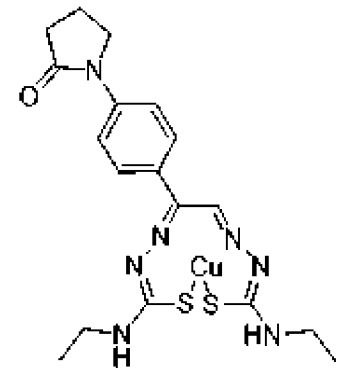
Соединение 9



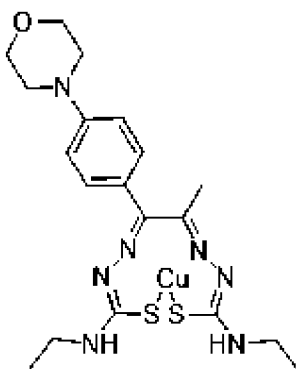
Соединение 10



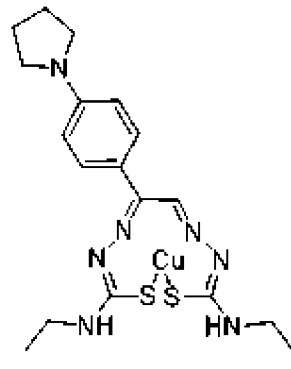
Соединение 11



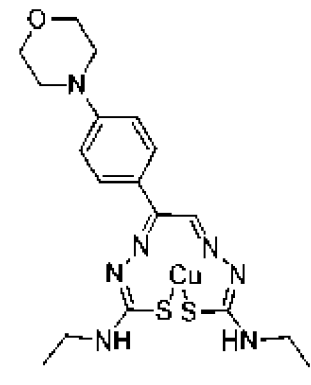
Соединение 12



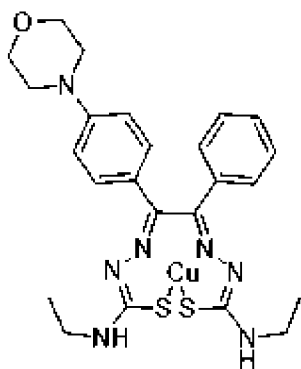
Соединение 13



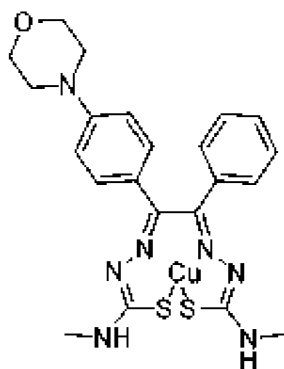
Соединение 14



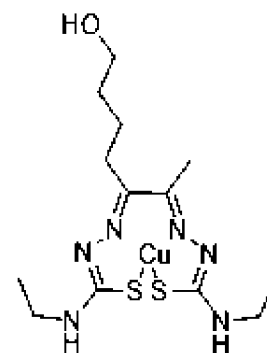
Соединение 15



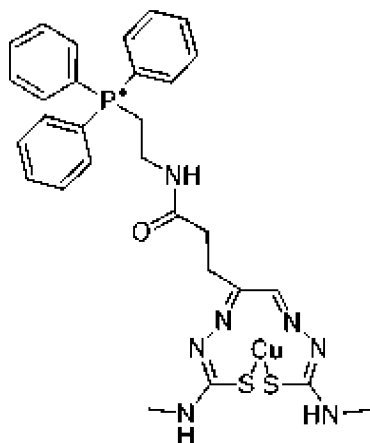
Соединение 16



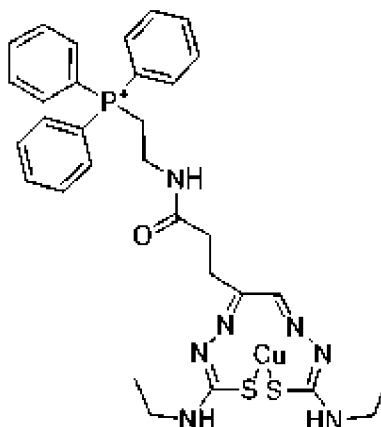
Соединение 17



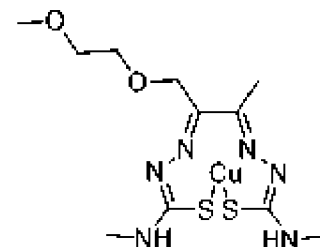
Соединение 18



Соединение 19

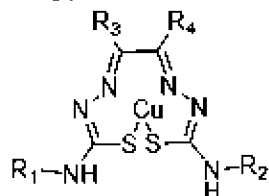


Соединение 21



Соединение 22.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения по формуле (II):



(II),

или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероариллом, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) или $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероариллом, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) или $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

R_3 представляет собой 4-8-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, где 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3a} , и где 5-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} ;

R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), $S(O)_2H$, $S(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил), $S(O)_2$ -(C_3 - C_7 циклоалкил) или $S(O)_2$ -(C_6 - C_{10} арил);

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, нитро, циано, $C(O)$ -(4 - 8 -членный гетероцикл) или C_1 - C_6 алкил-(4 - 8 -членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно

дополнительно замещен один, два или три раза C_1 - C_3 алкилом; и

R_4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

В варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-6} алкил. В варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-3} алкил. В варианте осуществления R_1 представляет собой метил или этил. В варианте осуществления R_1 представляет собой метил. В варианте осуществления R_1 представляет собой этил.

В варианте осуществления R_2 представляет собой C_{1-6} алкил. В варианте осуществления R_2 представляет собой C_{1-3} алкил. В варианте осуществления R_2 представляет собой метил или этил. В варианте осуществления R_2 представляет собой метил. В варианте осуществления R_2 представляет собой этил.

В варианте осуществления R_1 и R_2 идентичны.

В варианте осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, где 6-членный гетероцикл необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3a} и где 5-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой морфолинил, пиперидинил, фурил, тиофенил или пиразолил, где морфолинил и пиперидинил необязательно замещены один, два или три раза группой R_{3a} и где фурил, тиофенил и пиразолил необязательно замещены один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, тиофенил или пиразолил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} . В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, тиофенил или пиразолил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

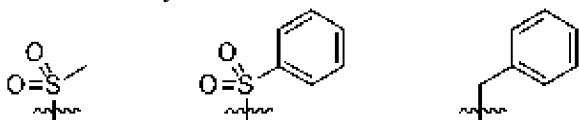
В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} . В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой морфолинил или пиперидинил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3a} .

В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), $S(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил) или $S(O)_2$ -(C_6 - C_{10} арил).

В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-(фенил), $S(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил) или $S(O)_2$ -(фенил).

В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представлен группой, выбранной из следующего:



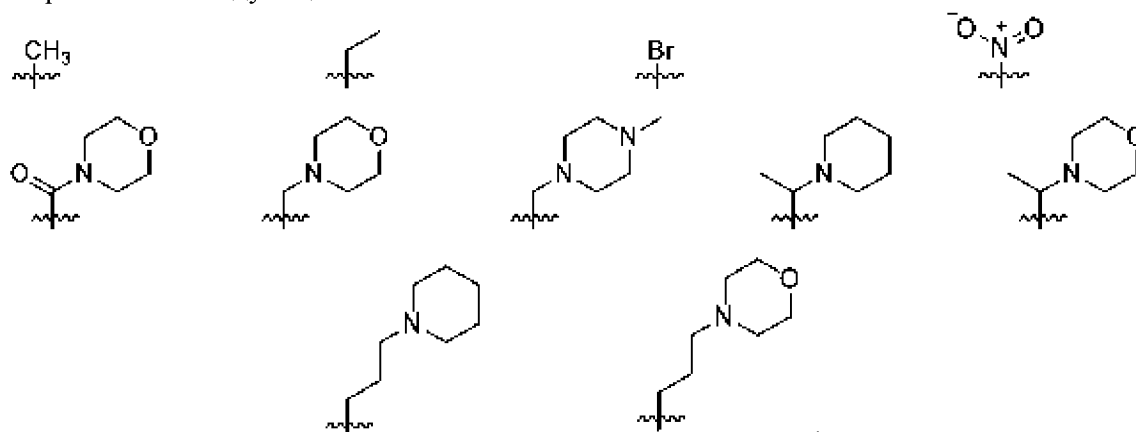
В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, галоген, нитро, $S(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно

замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом.

В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1-C_6 алкил, галоген, нитро, $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) или C_1-C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл независимо выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пирролидинонила, тетрагидрофуранила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперидинила и пиперазинила, и при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом.

В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1-C_6 алкил, галоген, нитро, $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) или C_1-C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл независимо выбран из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила и пиперазинила, и при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза метилом.

В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представлен группой, выбранной из следующего:



В варианте осуществления R_4 представляет собой водород или метил. В варианте осуществления R_4 представляет собой водород. В варианте осуществления R_4 представляет собой метил.

В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, замещенный один, два или три раза $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) или C_1-C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом.

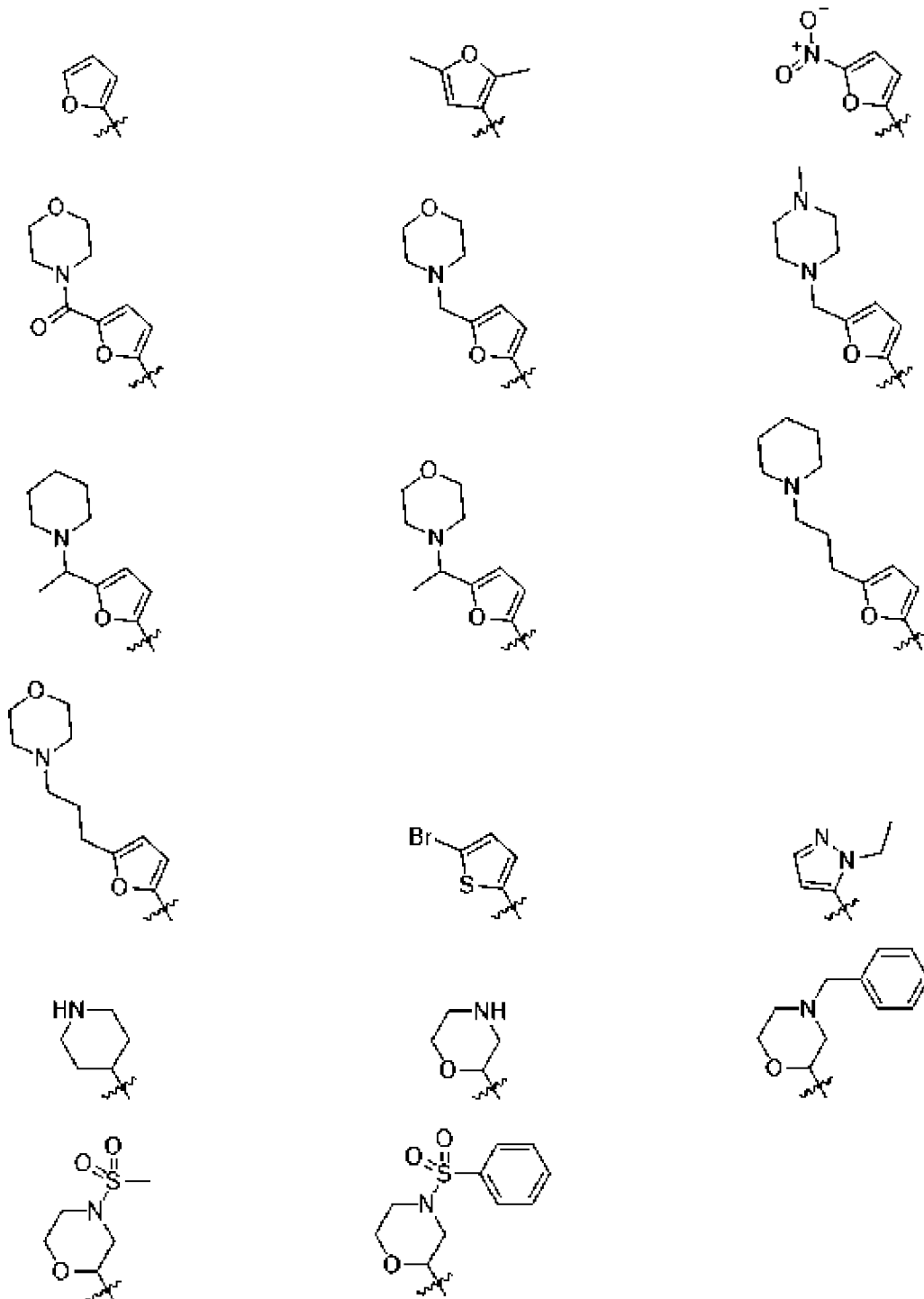
В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, замещенный один, два или три раза $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) или C_1-C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл независимо выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пирролидинонила, тетрагидрофуранила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперидинила и пиперазинила, и при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом.

В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, замещенный один, два или три раза $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) или C_1-C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл независимо выбран из группы, состоящей из

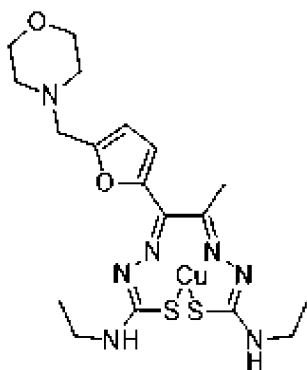
морфолинила, пиперидинила и пиперазинила, и при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом.

В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, замещенный один, два или три раза $C(O)$ -(морфолинил) или C_1-C_6 алкил-(морфолинил).

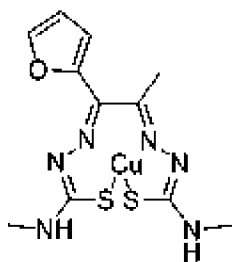
В варианте осуществления R_3 представлен группой, выбранной из следующего:



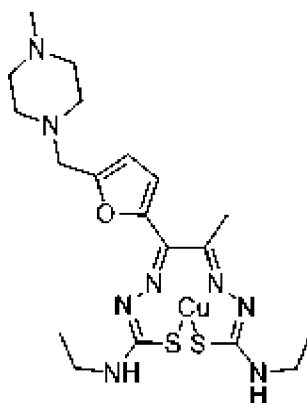
В варианте осуществления соединение формулы (II) характеризуется структурой соединения 24:



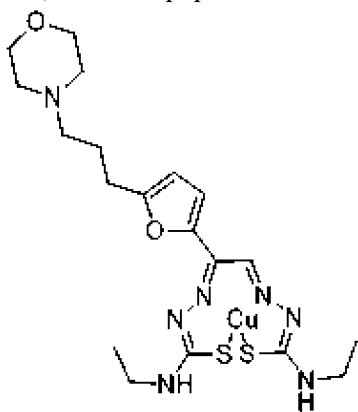
В варианте осуществления соединение формулы (II) характеризуется структурой соединения 25:



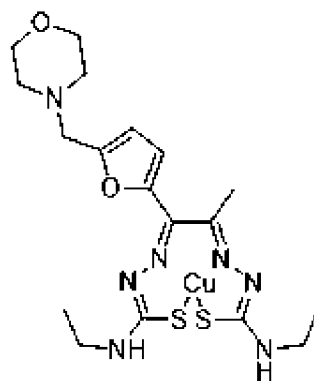
В варианте осуществления соединение формулы (II) характеризуется структурой соединения 37:



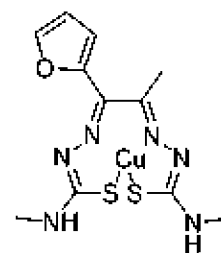
Иллюстративные соединения по формуле (II) включают соединения, описанные ниже, или их фармацевтически приемлемые соли:



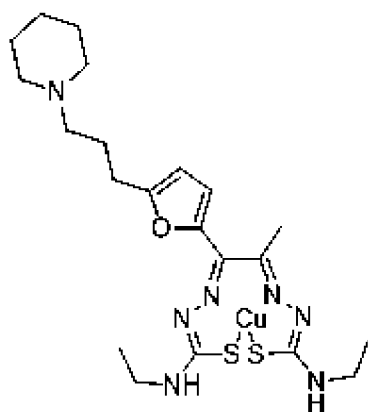
Соединение 23



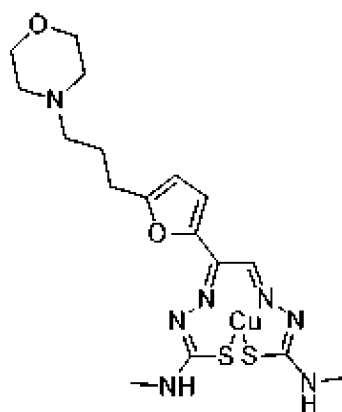
Соединение 24



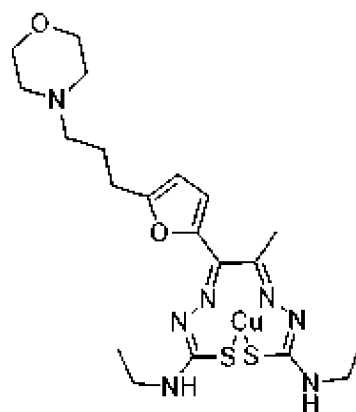
Соединение 25



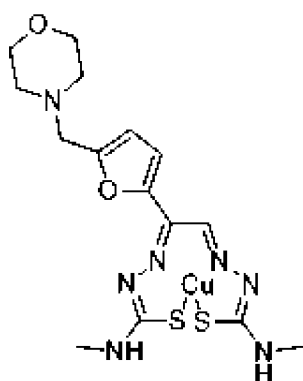
Соединение 26



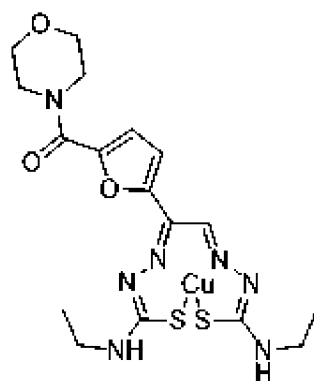
Соединение 27



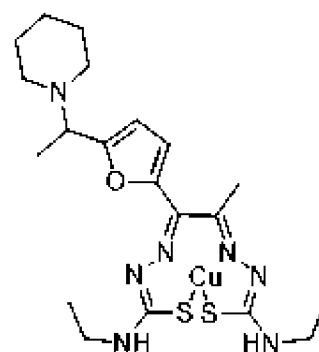
Соединение 28



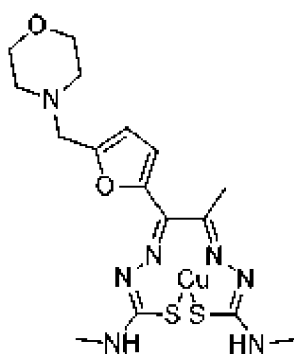
Соединение 29



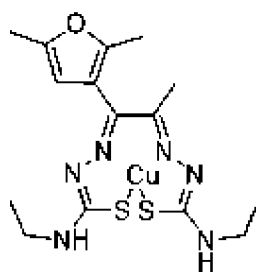
Соединение 30



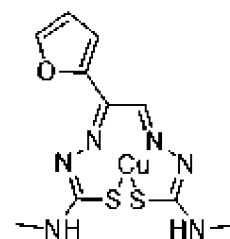
Соединение 31



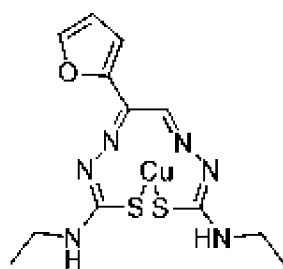
Соединение 32



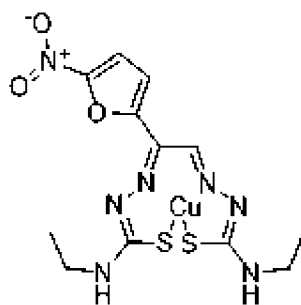
Соединение 33



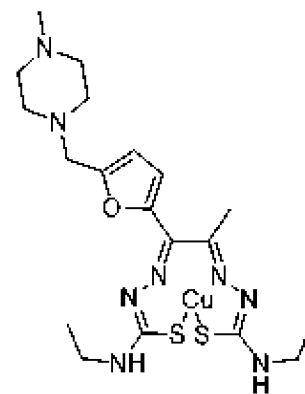
Соединение 34



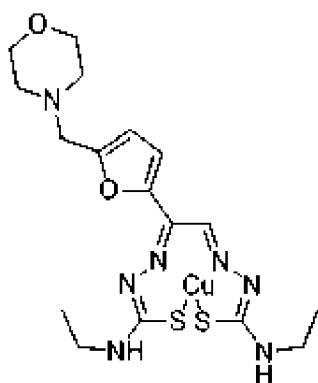
Соединение 35



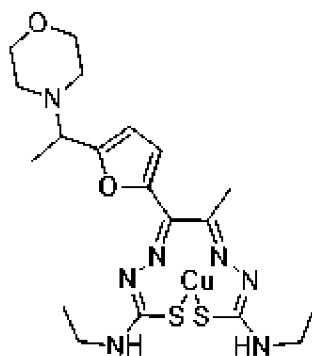
Соединение 36



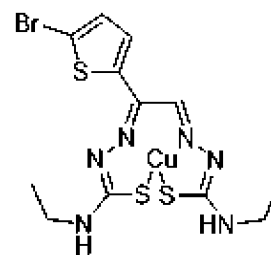
Соединение 37



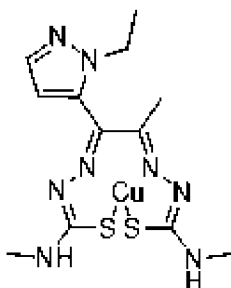
Соединение 38



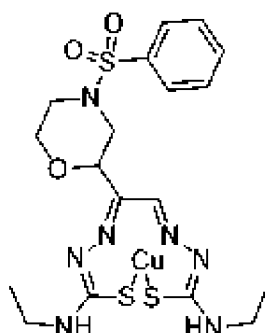
Соединение 39



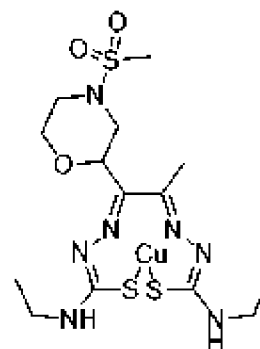
Соединение 40



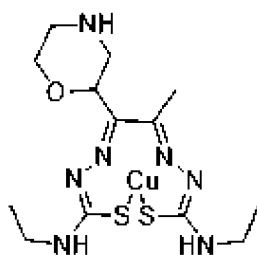
Соединение 41



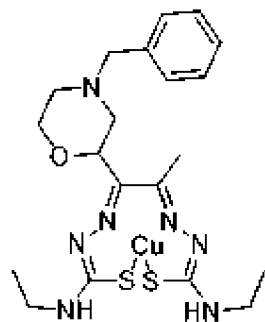
Соединение 42



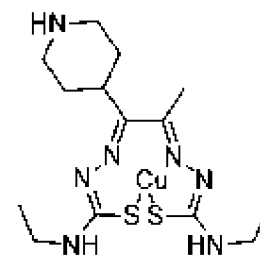
Соединение 43



Соединение 44

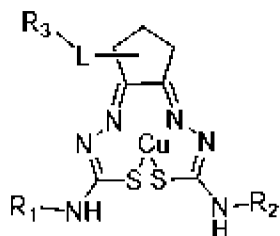


Соединение 45



Соединение 46.

В еще одном аспекте в данном документе представлены соединения по формуле (III):



(III),

или их фармацевтически приемлемые соли, где:

L представляет собой C₁-C₆ алкил или отсутствует

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилем, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным

гетероарилом, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$ или $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$;

R_3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, галоген, гидроксигруппа, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$ или $\text{C}(\text{O})$ - $(4\text{-}8\text{-членный гетероцикл})$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси необязательно замещены один, два или три раза $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилом и где $\text{C}(\text{O})$ - $(4\text{-}8\text{-членный гетероцикл})$ необязательно замещен один, два или три раза $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом.

В варианте осуществления L представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил или отсутствует. В варианте осуществления L представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил. В варианте осуществления L отсутствует.

В варианте осуществления R_1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$ или $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$. В варианте осуществления R_1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$. В варианте осуществления R_1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, необязательно замещенный $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ алкил})_2$. В варианте осуществления R_1 представляет собой метил или этил, где этил необязательно замещен $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

В варианте осуществления R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$ или $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$. В варианте осуществления R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$. В варианте осуществления R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, необязательно замещенный $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ алкил})_2$. В варианте осуществления R_2 представляет собой метил или этил, где этил необязательно замещен $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

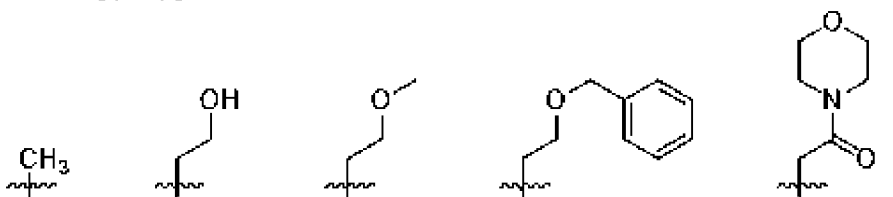
В варианте осуществления R_1 и R_2 идентичны.

В варианте осуществления R_3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, гидроксигруппа или $\text{C}(\text{O})$ - $(4\text{-}8\text{-членный гетероцикл})$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси необязательно замещены один раз $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилом и где $\text{C}(\text{O})$ - $(4\text{-}8\text{-членный гетероцикл})$ необязательно замещен один раз $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом.

В варианте осуществления R_3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси, гидроксигруппа или $\text{C}(\text{O})$ - $(6\text{-членный гетероцикл})$, где $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси необязательно замещены один раз фенилом.

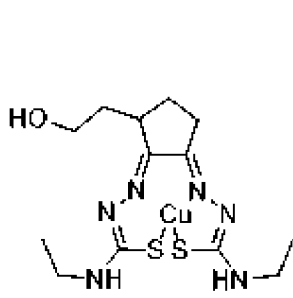
В варианте осуществления R_3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси, гидроксигруппа или $\text{C}(\text{O})$ - (морфолинил) , где $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси необязательно замещены один раз фенилом.

В варианте осуществления группа, представленная $\text{R}_3\text{-L}$, характеризуется одной из следующих структур:

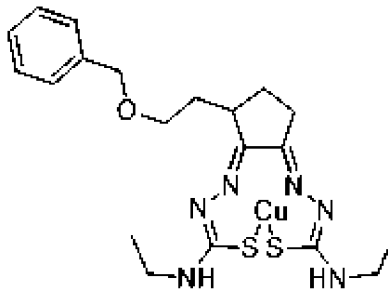


В варианте осуществления L отсутствует и R_3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

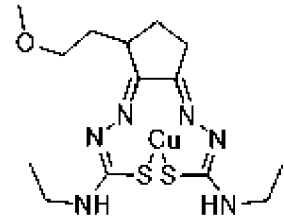
Иллюстративные соединения по формуле (III) включают соединения, описанные ниже, или их фармацевтически приемлемые соли:



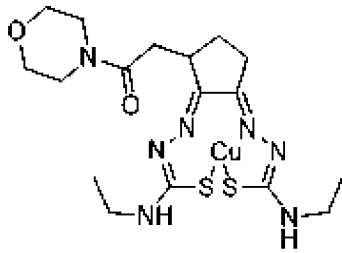
Соединение 47



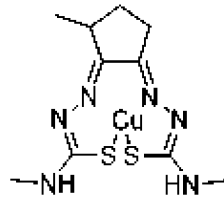
Соединение 48



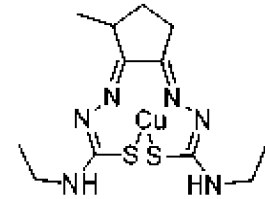
Соединение 49



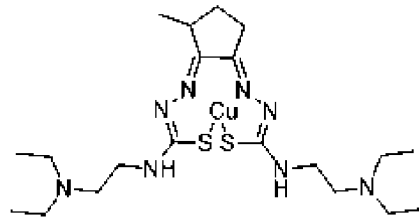
Соединение 50



Соединение 51

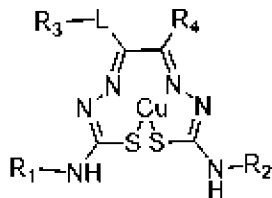


Соединение 52



Соединение 53.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения по формуле (IV):



(IV),

или их фармацевтически приемлемые соли, где:

L представляет собой C₃-C₇ циклоалкил, C₁-C₆ алкил или отсутствует;

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-PPh₃, гидроксид, C₁-C₆ алкокси или O-(C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), где C₆-C₁₀ арил замещен один, два или три раза группой R_{3a} и где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b};

R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-

членный гетероцикл, где 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом; и

R_4 представляет собой водород, C_1-C_3 алкил или C_6-C_{10} арил;

при условии, если L отсутствует, R_3 представляет собой C_6-C_{10} арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a} ; или если L отсутствует, R_3 представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} ; или если L отсутствует, R_3 представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} , и R_4 представляет собой H.

В варианте осуществления L представляет собой C_3-C_7 циклоалкил или C_1-C_6 алкил. В варианте осуществления L представляет собой C_3-C_7 циклоалкил. В варианте осуществления L представляет собой C_1-C_6 алкил. В варианте осуществления L представляет собой C_3-C_5 циклоалкил или C_1-C_3 алкил. В варианте осуществления L представляет собой C_3-C_5 циклоалкил. В варианте осуществления L представляет собой C_1-C_3 алкил.

В варианте осуществления L представляет собой $-CH_2-$. В варианте осуществления L представляет собой $-CH_2CH_2-$. В варианте осуществления L представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$. В варианте осуществления L представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. В варианте осуществления L представляет собой $-CH(CH_3)-$. В варианте осуществления L представляет собой $-CH(CH_2CH_3)-$. В варианте осуществления L представляет собой $-C(CH_3)_2-$.

В варианте осуществления L представляет собой C_3-C_7 циклоалкил или C_3-C_5 циклоалкил, где циклоалкильная группа содержит четвертичный атом углерода, который образует точку присоединения к группе R_3 и к остатку каркаса. Соответственно, в варианте осуществления L представлен одной из следующих групп:



В варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-6} алкил. В варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-3} алкил. В варианте осуществления R_1 представляет собой метил или этил. В варианте осуществления R_1 представляет собой метил. В варианте осуществления R_1 представляет собой этил.

В варианте осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 5-членным гетероарилом. В варианте осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный фурилом. В варианте осуществления R_1 представляет собой CH_2 -фурил.

В варианте осуществления R_2 представляет собой C_{1-6} алкил. В варианте осуществления R_2 представляет собой C_{1-3} алкил. В варианте осуществления R_2

представляет собой метил или этил. В варианте осуществления R_2 представляет собой метил. В варианте осуществления R_2 представляет собой этил.

В варианте осуществления R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 5-членным гетероарилом. В варианте осуществления R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный фурилом. В варианте осуществления R_2 представляет собой CH_2 -фурил.

В варианте осуществления R_1 и R_2 идентичны.

В варианте осуществления R_3 представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{10} циклоалкил или C_1-C_6 алкокси, где C_6-C_{10} арил замещен один, два или три раза группой R_{3a} и где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_3-C_{10} циклоалкил, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил, бензофуранил, бензотиазолил, бензодиоксолил, C_3-C_6 циклоалкил, адамантил, $C(O)NH-(C_1-C_6)$ алкил)- PPh_3 , гидроксид, C_1-C_6 алкокси или $O-(C_1-C_6)$ алкил)- $O-(C_1-C_6)$ алкил), где фенил замещен один, два или три раза группой R_{3a} ; и где пиразолил, пиридинил, бензофуранил, бензотиазолил и бензодиоксолил необязательно замещены один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил, бензофуранил, бензотиазолил, бензодиоксолил или C_1-C_6 алкокси, где пиразолил, пиридинил, бензофуранил, бензотиазолил и бензодиоксолил необязательно замещены один или два раза группой R_{3b} .

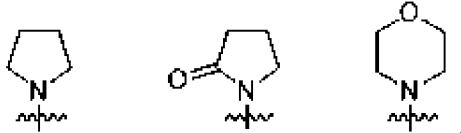
В варианте осуществления R_3 представляет собой пиридинил, бензофуранил или бензодиоксолил, где пиридинил, бензофуранил и бензодиоксолил необязательно замещены один или два раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой бензофуранил или бензодиоксолил, где бензофуранил и бензодиоксолил необязательно замещены один или два раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой 4-8-членный гетероцикл, необязательно дополнительно замещенный один, два или три раза C_1-C_3 алкилом. В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой 4-8-членный гетероцикл, необязательно дополнительно замещенный один раз метилом.

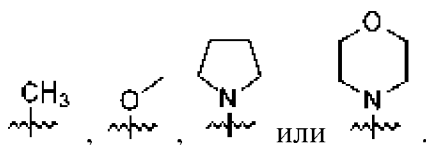
В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом. В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой пирролидинил, пирролидинонил,

тетрагидрофуранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно дополнительно замещен один раз метилом. В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой пирролидинил, пирролидинонил или морфолинил. В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представлен группой, выбранной из следующего:



В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1 - C_3 алкилом. В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_3 алкокси или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один раз метилом.

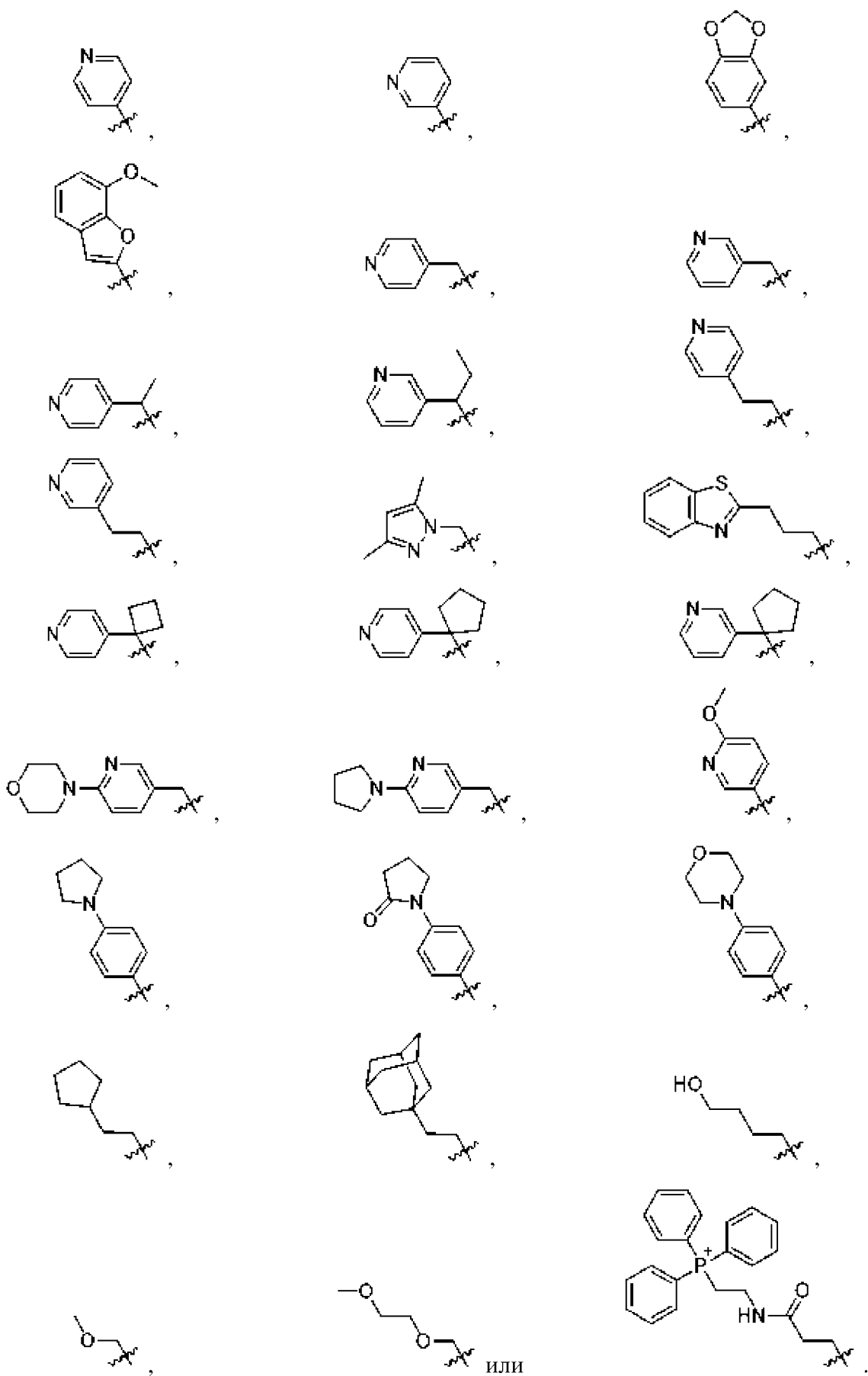
В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси или гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пирролидинонила, тетрагидрофуранила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперидинила и пиперазинила, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1 - C_3 алкилом. В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси или гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пирролидинонила, тетрагидрофуранила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперидинила и пиперазинила, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один раз метилом. В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой метил, метокси или гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила и морфолинила. В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представлен группой, выбранной из:



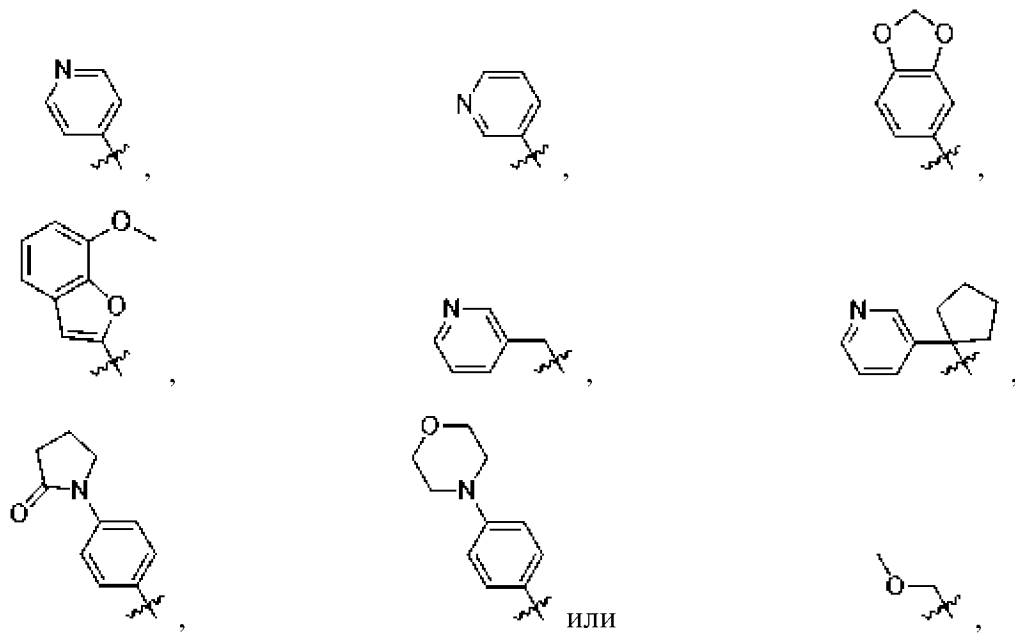
В варианте осуществления R_4 представляет собой водород, C_1 - C_3 алкил или фенил. В варианте осуществления R_4 представляет собой водород, метил или фенил. В варианте осуществления R_4 представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил. В варианте осуществления R_4 представляет собой водород или метил. В варианте осуществления R_4 представляет собой водород. В варианте осуществления R_4 представляет собой метил. В варианте осуществления R_4 представляет собой фенил.

В варианте осуществления L представляет собой C_1 - C_6 алкил и R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкокси.

В варианте осуществления группа, представленная R_3 - L , представлена одним из следующего:



В варианте осуществления группа, представленная R_3-L , представлена одним из следующего:



В варианте осуществления R_3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный один, два или три раза C_1 - C_3 алкокси или 4-8-членным гетероциклом, где 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен один раз C_1 - C_3 алкилом.

В варианте осуществления, если L отсутствует, R_3 представляет собой C_6 - C_{10} арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a} ; или если L отсутствует, R_3 представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} . В другом варианте осуществления, если L отсутствует, R_3 представляет собой C_6 - C_{10} арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a} ; или если L отсутствует, R_3 представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} и R_4 представляет собой H .

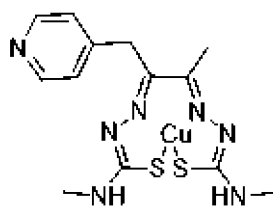
В варианте осуществления, если L отсутствует, R_3 представляет собой пиридинил, замещенный один, два или три раза C_1 - C_3 алкокси.

В варианте осуществления, если L отсутствует, R_3 представляет собой фенил, замещенный 4-8-членным гетероциклом.

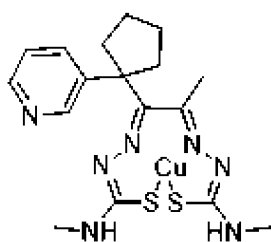
В варианте осуществления, если L отсутствует, R_3 представляет собой C_6 - C_{10} арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a} ; или если L отсутствует, R_3 представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления L представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил или C_1 - C_3 алкил; R_3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный один, два или три раза 4-8-членным гетероциклом; и R_4 представляет собой метил.

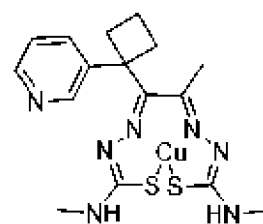
Иллюстративные соединения по формуле (IV) включают следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли:



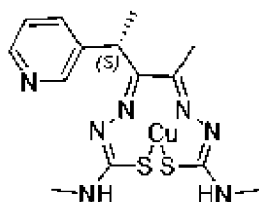
Соединение 1



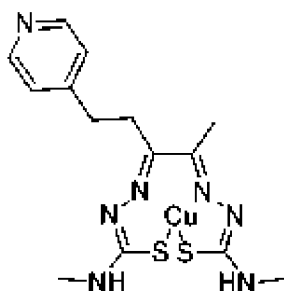
Соединение 2



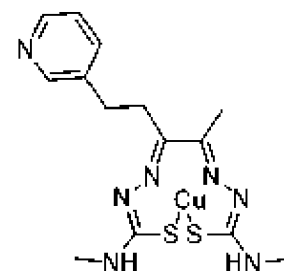
Соединение 3



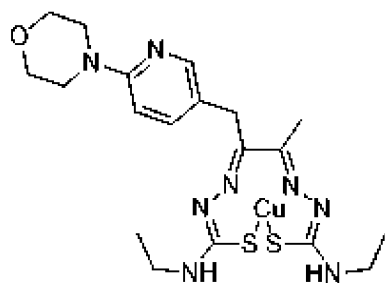
Соединение 4



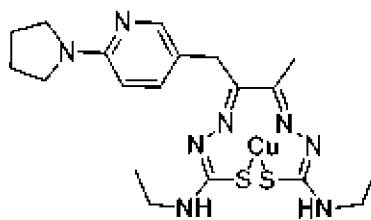
Соединение 5



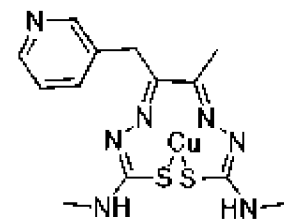
Соединение 6



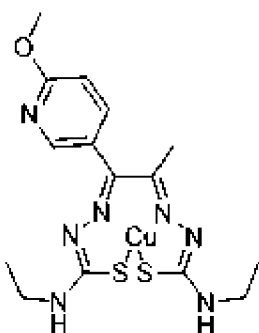
Соединение 7



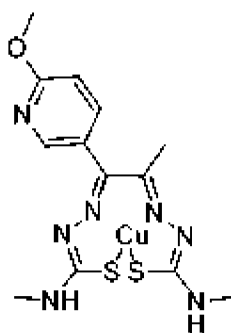
Соединение 8



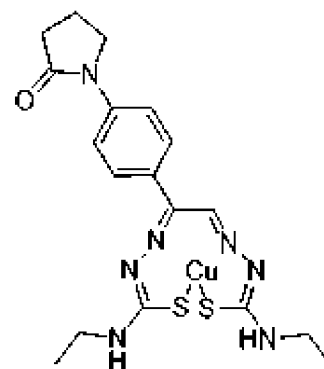
Соединение 9



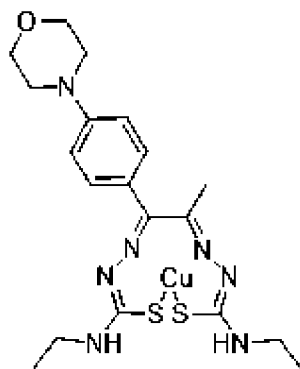
Соединение 10



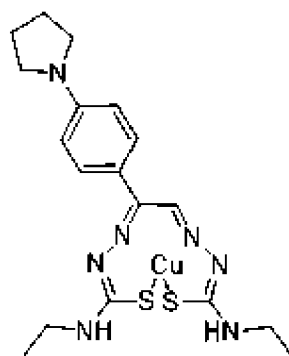
Соединение 11



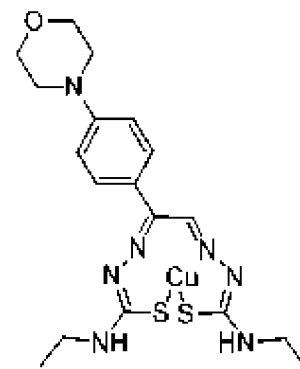
Соединение 12



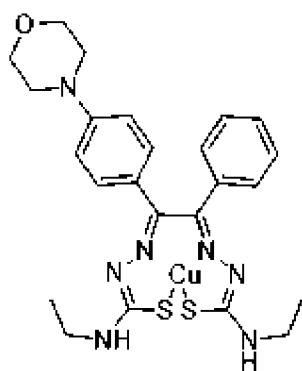
Соединение 13



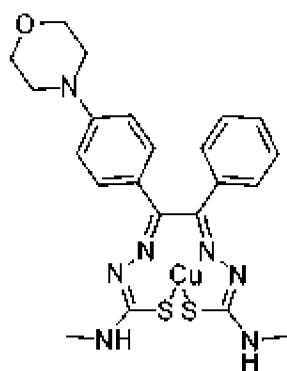
Соединение 14



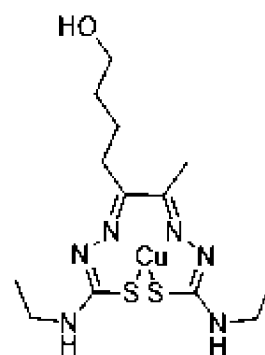
Соединение 15



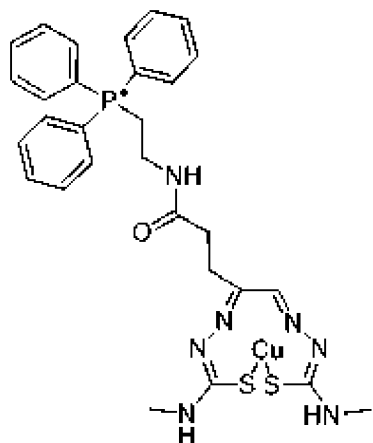
Соединение 16



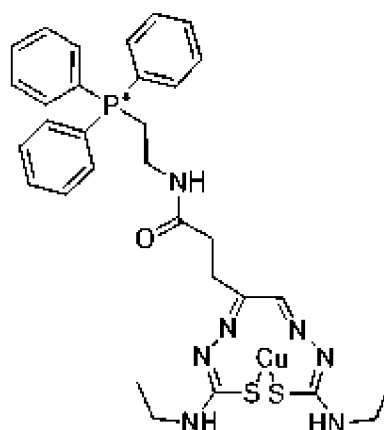
Соединение 17



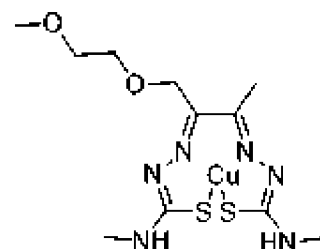
Соединение 18



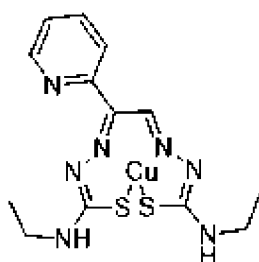
Соединение 19



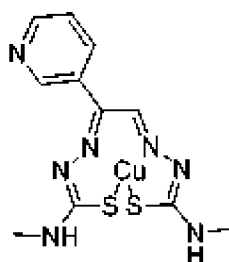
Соединение 21



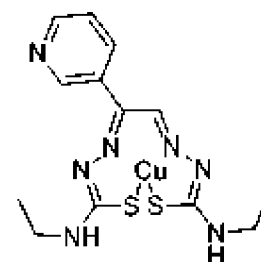
Соединение 22



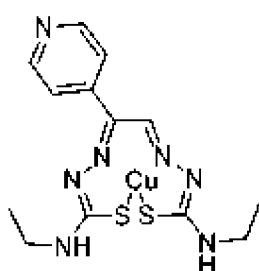
Соединение 57



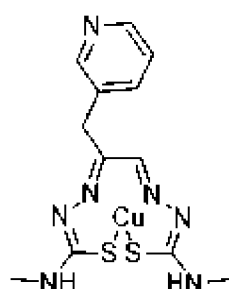
Соединение 59



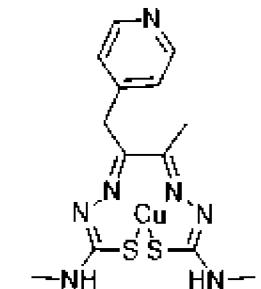
Соединение 60



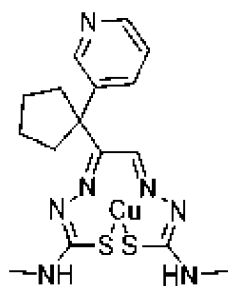
Соединение 61



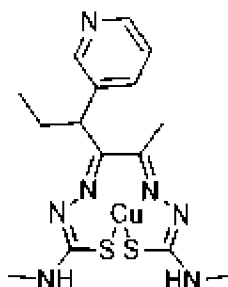
Соединение 66



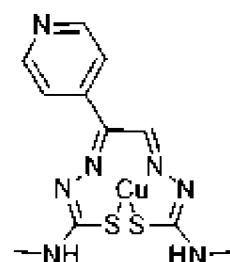
Соединение 67



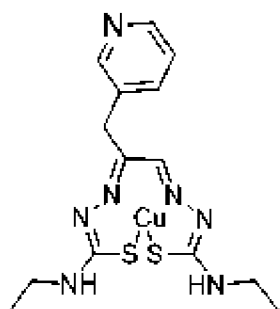
Соединение 68



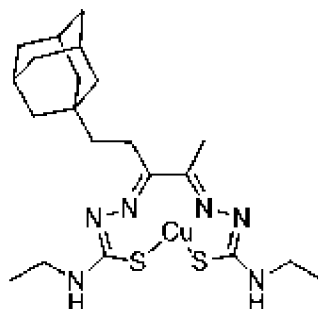
Соединение 69



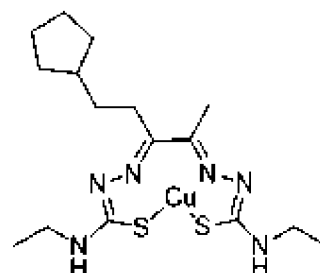
Соединение 70



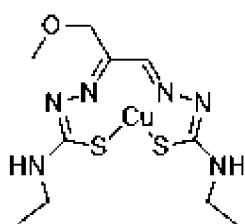
Соединение 71



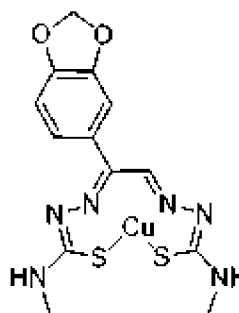
Соединение 72



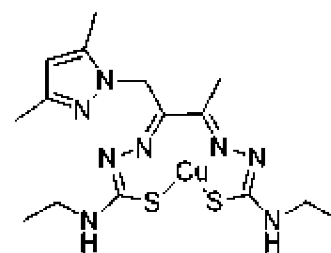
Соединение 73



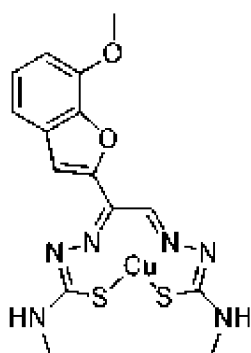
Соединение 74



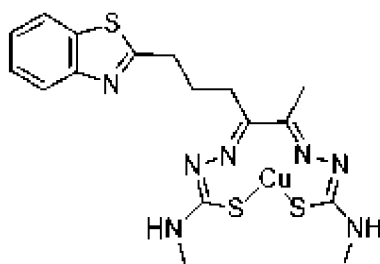
Соединение 75



Соединение 76

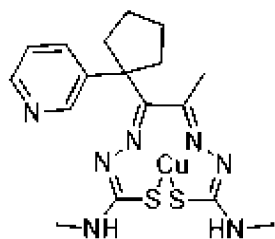


Соединение 77

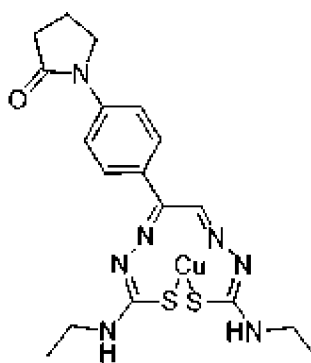


Соединение 78

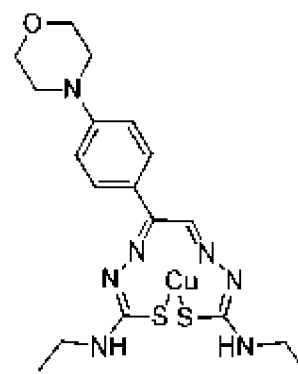
В варианте осуществления соединение формулы (IV) является одним из следующих соединений или его фармацевтически приемлемой солью:



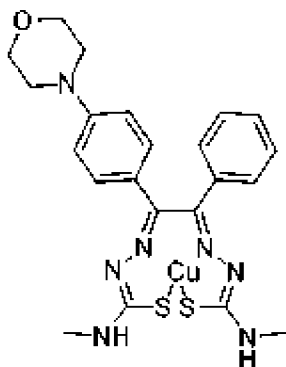
Соединение 2



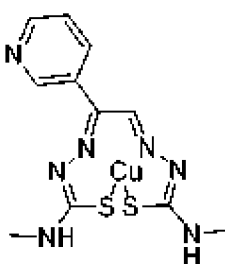
Соединение 12



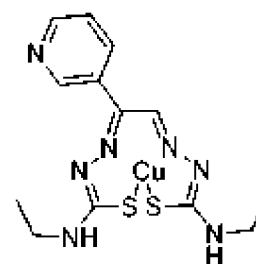
Соединение 15



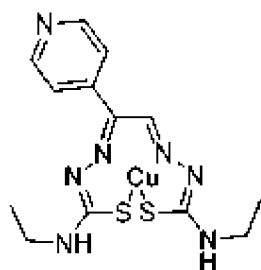
Соединение 17



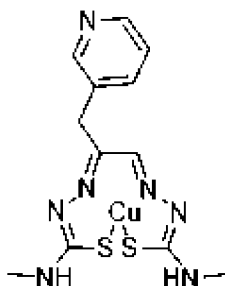
Соединение 59



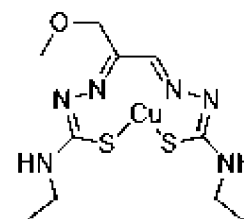
Соединение 60



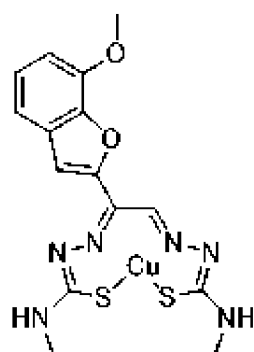
Соединение 61



Соединение 66

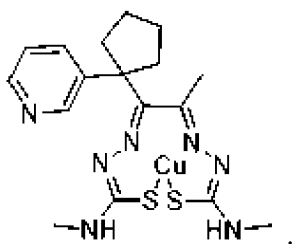


Соединение 74

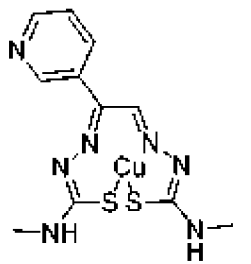


Соединение 77

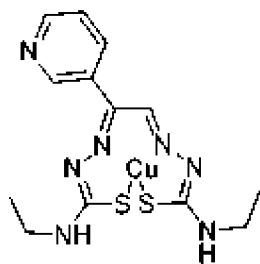
В варианте осуществления соединение формулы (IV) характеризуется структурой соединения 2:



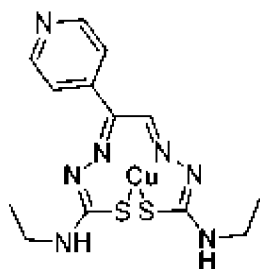
В варианте осуществления соединение формулы (IV) характеризуется структурой соединения 59:



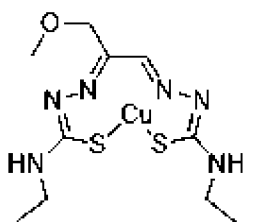
В варианте осуществления соединение формулы (IV) характеризуется структурой соединения 60:



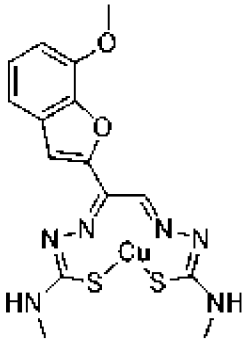
В варианте осуществления соединение формулы (IV) характеризуется структурой соединения 61:



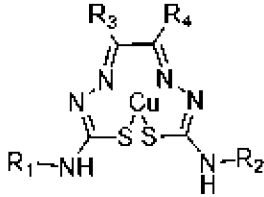
В варианте осуществления соединение формулы (IV) характеризуется структурой соединения 74:



В варианте осуществления соединение формулы (IV) характеризуется структурой соединения 74:



В другом аспекте в данном документе представлены соединения по формуле (V):



(V),

или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) или $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) или $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

R_3 представляет собой 4-8-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, где 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3a} , и где 5-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} ;

R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил-(5-10-членный гетероарил), $S(O)_2H$, $S(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил), $S(O)_2$ -(C_3 - C_7 циклоалкил) или $S(O)_2$ -(C_6 - C_{10} арил); при этом каждый гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_6 алкилом или C_6 - C_{10} арилом; и где каждый C_6 - C_{10} арил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_6 алкилом;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$, (C_1 - C_6 алкил)- O -(C_1 - C_6 алкил), галоген, нитро, циано, C_6 - C_{10} арил, $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл), C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил-(5-10-членный гетероарил) или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, C_6 - C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном;

R_4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и

R_5 независимо в каждом случае представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_3 алкил-(C_6 - C_{10} арил).

В варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-6} алкил. В варианте осуществления R_1 представляет собой C_{1-3} алкил. В варианте осуществления R_1 представляет собой метил или этил. В варианте осуществления R_1 представляет собой

метил. В варианте осуществления R_1 представляет собой этил.

В варианте осуществления R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-членным гетероарилом. В варианте осуществления R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный фурилом. В варианте осуществления R_1 представляет собой CH_2 -фурил.

В варианте осуществления R_2 представляет собой C_{1-6} алкил. В варианте осуществления R_2 представляет собой C_{1-3} алкил. В варианте осуществления R_2 представляет собой метил или этил. В варианте осуществления R_2 представляет собой метил. В варианте осуществления R_2 представляет собой этил.

В варианте осуществления R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-членным гетероарилом. В варианте осуществления R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный фурилом. В варианте осуществления R_2 представляет собой CH_2 -фурил.

В варианте осуществления R_1 и R_2 идентичны.

В варианте осуществления R_3 представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, где 5-6-членный гетероцикл необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3a} и где 5-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперидинил, фурил, тиофенил, пирролил, оксазолил, пиразолил или имидазолил, где тетрагидрофуранил, морфолинил и пиперидинил необязательно замещены один, два или три раза группой R_{3a} и где фурил, тиофенил, пирролил, оксазолил, пиразолил и имидазолил необязательно замещены один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, тиофенил, оксазолил, пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, тиофенил, оксазолил, пиразолил или имидазолил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой тиофенил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой тиофенил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой оксазолил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой оксазолил замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой пиразолил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

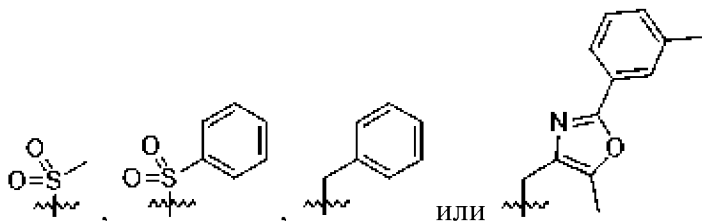
В варианте осуществления R_3 представляет собой имидазолил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой имидазолил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления R_3 представляет собой тетрагидрофуранил, морфолинил или пиперидинил, каждый из которых необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3a} .

В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил-(5-10-членный гетероарил), $S(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил) или $S(O)_2$ -(C_6 - C_{10} арил), при этом каждый гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_6 алкилом или C_6 - C_{10} арилом; и при этом каждый C_6 - C_{10} арил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_6 алкилом.

В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-(фенил), C_1 - C_6 алкил-(5-6-членный гетероарил), $S(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил) или $S(O)_2$ -(фенил), при этом каждый гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом или фенилом; и при этом каждый фенил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом.

В варианте осуществления R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой:



В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$, (C_1 - C_6 алкил)- O -(C_1 - C_6 алкил), галоген, нитро, C_6 - C_{10} арил, $S(O)$ -(4-8-членный гетероцикл), C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил-(5-10-членный гетероарил) или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, C_6 - C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном.

В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$, галоген, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл) или C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл и C_6 - C_{10} арил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном.

В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_3 алкил- $N(R_5)_2$, галоген, фенил, C_1 - C_3 алкил-(5-6-членный гетероцикл) или C_1 - C_6 алкилфенил, при этом каждый 5-6-членный гетероцикл и фенил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом или галогеном.

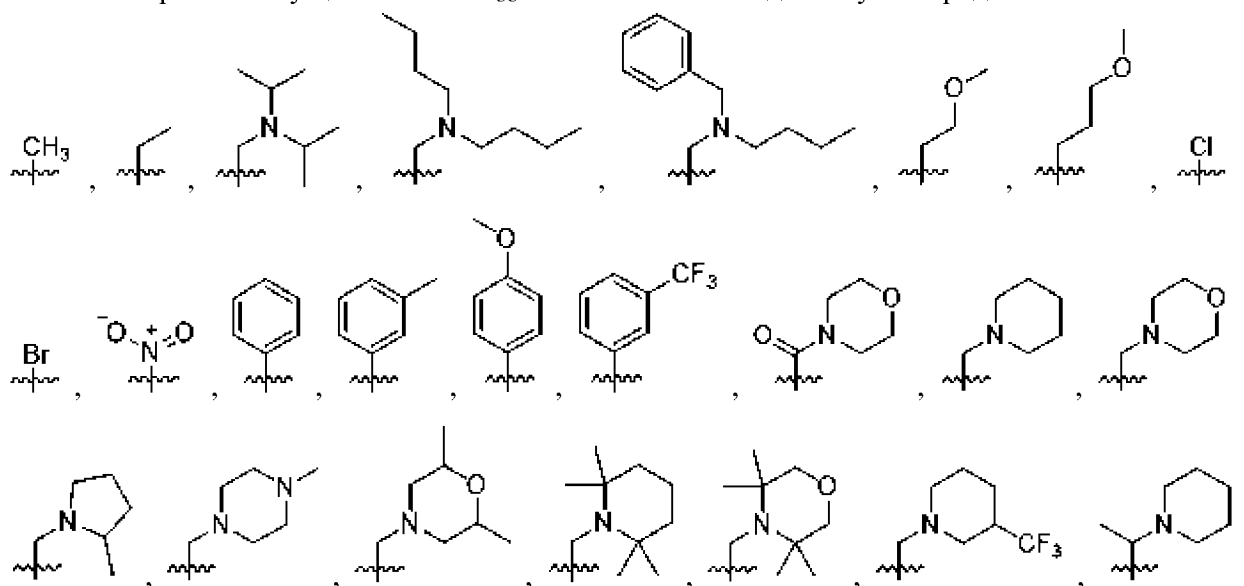
В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 -

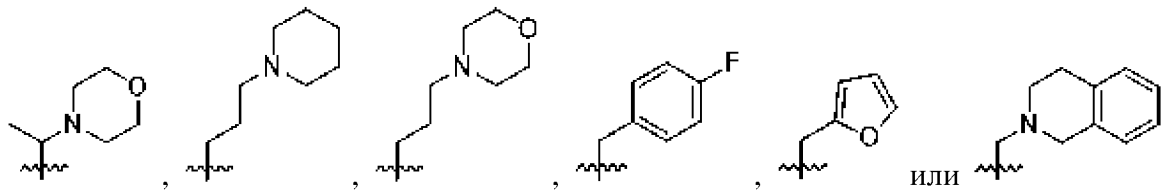
C₆ алкил, C₁-C₆ алкил-N(R₅)₂, (C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), галоген, нитро, C₆-C₁₀ арил, C(O)-(4-8-членный гетероцикл), C₁-C₆ алкил-(C₆-C₁₀ арил), C₁-C₆ алкил-(5-10-членный гетероарил) или C₁-C₆ алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, C₆-C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -CH₂F, CHF₂, -CF₃, -F или -Cl.

В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкил-N(R₅)₂, (C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), галоген, нитро, фенил, C(O)-(4-8-членный гетероцикл), C₁-C₆ алкилфенил, C₁-C₆ алкил-(5-10-членный гетероарил) или C₁-C₆ алкил-(4-8-членный гетероцикл); при этом каждый 4-8-членный гетероцикл независимо выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пирролидинонила, тетрагидрофуранила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперидинила и пиперазинила; при этом каждый 5-10-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из фурила и тетрагидроизохинолинила; и при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -CH₂F, CHF₂, -CF₃, -F или -Cl.

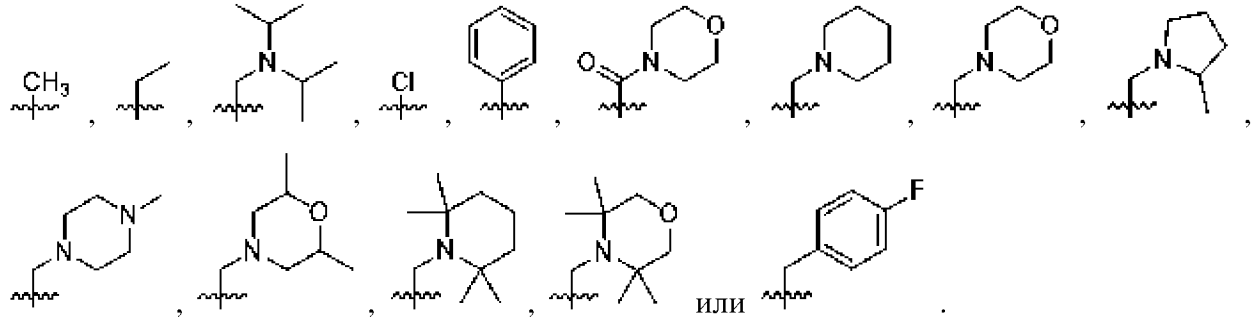
В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкил-N(R₅)₂, (C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), галоген, нитро, фенил, C(O)-(4-8-членный гетероцикл), C₁-C₆ алкилфенил, C₁-C₆ алкил-(5-10-членный гетероарил) или C₁-C₆ алкил-(4-8-членный гетероцикл); при этом каждый 4-8-членный гетероцикл независимо выбран из группы, состоящей из пирролидинила, морфолинила, пиперидинила и пиперазинила; при этом каждый 5-10-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из фурила и тетрагидроизохинолинила; и при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза -CH₃, -OCH₃, -CF₃ или -F.

В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой:

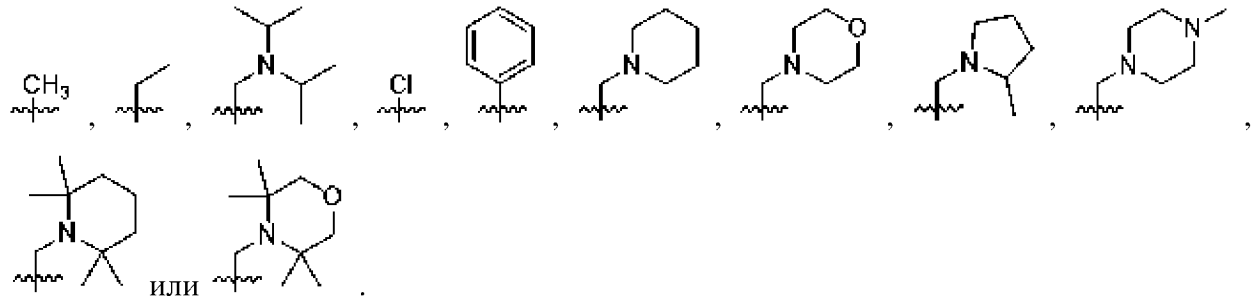




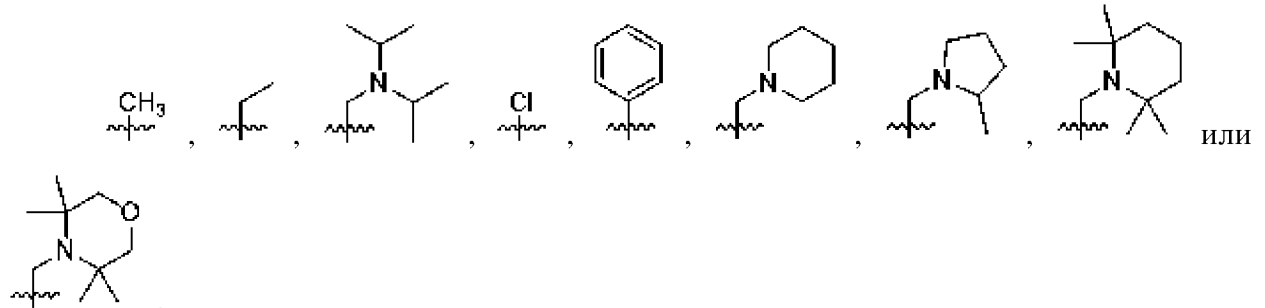
В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой:



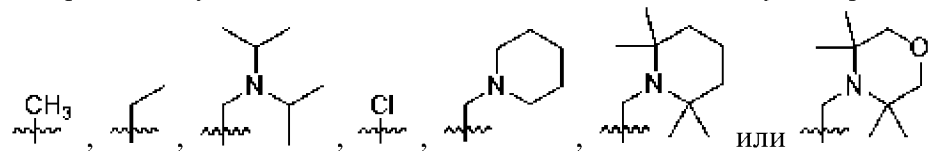
В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой:



В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой:



В варианте осуществления R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой:



В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, необязательно замещенный один, два или три раза C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$, $(C_1$ - C_6 алкил)- O -(C_1 - C_6 алкил), галогеном, нитро, циано, C_6 - C_{10} арилом, $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл), C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил-(5-10-членный гетероарил) или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, C_6 - C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3

галогеналкилом или галогеном.

В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, необязательно замещенный один, два или три раза C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкил- $N(R_5)_2$, галогеном, $S(O)$ - (4-8-членный гетероцикл) или C_1-C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1-C_3 алкилом, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкилом или галогеном.

В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, необязательно замещенный один, два или три раза C_1-C_6 алкил- $N(R_5)_2$ или C_1-C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1-C_3 алкилом, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкилом или галогеном.

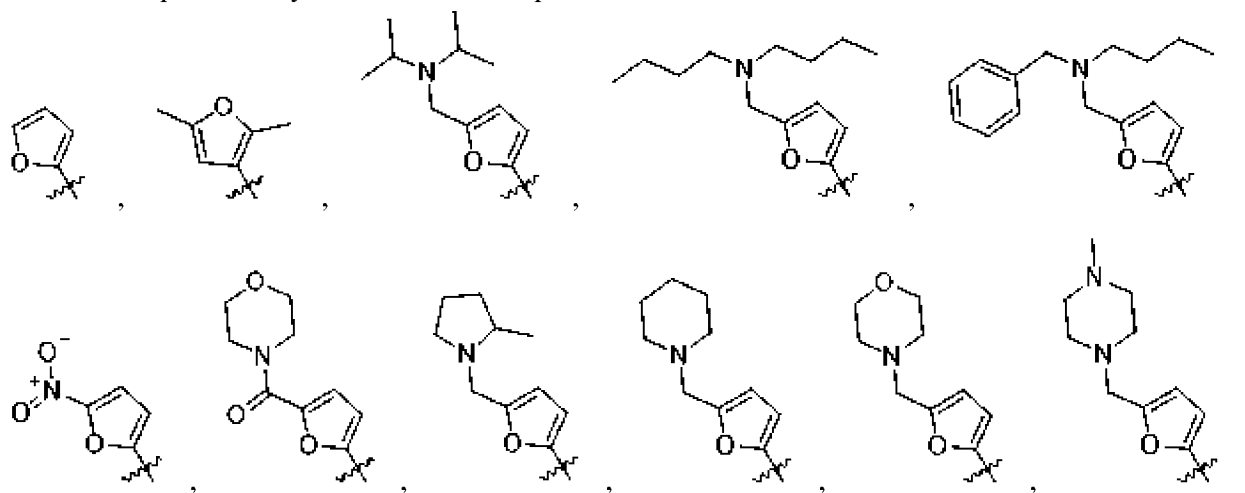
В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, необязательно замещенный один раз C_1-C_3 алкил- $N(C_1-C_4$ алкил) $_2$ или C_1-C_3 алкил-(5-6-членный гетероцикл), где 5-6-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1-C_3 алкилом.

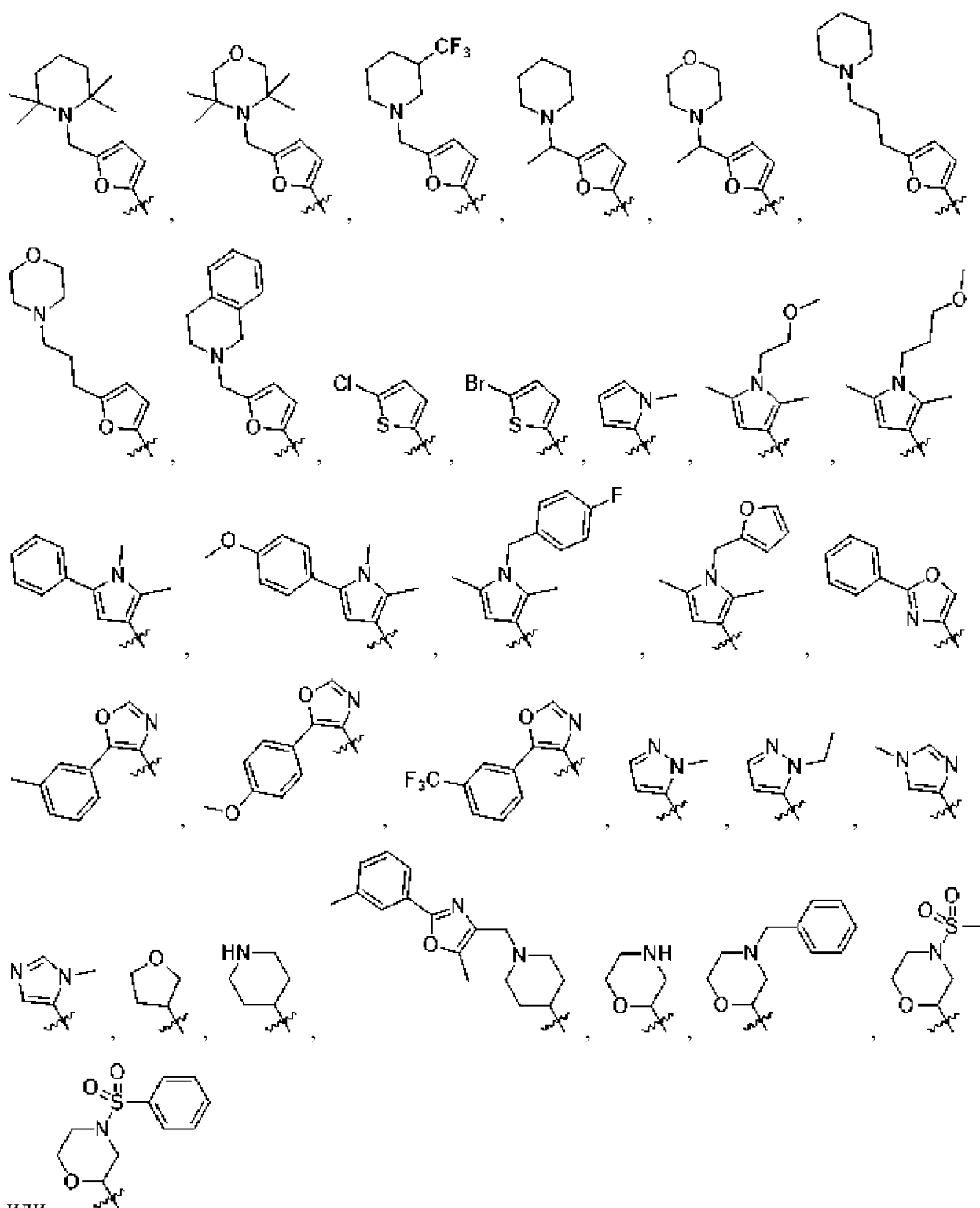
В варианте осуществления R_3 представляет собой фурил, замещенный один раз C_1-C_3 алкил- $N(C_1-C_4$ алкил) $_2$ или C_1-C_3 алкил-(5-6-членный гетероцикл), где 5-6-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1-C_3 алкилом.

В варианте осуществления R_3 представляет собой тиофенил, оксазолил, пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный один, два или три раза C_1-C_6 алкилом, галогеном, C_6-C_{10} арилом или C_1-C_6 алкил-(C_6-C_{10} арил), при этом каждый C_6-C_{10} арил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1-C_3 алкилом, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкилом или галогеном.

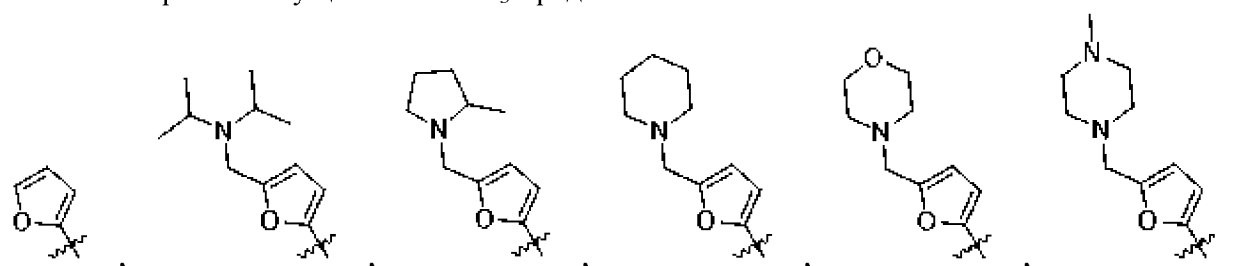
В варианте осуществления R_3 представляет собой тиофенил, оксазолил, пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный один, два или три раза метилом, этилом, галогеном, фенилом или C_1-C_3 алкилфенилом, при этом каждый фенил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1-C_3 алкилом или галогеном.

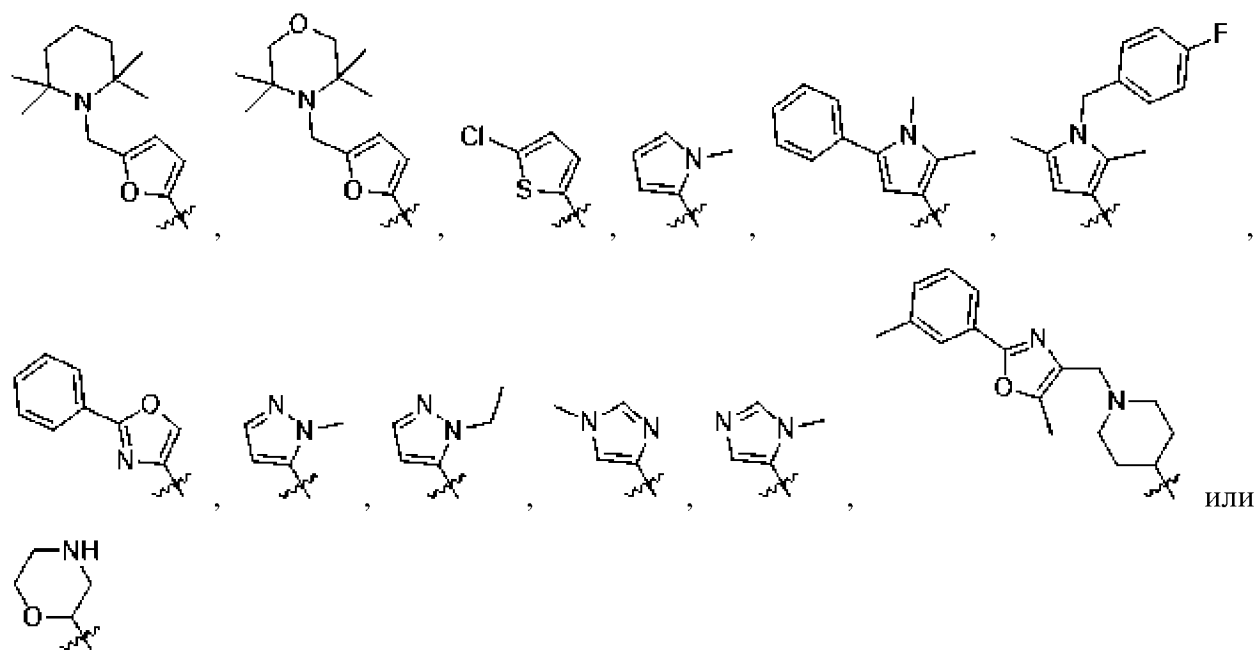
В варианте осуществления R_3 представляет собой:



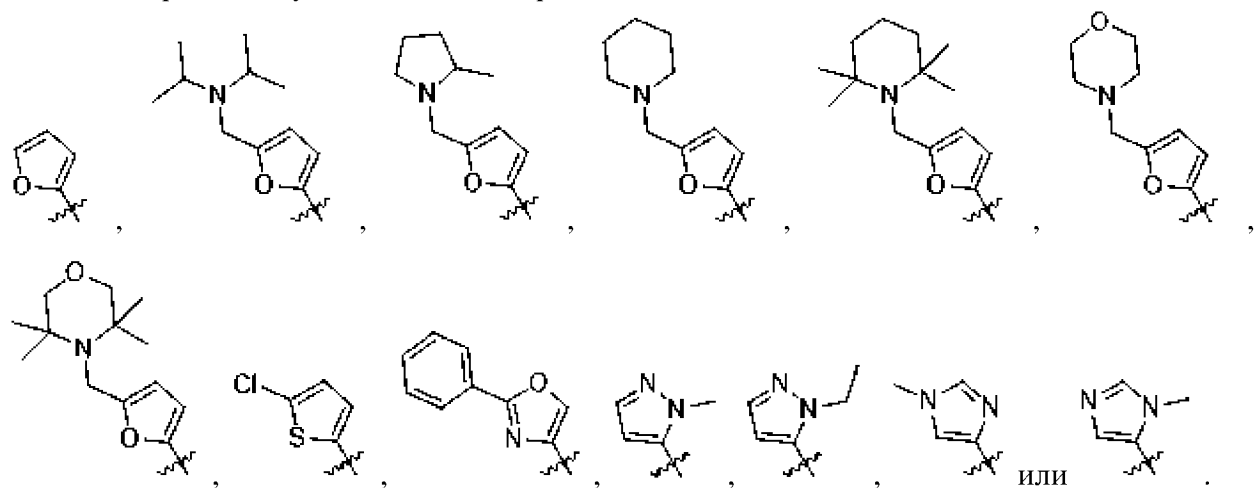


В варианте осуществления R₃ представляет собой:

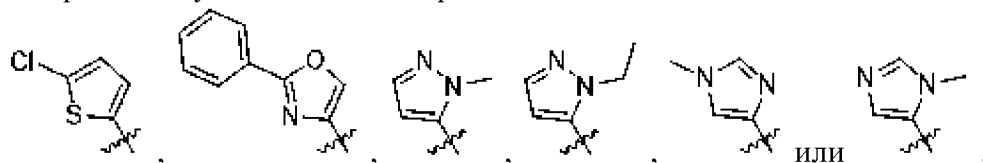




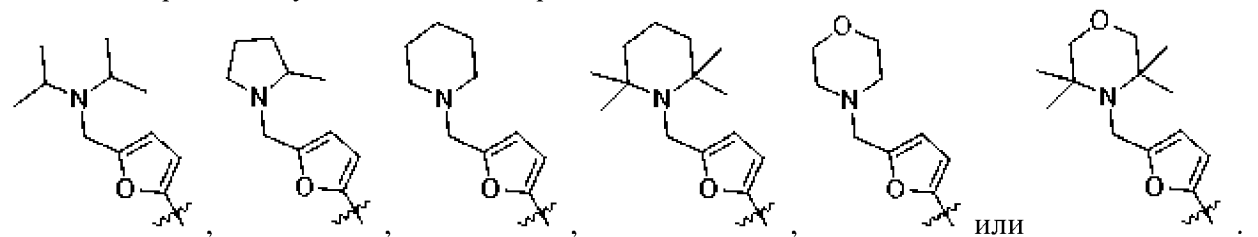
В варианте осуществления R₃ представляет собой:



В варианте осуществления R₃ представляет собой:



В варианте осуществления R₃ представляет собой:



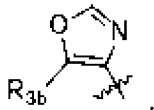
В варианте осуществления R₄ представляет собой водород или метил. В варианте осуществления R₄ представляет собой водород. В варианте осуществления R₄ представляет собой метил.

В варианте осуществления R_5 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_3 алкил- $(C_6-C_{10}$ арил). В другом варианте осуществления R_5 представляет собой C_1-C_4 алкил или C_1-C_3 алкилфенил. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой C_1-C_4 алкил или бензил.

В варианте осуществления, если R_1 не представляет собой метил, R_2 не представляет собой метил и R_4 не представляет собой водород, тогда R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкил- $N(R_5)_2$, $(C_1-C_6$ алкил)- O - $(C_1-C_6$ алкил), галоген, нитро, циано, C_6-C_{10} арил, $C(O)$ - $(4-8$ -членный гетероцикл), C_1-C_6 алкил- $(C_6-C_{10}$ арил), C_1-C_6 алкил- $(5-10$ -членный гетероарил) или C_1-C_6 алкил- $(4-8$ -членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, C_6-C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены один или два раза C_1-C_3 алкилом, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкилом или галогеном.

В варианте осуществления, если R_4 не представляет собой водород, тогда R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкил- $N(R_5)_2$, $(C_1-C_6$ алкил)- O - $(C_1-C_6$ алкил), галоген, нитро, циано, C_6-C_{10} арил, $C(O)$ - $(4-8$ -членный гетероцикл), C_1-C_6 алкил- $(C_6-C_{10}$ арил), C_1-C_6 алкил- $(5-10$ -членный гетероарил) или C_1-C_6 алкил- $(4-8$ -членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, C_6-C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены один или два раза C_1-C_3 алкилом, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкилом или галогеном.

В варианте осуществления, если R_3 представляет собой оксазолил, R_3 не характеризуется следующей структурой:



В конкретном варианте осуществления соединения по формуле (V) или его фармацевтически приемлемой соли:

R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил;

R_2 представляет собой C_1-C_3 алкил;

R_3 представляет собой 5-членный гетероарил, который необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} ;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкил- $N(R_5)_2$, $(C_1-C_6$ алкил)- O - $(C_1-C_6$ алкил), галоген, C_6-C_{10} арил, $C(O)$ - $(4-8$ -членный гетероцикл), C_1-C_6 алкил- $(C_6-C_{10}$ арил), C_1-C_6 алкил- $(5-10$ -членный гетероарил) или C_1-C_6 алкил- $(4-8$ -членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, C_6-C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1-C_3 алкилом, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкилом или галогеном;

R_4 представляет собой водород или метил; и

R_5 независимо в каждом случае представляет собой C_1-C_4 алкил или бензил.

В другом варианте осуществления соединения по формуле (V) или его

фармацевтически приемлемой соли:

R_1 представляет собой C_1 - C_3 алкил;

R_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил;

R_3 представляет собой фурил, который необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} ;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$ или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном;

R_4 представляет собой водород или метил; и

R_5 независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_4 алкил или бензил.

В другом варианте осуществления соединения по формуле (V) или его фармацевтически приемлемой соли:

R_1 представляет собой C_1 - C_3 алкил;

R_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил;

R_3 представляет собой фурил, который необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} ;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$ или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном;

R_4 представляет собой водород или метил; и

R_5 независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_4 алкил или бензил;

при условии, если R_1 представляет собой C_2 - C_3 алкил, R_2 представляет собой C_2 - C_3 алкил и R_4 представляет собой метил, тогда R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$ или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один или два раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном.

В другом варианте осуществления соединения по формуле (V) или его фармацевтически приемлемой соли:

R_1 представляет собой C_1 - C_3 алкил;

R_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил;

R_3 представляет собой фурил, который необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} ;

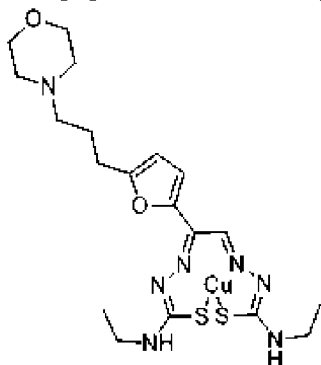
R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$ или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном;

R_4 представляет собой водород или метил; и

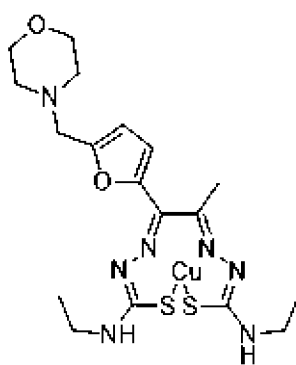
R_5 независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_4 алкил или бензил;

при условии, если R_4 представляет собой метил, тогда R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1-C_6 алкил- $N(R_5)_2$ или C_1-C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один или два раза C_1-C_3 алкилом, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкилом или галогеном.

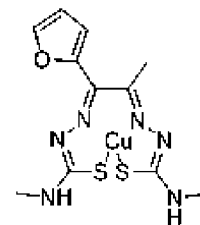
Иллюстративные соединения по формуле (V) включают следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли:



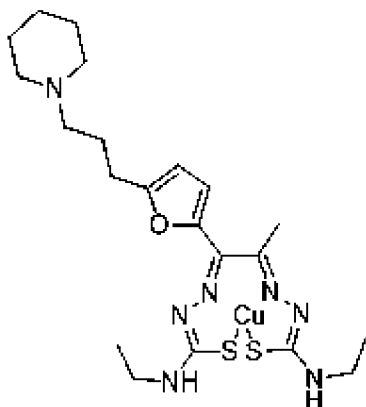
Соединение 23



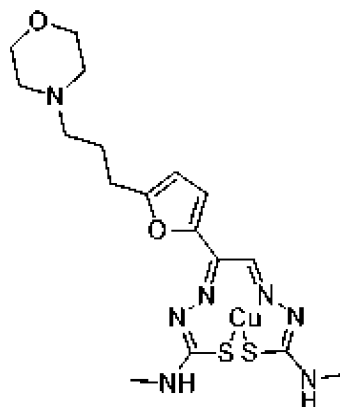
Соединение 24



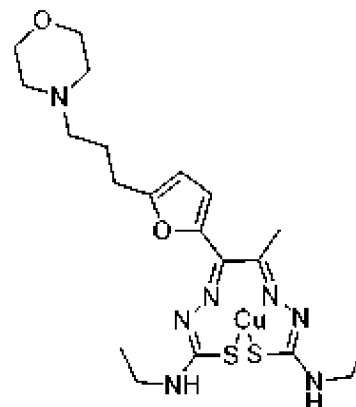
Соединение 25



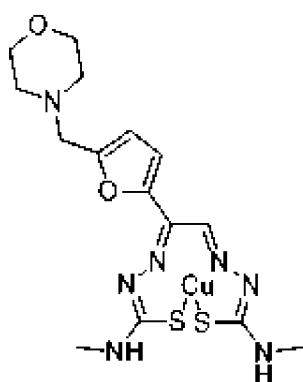
Соединение 26



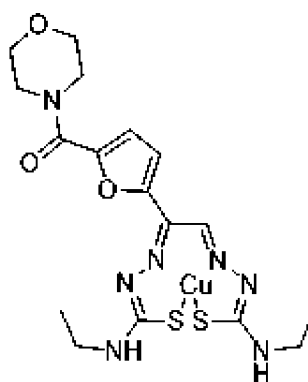
Соединение 27



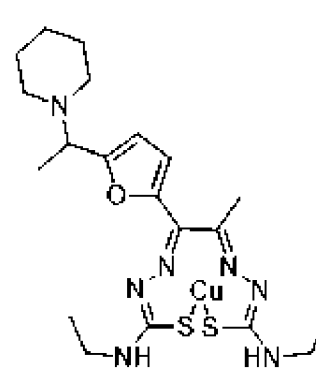
Соединение 28



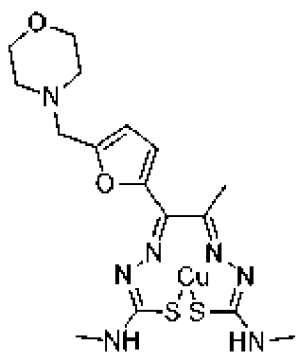
Соединение 29



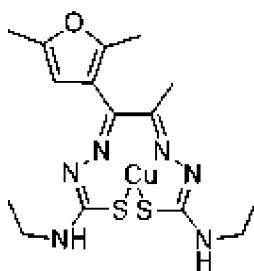
Соединение 30



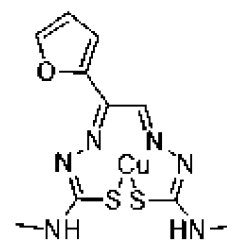
Соединение 31



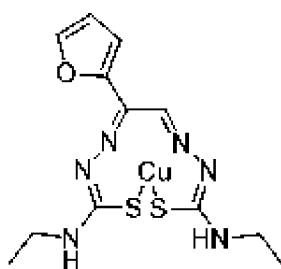
Соединение 32



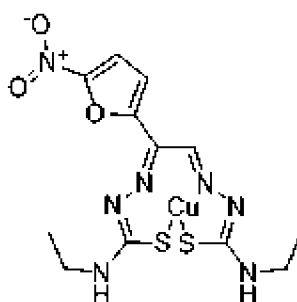
Соединение 33



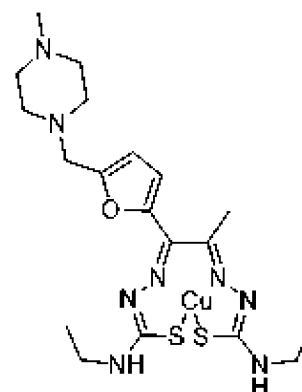
Соединение 34



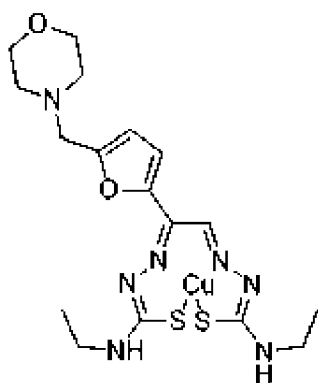
Соединение 35



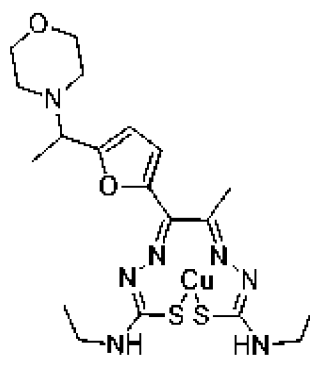
Соединение 36



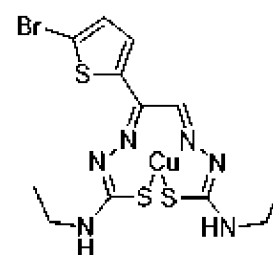
Соединение 37



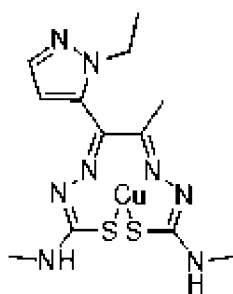
Соединение 38



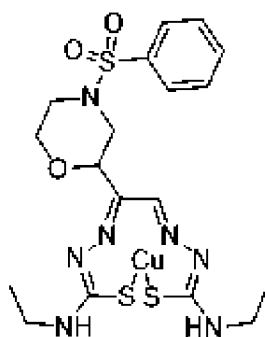
Соединение 39



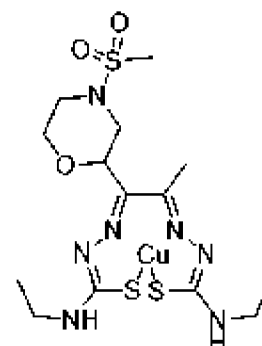
Соединение 40



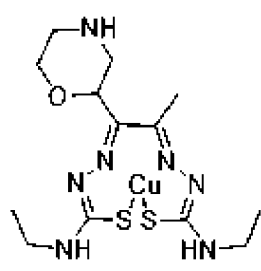
Соединение 41



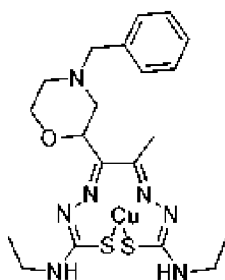
Соединение 42



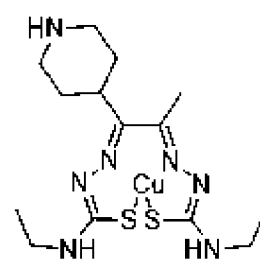
Соединение 43



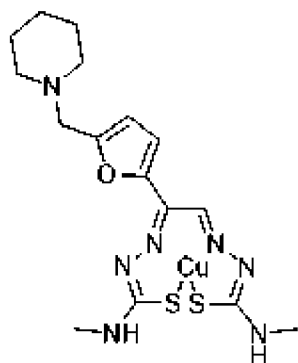
Соединение 44



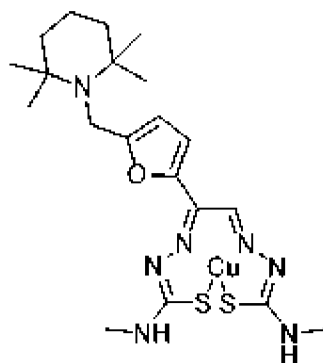
Соединение 45



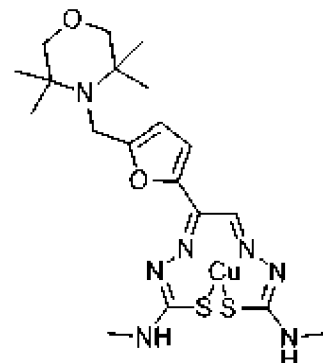
Соединение 46.



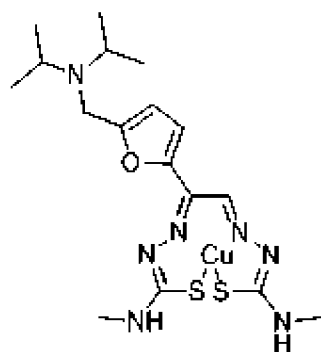
Соединение 79



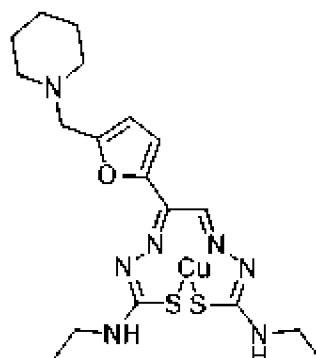
Соединение 80



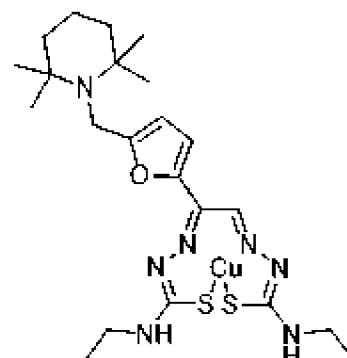
Соединение 81



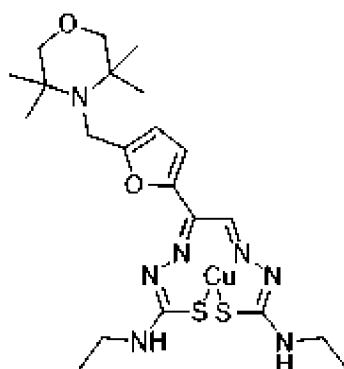
Соединение 82



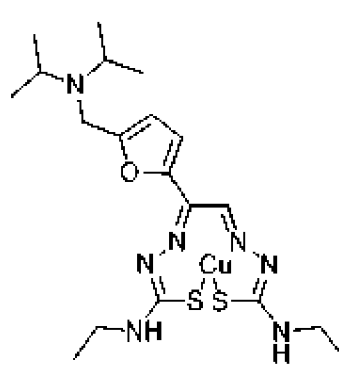
Соединение 83



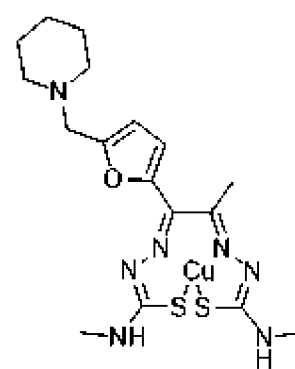
Соединение 84



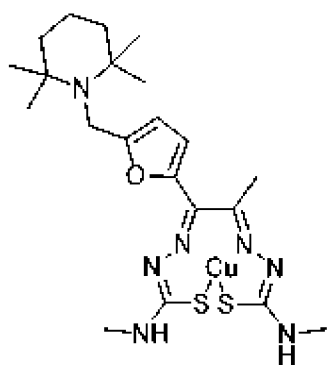
Соединение 85



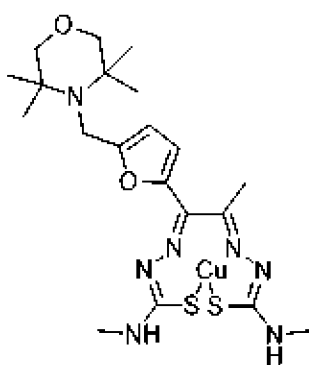
Соединение 86



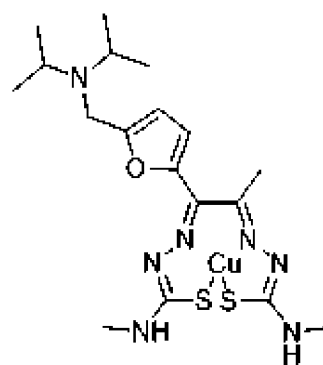
Соединение 87



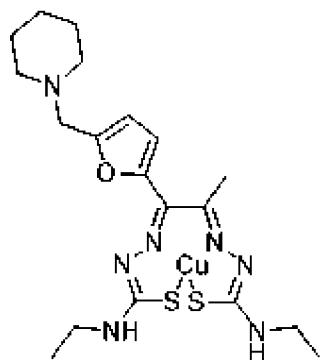
Соединение 88



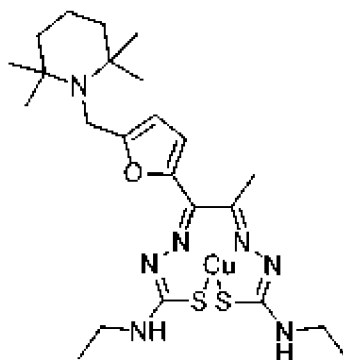
Соединение 89



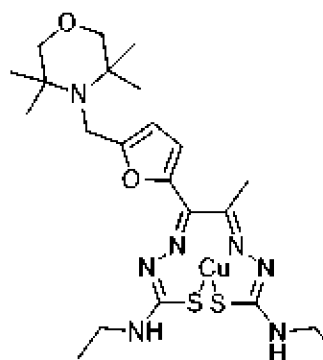
Соединение 90



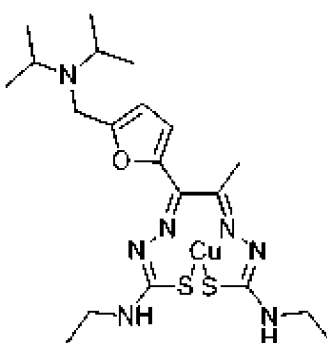
Соединение 91



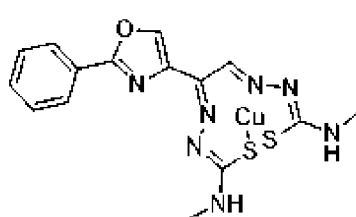
Соединение 92



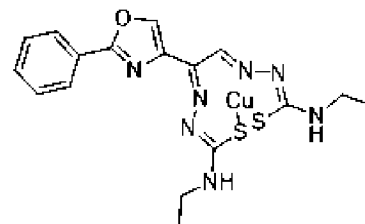
Соединение 93



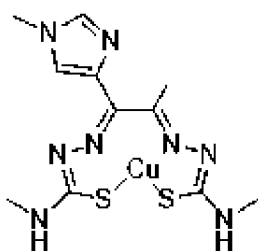
Соединение 94



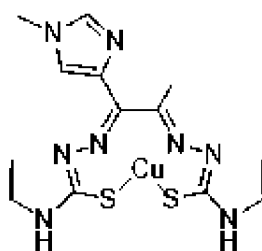
Соединение 95



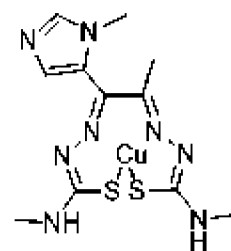
Соединение 96



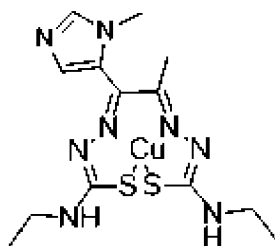
Соединение 97



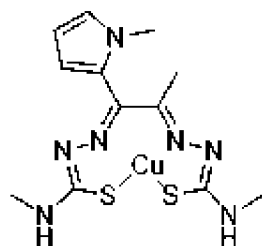
Соединение 98



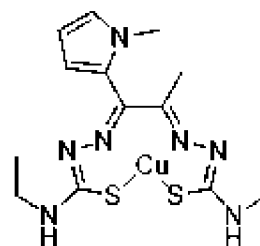
Соединение 99



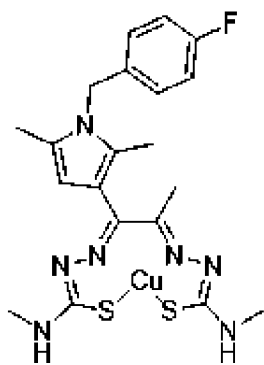
Соединение 100



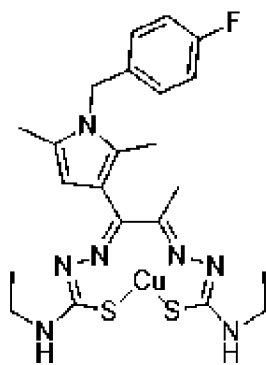
Соединение 101



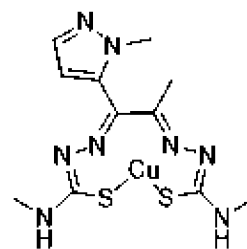
Соединение 102



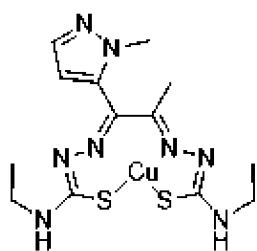
Соединение 103



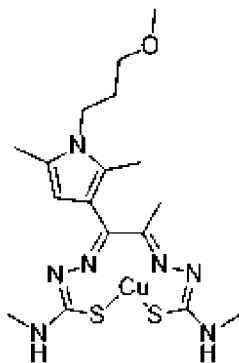
Соединение 104



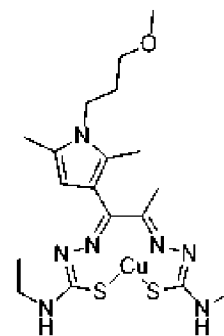
Соединение 105



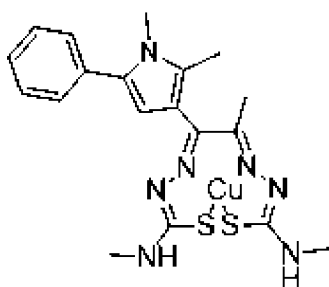
Соединение 106



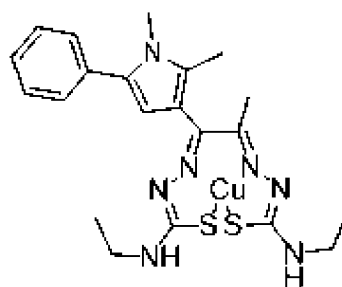
Соединение 107



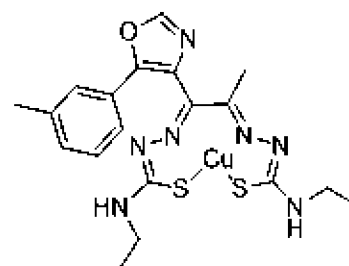
Соединение 108



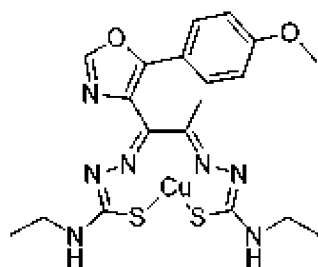
Соединение 109



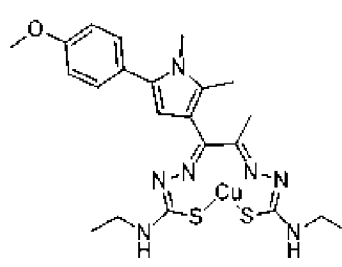
Соединение 110



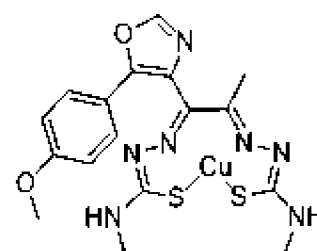
Соединение 111



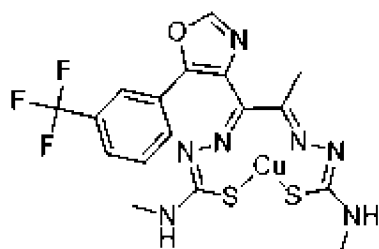
Соединение 112



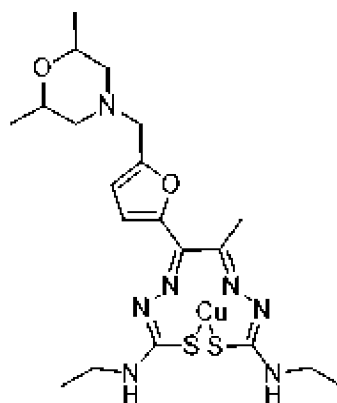
Соединение 113



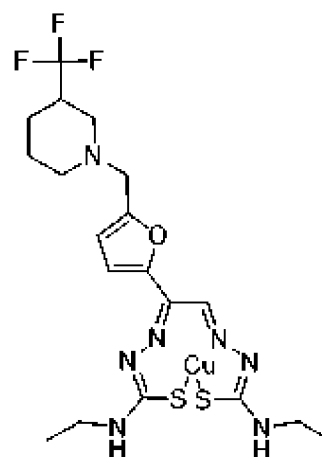
Соединение 114



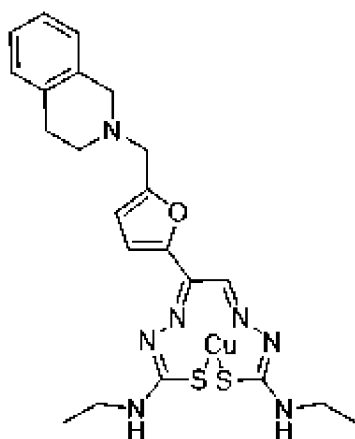
Соединение 115



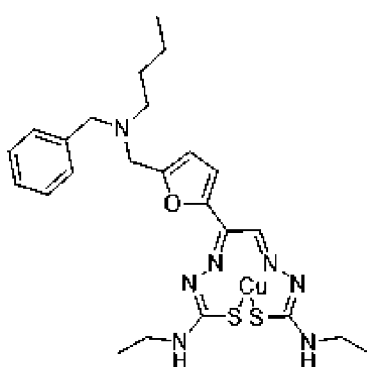
Соединение 116



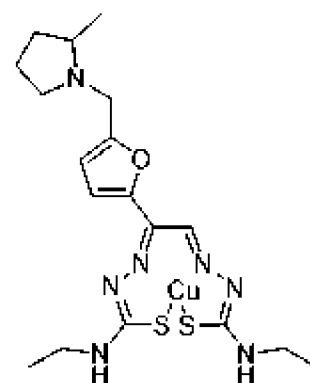
Соединение 117



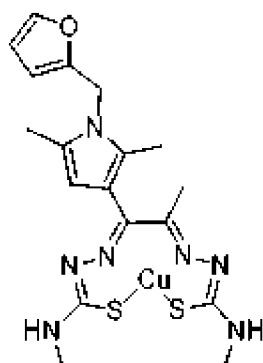
Соединение 118



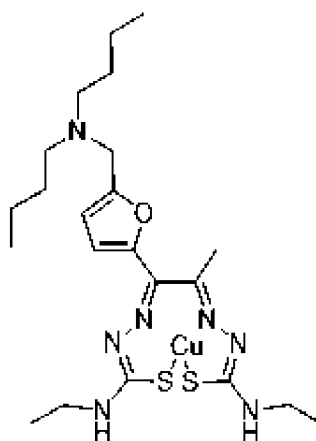
Соединение 119



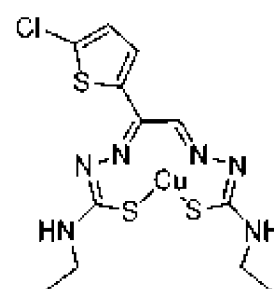
Соединение 120



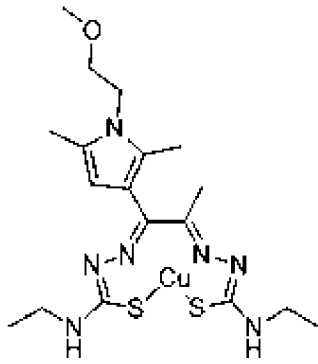
Соединение 121



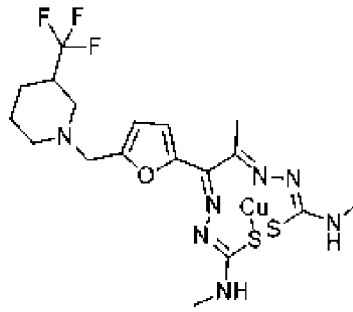
Соединение 122



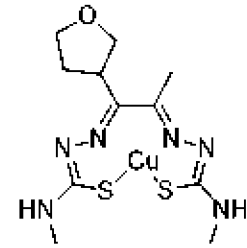
Соединение 123



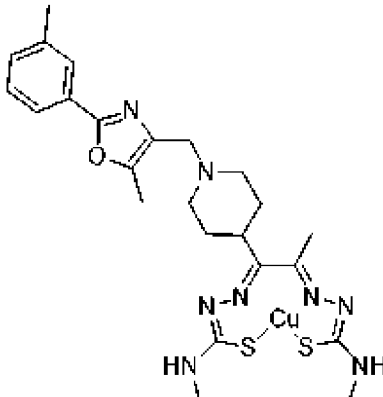
Соединение 124



Соединение 125

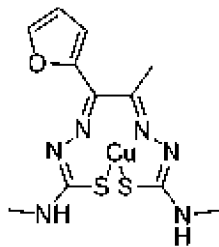


Соединение 126

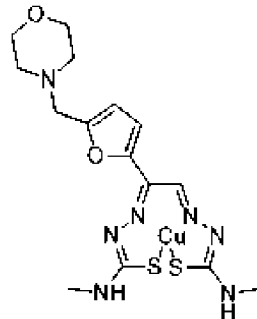


Соединение 127

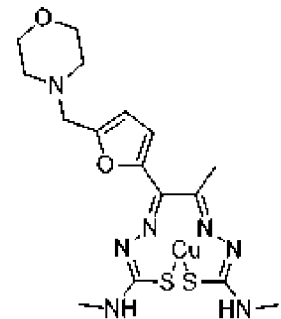
В варианте осуществления соединение формулы (V) представляет собой одно из следующих соединений или его фармацевтически приемлемую соль:



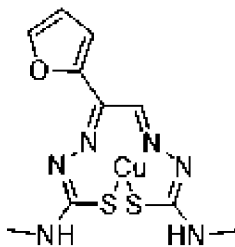
Соединение 25



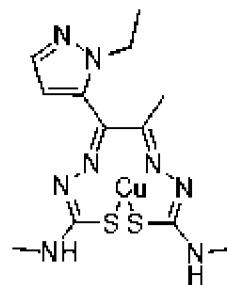
Соединение 29



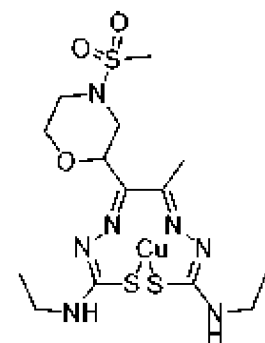
Соединение 32



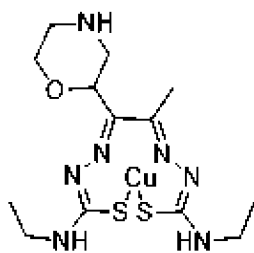
Соединение 34



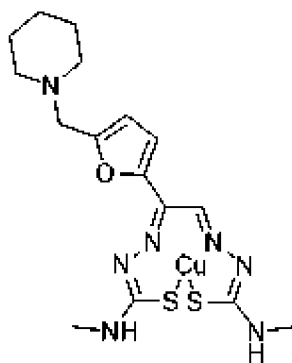
Соединение 41



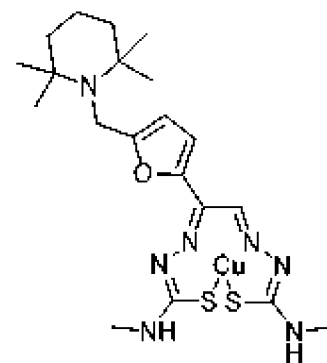
Соединение 43



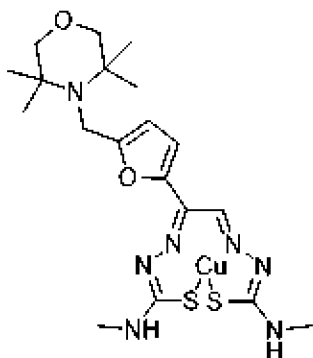
Соединение 44



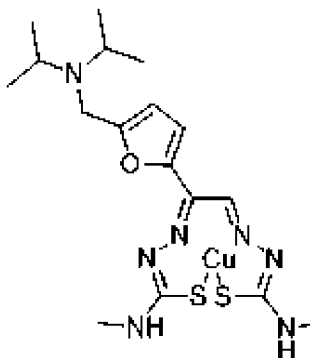
Соединение 79



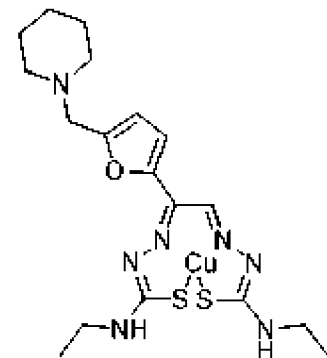
Соединение 80



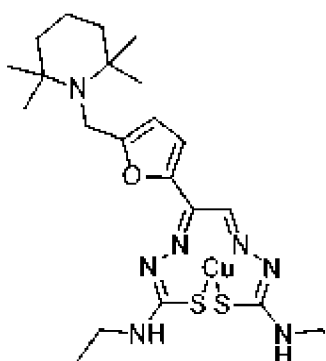
Соединение 81



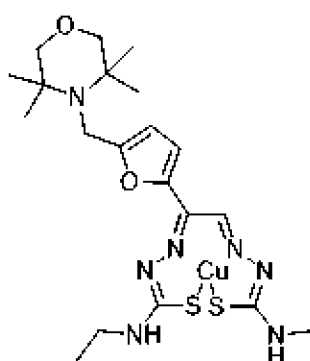
Соединение 82



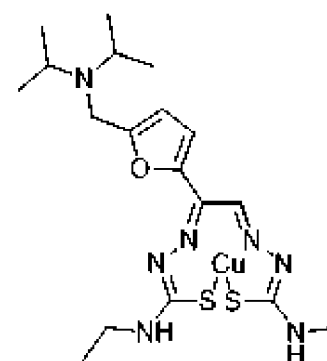
Соединение 83



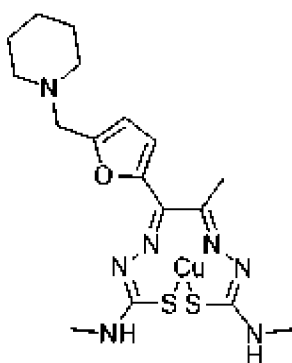
Соединение 84



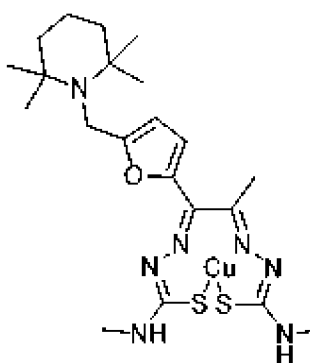
Соединение 85



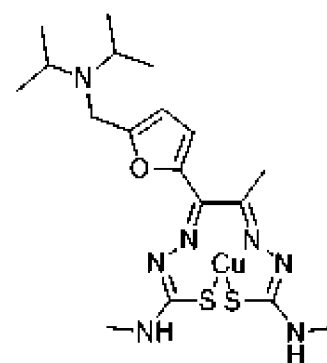
Соединение 86



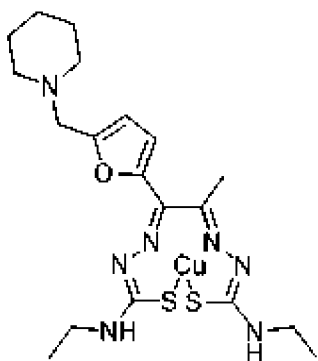
Соединение 87



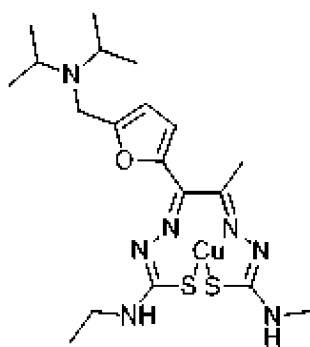
Соединение 88



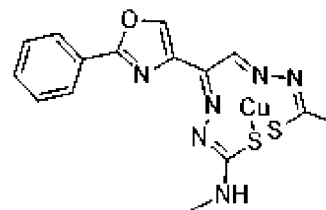
Соединение 90



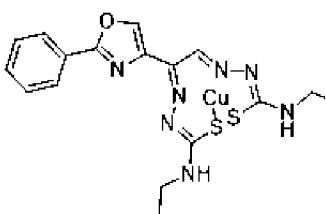
Соединение 91



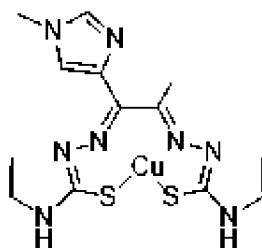
Соединение 94



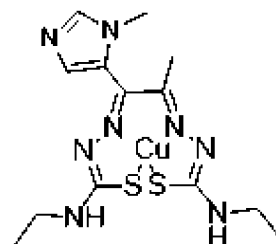
Соединение 95



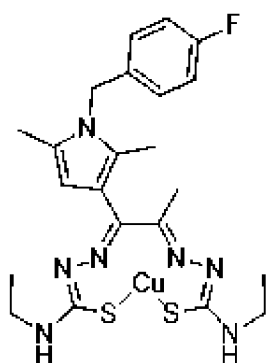
Соединение 96



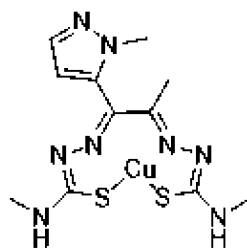
Соединение 98



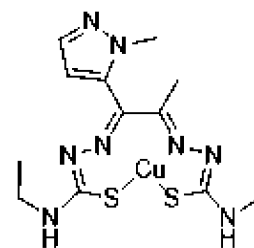
Соединение 100



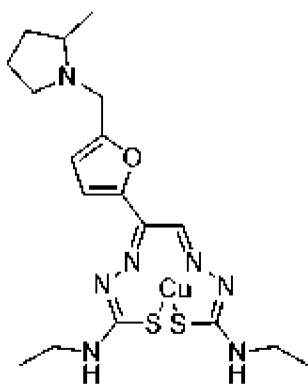
Соединение 104



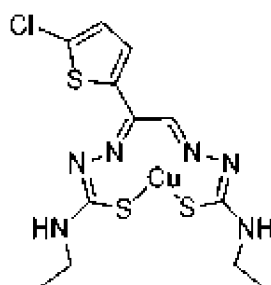
Соединение 105



Соединение 106

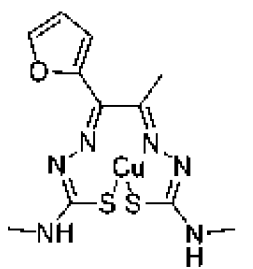


Соединение 120

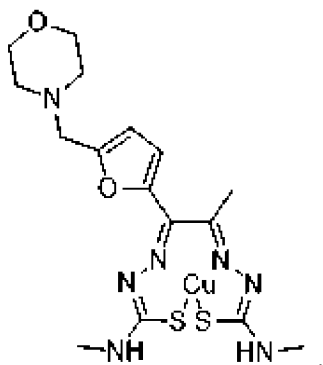


Соединение 123

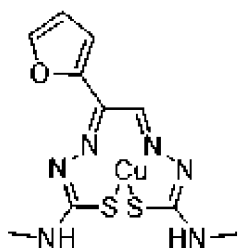
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 25:



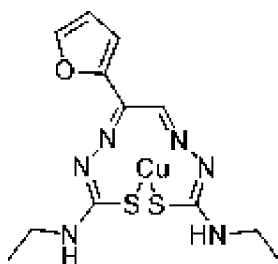
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 32:



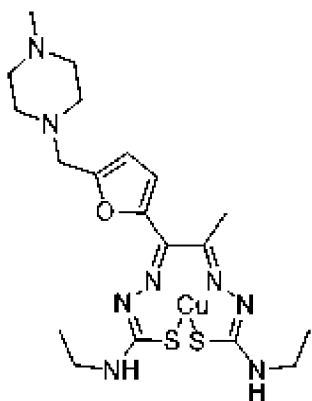
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 34:



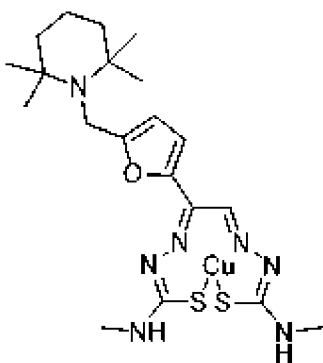
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 35:



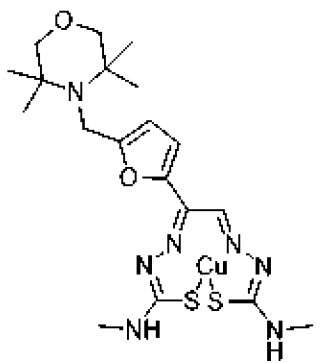
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 37:



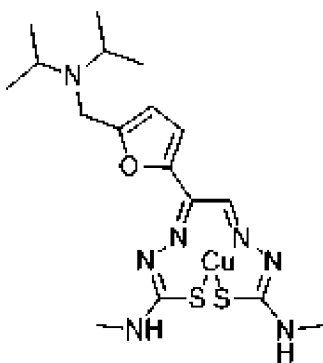
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 80:



В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 81:

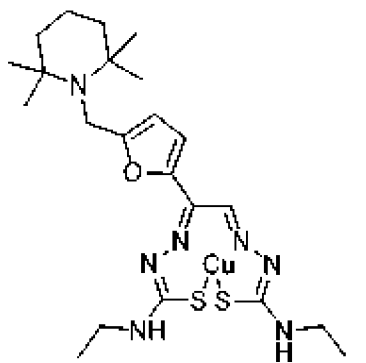


В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 82:

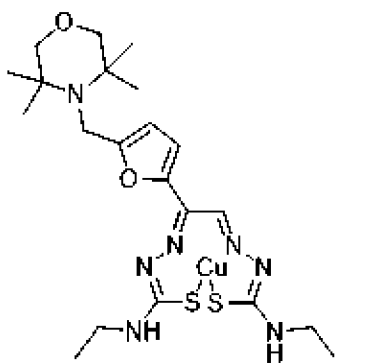


В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой

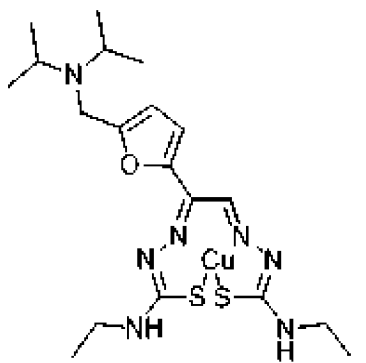
соединения 84:



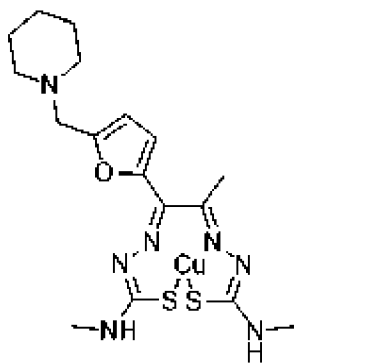
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 85:



В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 86:

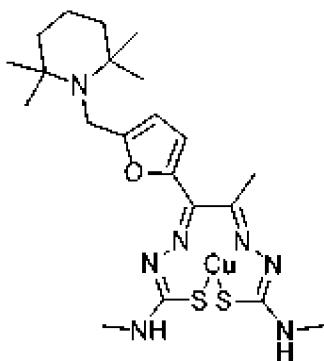


В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 87:

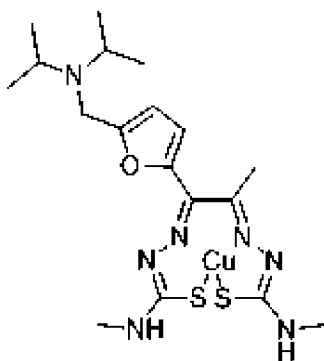


В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой

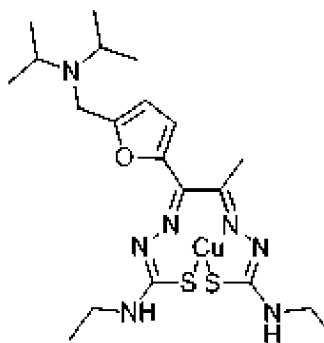
соединения 88:



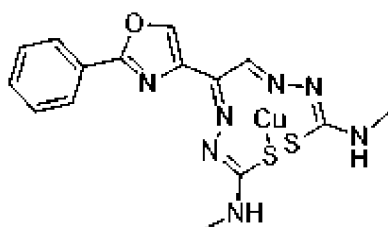
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 90:



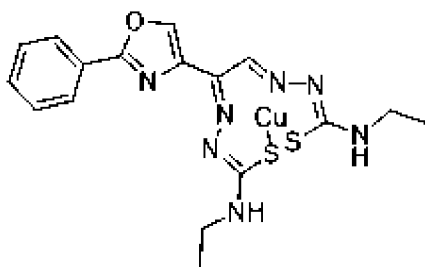
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 94:



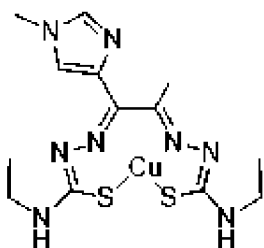
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 95:



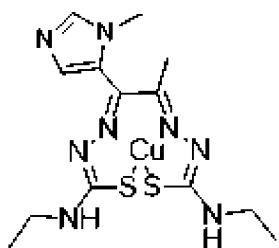
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 96:



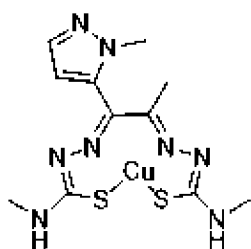
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 98:



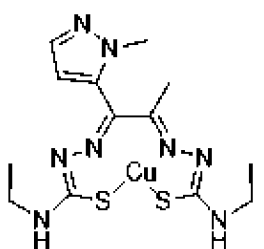
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 100:



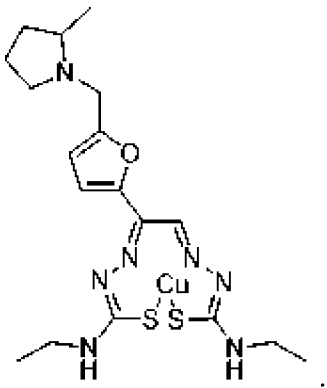
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 105:



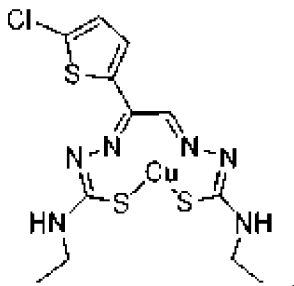
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 106:



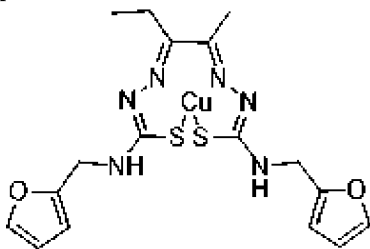
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 120:



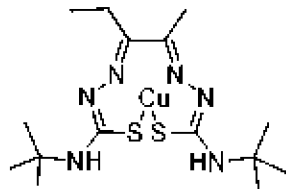
В варианте осуществления соединение формулы (V) характеризуется структурой соединения 123:



Другой аспект данного изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, описанных ниже, или их фармацевтически приемлемых солей:

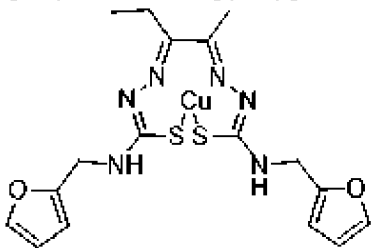


Соединение 54

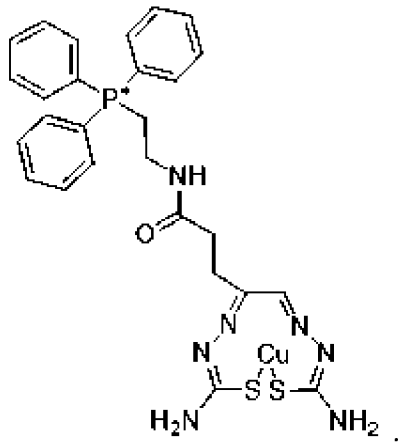


Соединение 55.

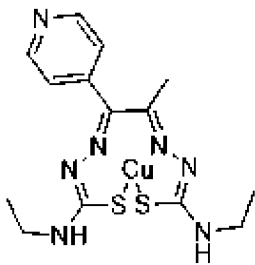
В варианте осуществления в данном изобретении представлено соединение, характеризующееся структурой соединения 54:



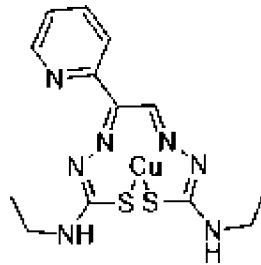
В другом аспекте в данном изобретении представлено соединение, характеризующееся структурой соединения 20:



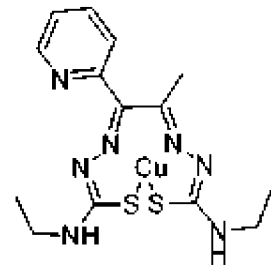
Дополнительный аспект данного изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, описанных ниже, или их фармацевтически приемлемых солей:



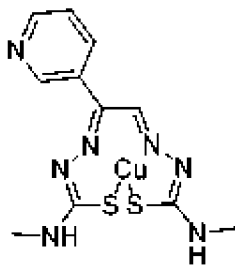
Соединение 56



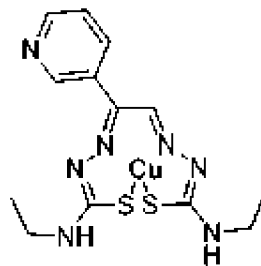
Соединение 57



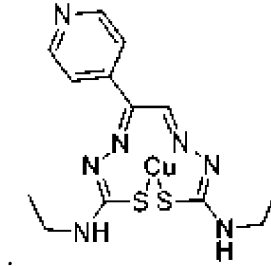
Соединение 58



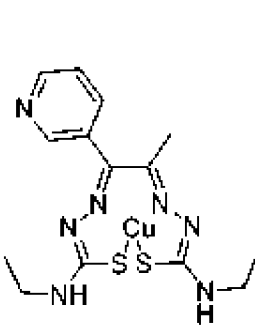
Соединение 59



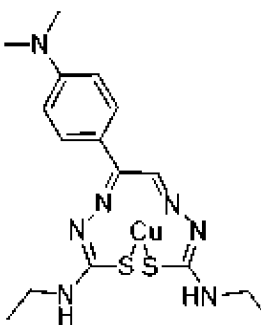
Соединение 60



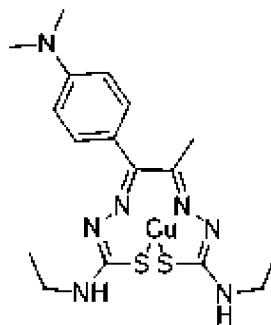
Соединение 61



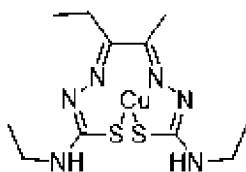
Соединение 62



Соединение 63

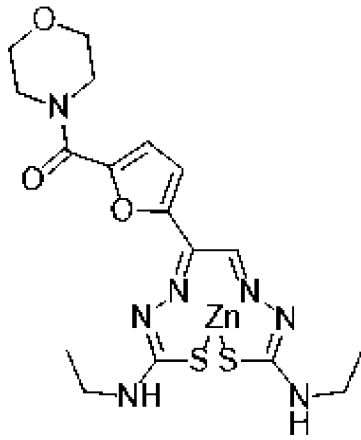


Соединение 64

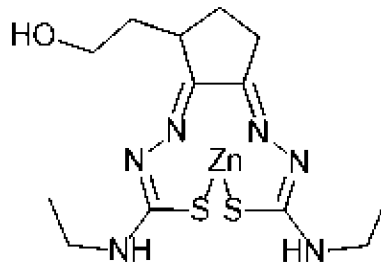


Соединение 65.

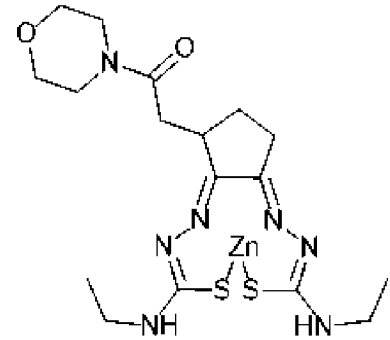
Дополнительный аспект данного изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, описанных ниже, или их фармацевтически приемлемых солей:



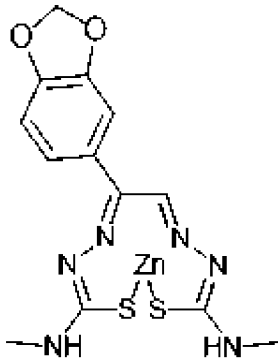
ZN-30



ZN-47



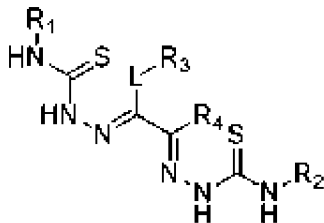
ZN-50



ZN-75

Синтетические промежуточные соединения

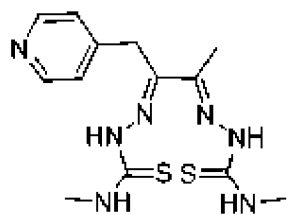
В другом аспекте данное изобретение также относится к синтетическим промежуточным соединениям комплексов меди, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления синтетическое промежуточное соединение характеризуется структурой, представленной формулой (I-A):



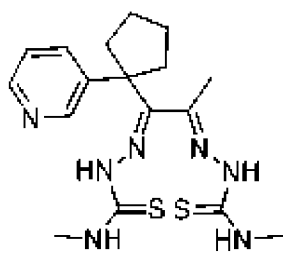
(I-A),

где переменные L, R₁, R₂, R₃ и R₄ соответствуют переменным с таким же названием, как определено в формуле (I).

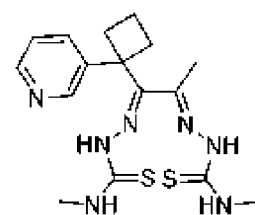
Иллюстративные синтетические промежуточные соединения, представленные формулой (I-A), включают следующее:



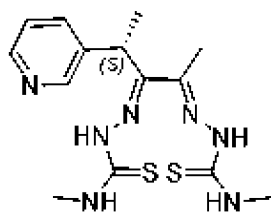
INT-1



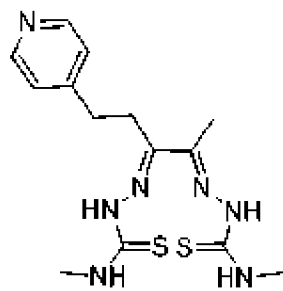
INT-2



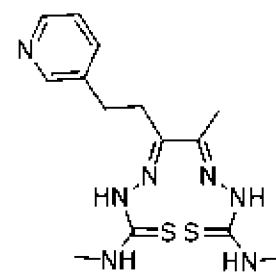
INT-3



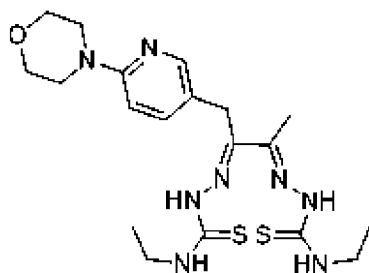
INT-4



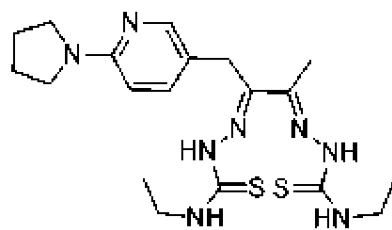
INT-5



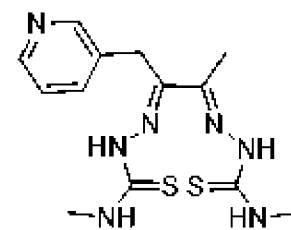
INT-6



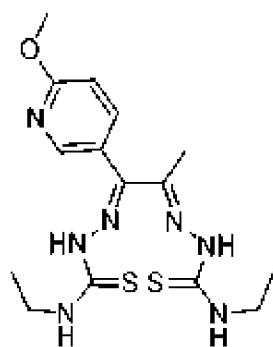
INT-7



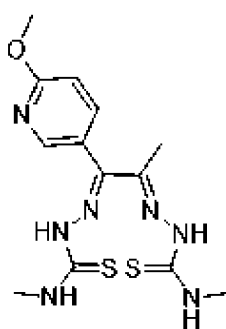
INT-8



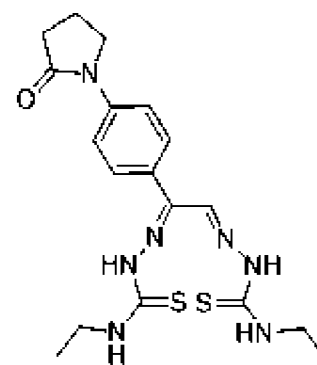
INT-9



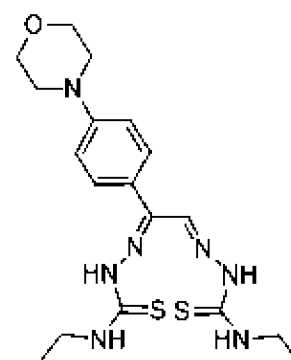
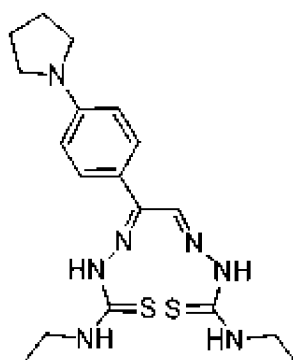
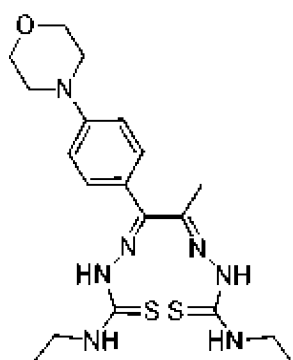
INT-10



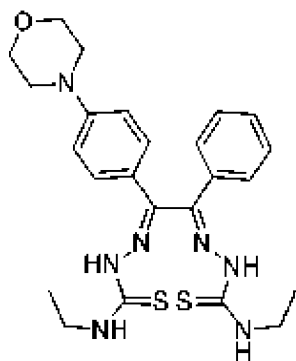
INT-11



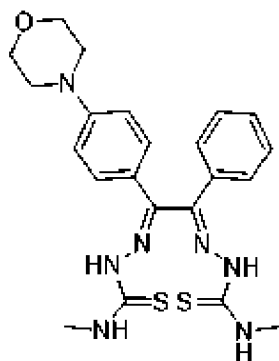
INT-12



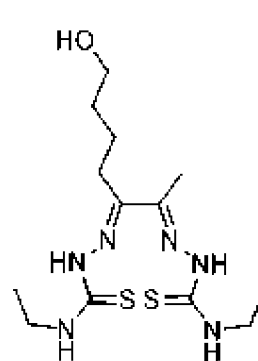
INT-13



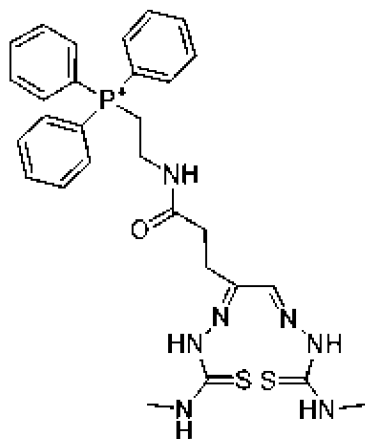
INT-14



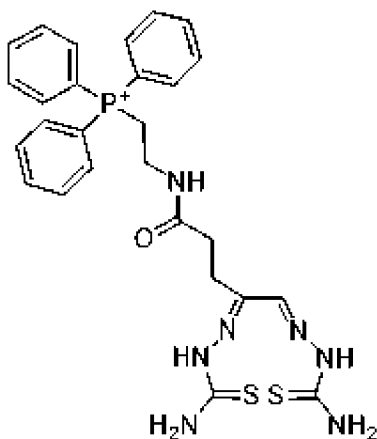
INT-15



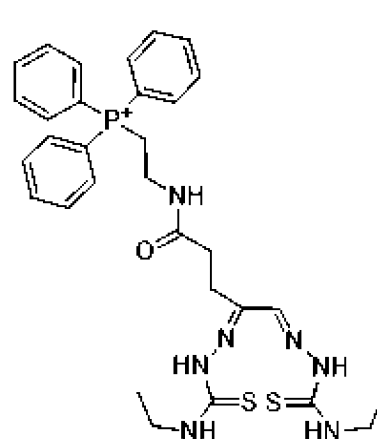
INT-16



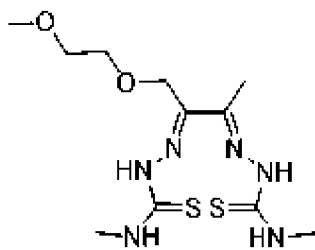
INT-17



INT-18



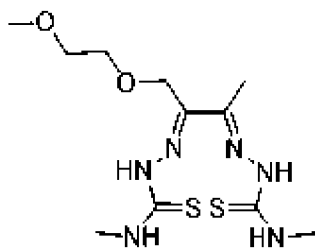
INT-19



INT-20

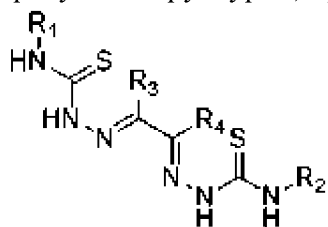


INT-21



INT-22.

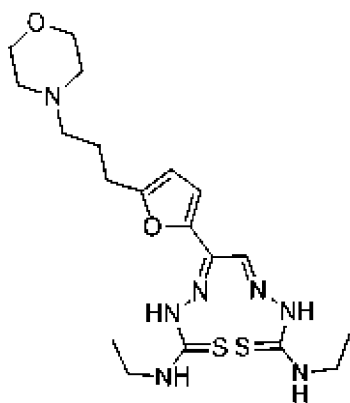
В некоторых вариантах осуществления синтетическое промежуточное соединение характеризуется структурой, представленной формулой (II-A):



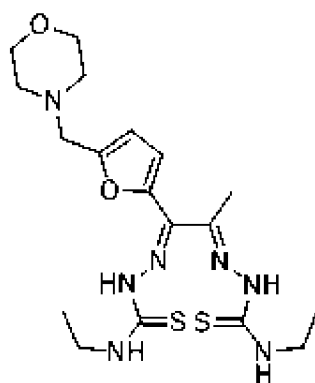
(II-A),

где переменные R_1 , R_2 , R_3 и R_4 соответствуют переменным с таким же названием, как определено в формуле (II).

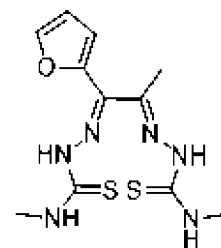
Иллюстративные синтетические промежуточные соединения, представленные формулой (II-A), включают следующее:



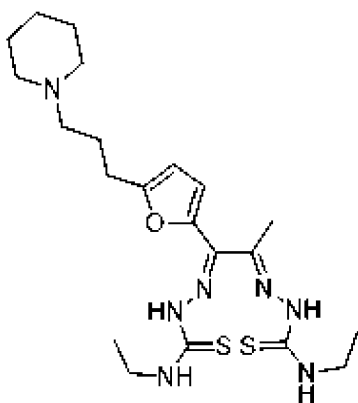
INT-23



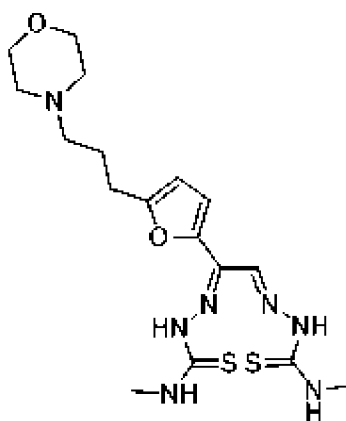
INT-24



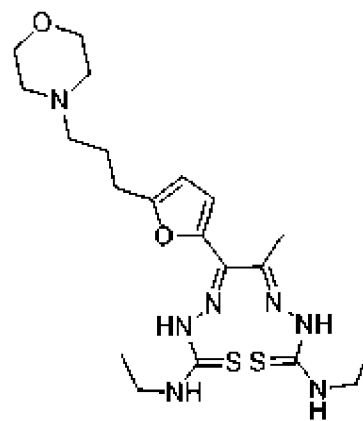
INT-25



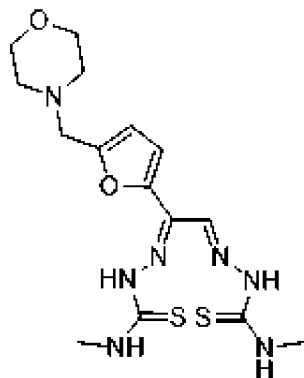
INT-26



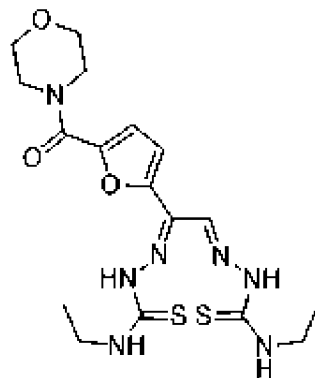
INT-27



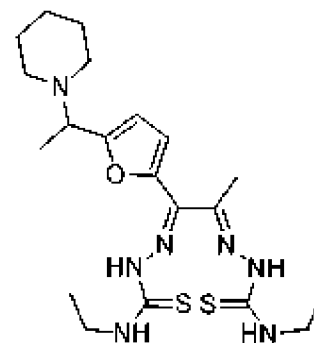
INT-28



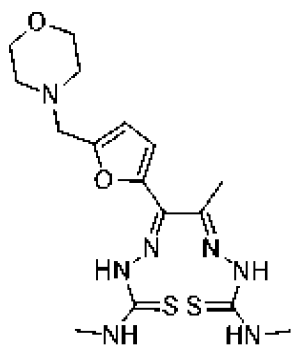
INT-29



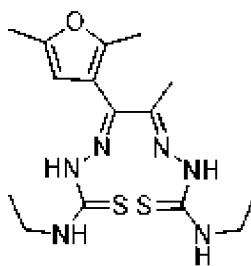
INT-30



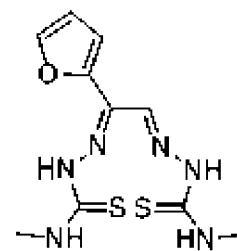
INT-31



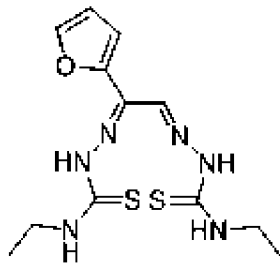
INT-32



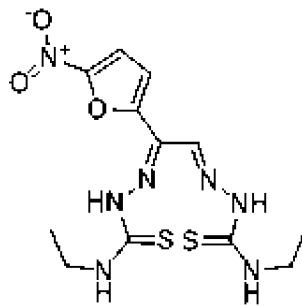
INT-33



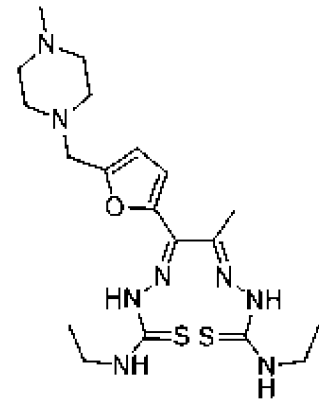
INT-34



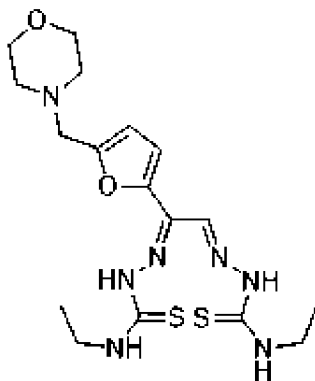
INT-35



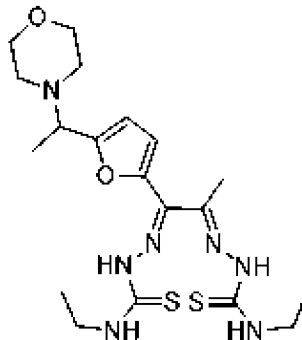
INT-36



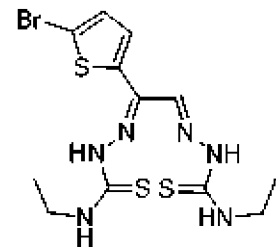
INT-37



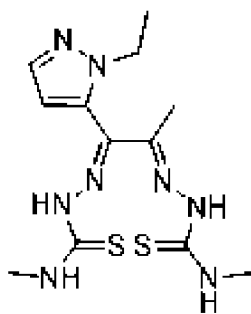
INT-38



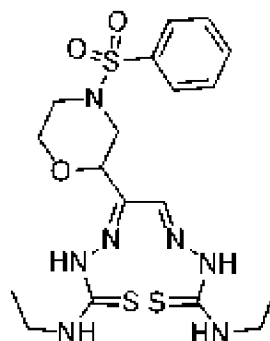
INT-39



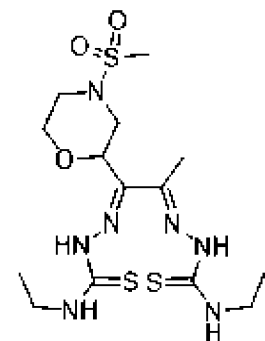
INT-40



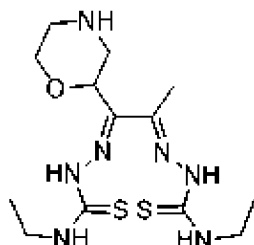
INT-41



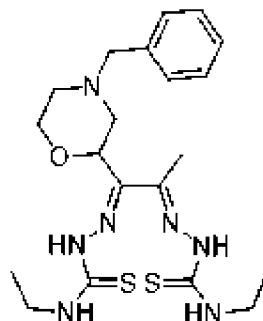
INT-42



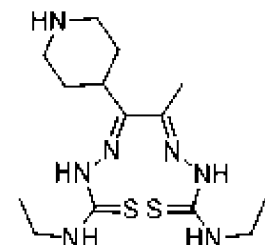
INT-43



INT-44

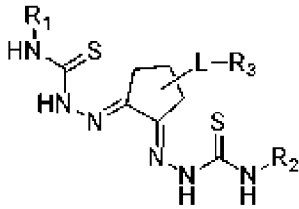


INT-45



INT-46.

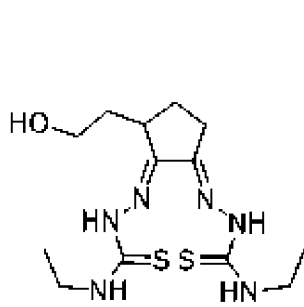
В некоторых вариантах осуществления синтетическое промежуточное соединение характеризуется структурой, представленной формулой (III-A):



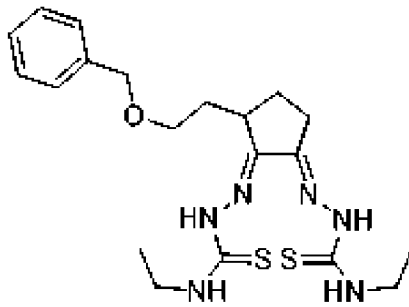
(III-A)

где переменные L, R₁, R₂ и R₃ соответствуют переменным с таким же названием, как определено в формуле (III).

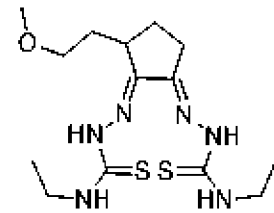
Иллюстративные синтетические промежуточные соединения, представленные формулой (III-A), включают следующее:



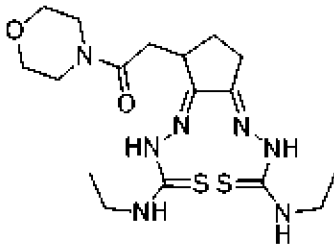
INT-47



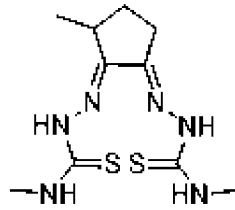
INT-48



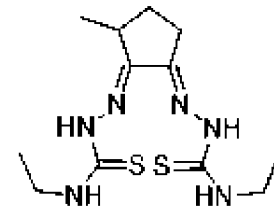
INT-49



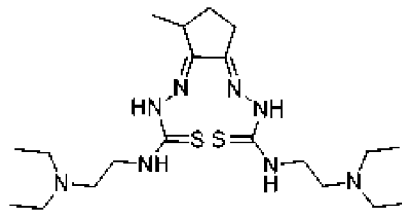
INT-50



INT-51

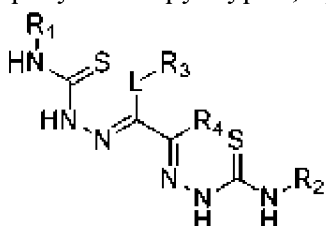


INT-52



INT-53.

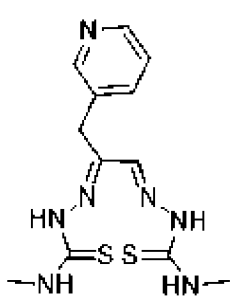
В другом аспекте данное изобретение также относится к синтетическим промежуточным соединениям комплексов меди, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления синтетическое промежуточное соединение характеризуется структурой, представленной формулой (IV-A):



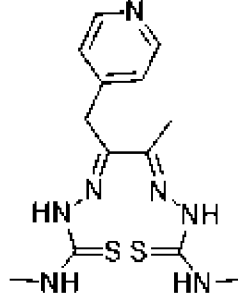
(IV-A),

где переменные L, R₁, R₂, R₃ и R₄ соответствуют переменным с таким же названием, как определено в формуле (IV).

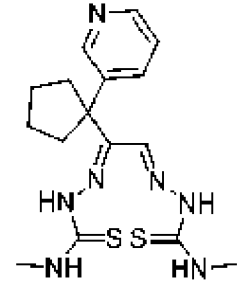
Иллюстративные синтетические промежуточные соединения, представленные формулой (IV-A), включают следующее:



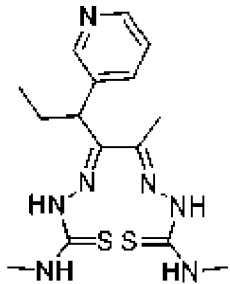
INT-66



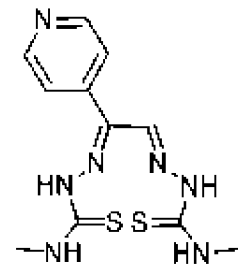
INT-67



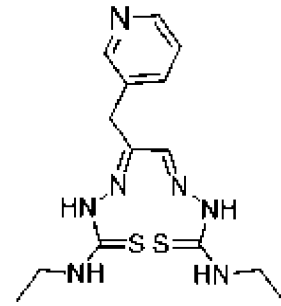
INT-68



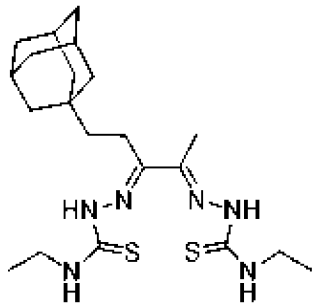
INT-69



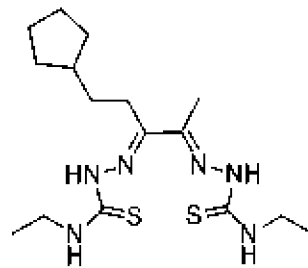
INT-70



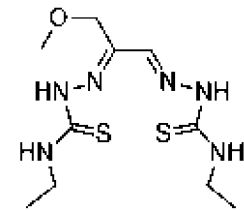
INT-71



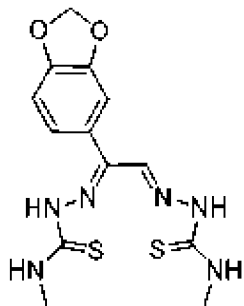
INT-72



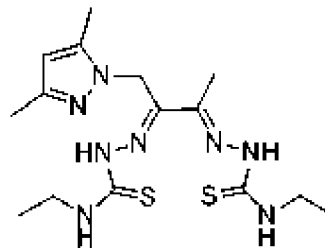
INT-73



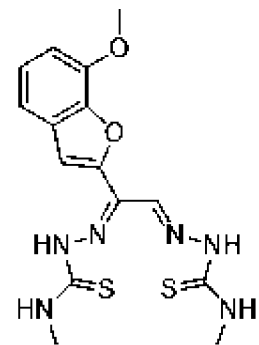
INT-74



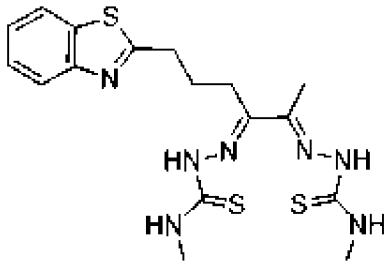
INT-75



INT-76

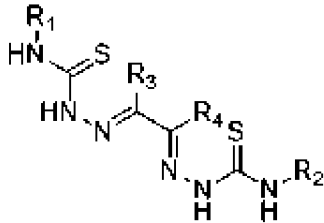


INT-77



INT-78

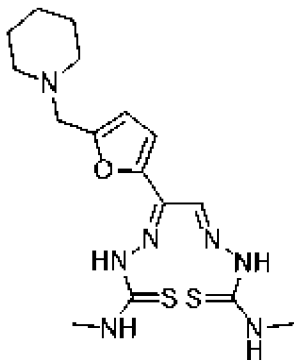
В некоторых вариантах осуществления синтетическое промежуточное соединение характеризуется структурой, представленной формулой (V-A):



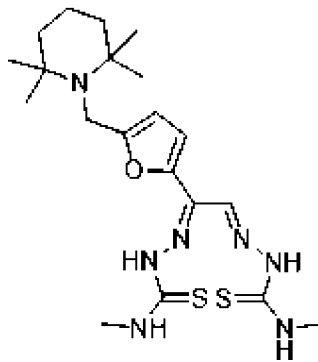
(V-A),

где переменные R_1 , R_2 , R_3 и R_4 соответствуют переменным с таким же названием, как определено в формуле (V).

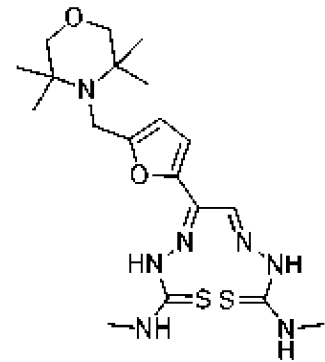
Иллюстративные синтетические промежуточные соединения, представленные формулой (V-A), включают следующее:



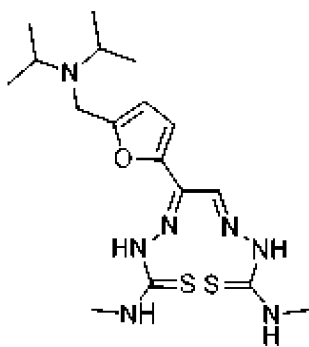
INT-79



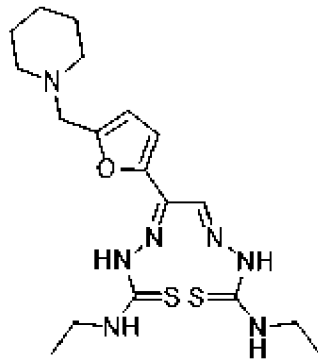
INT-80



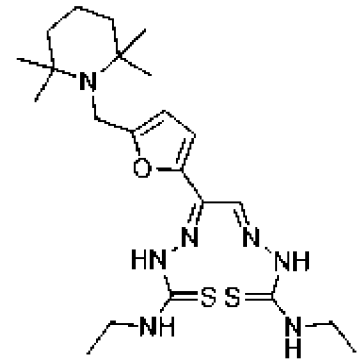
INT-81



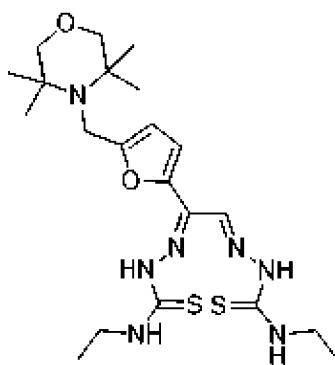
INT-82



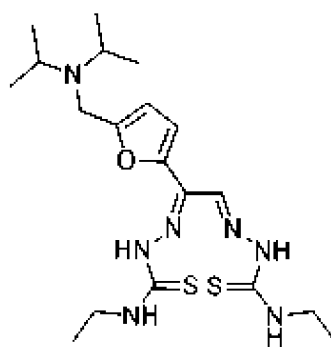
INT-83



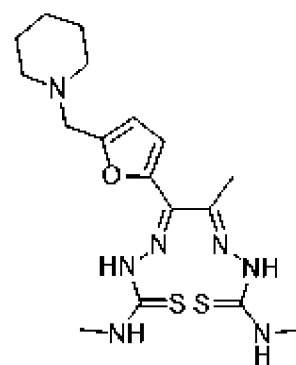
INT-84



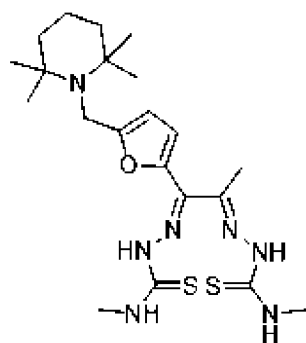
INT-85



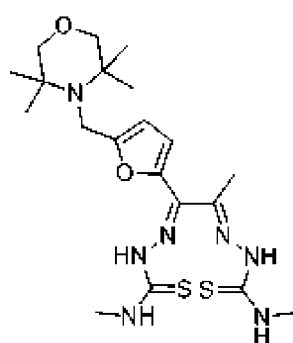
INT-86



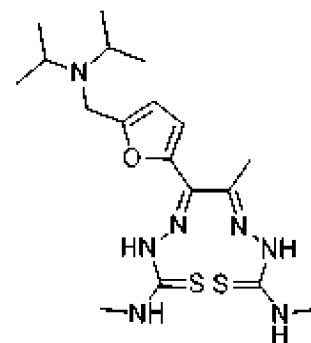
INT-87



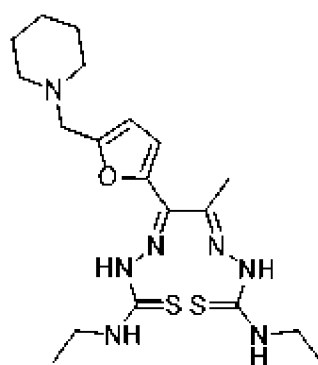
INT-88



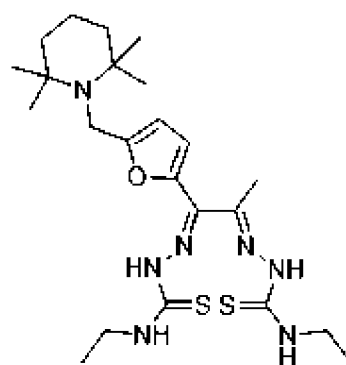
INT-89



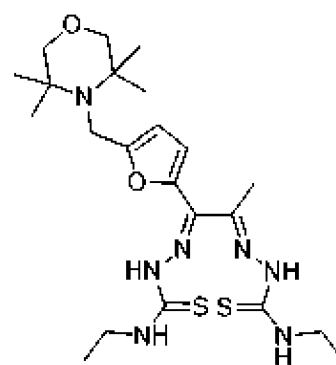
INT-90



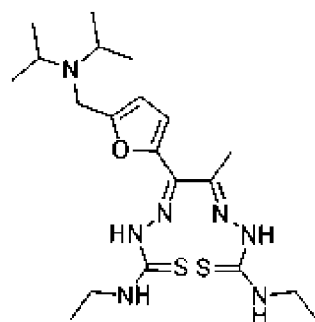
INT-91



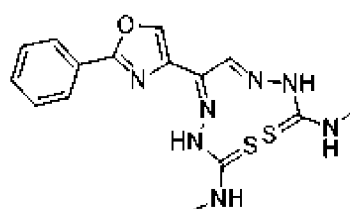
INT-92



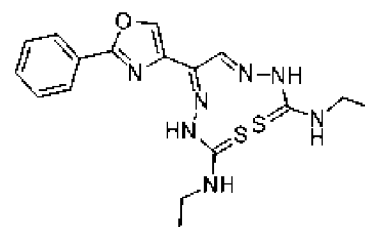
INT-93



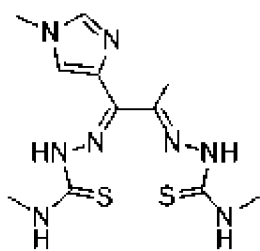
INT-94



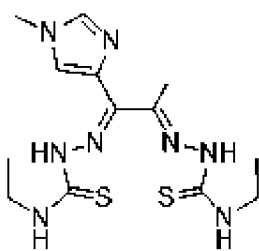
INT-95



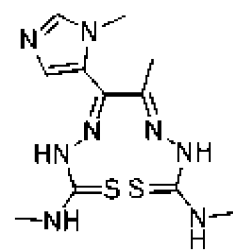
INT-96



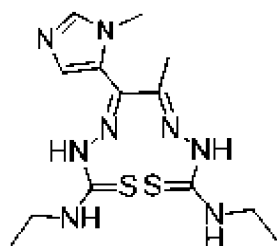
INT-97



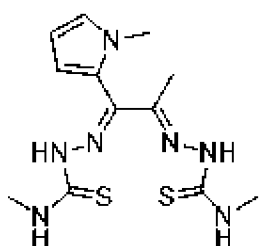
INT-98



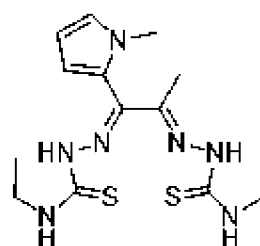
INT-99



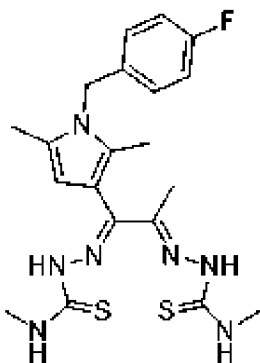
INT-100



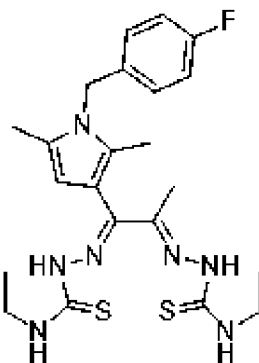
INT-101



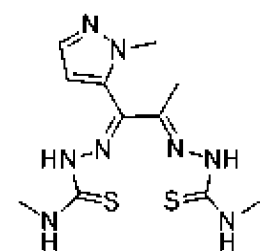
INT-102



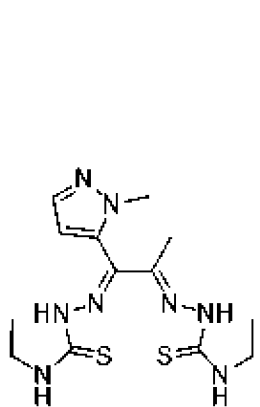
INT-103



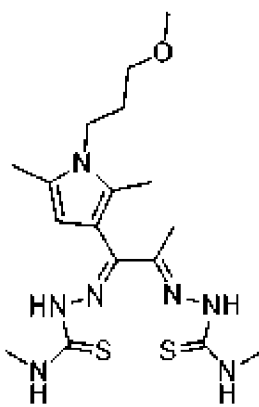
INT-104



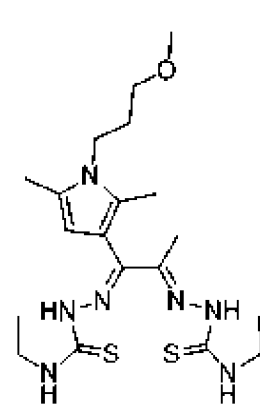
INT-105



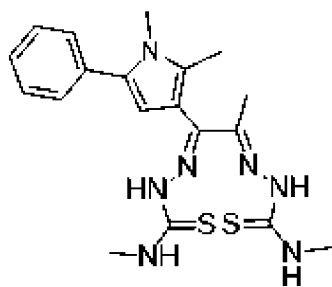
INT-106



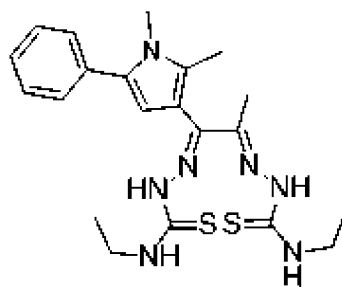
INT-107



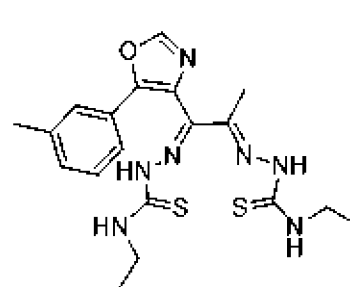
INT-108



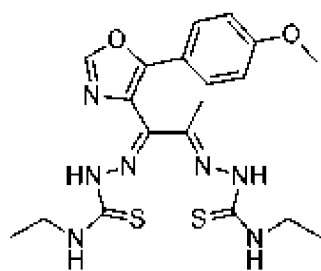
INT-109



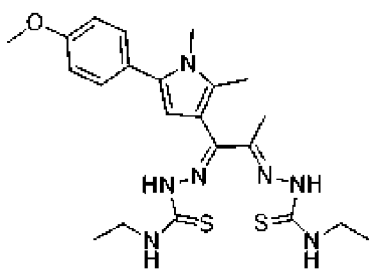
INT-110



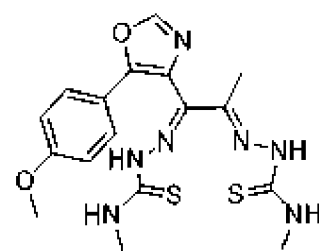
INT-111



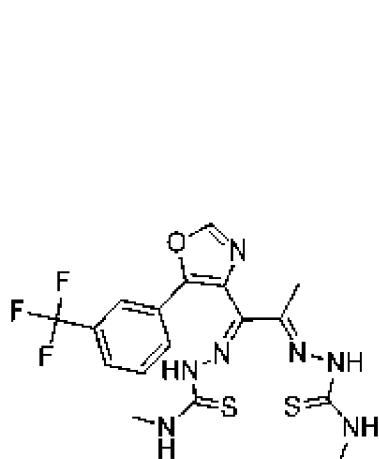
INT-112



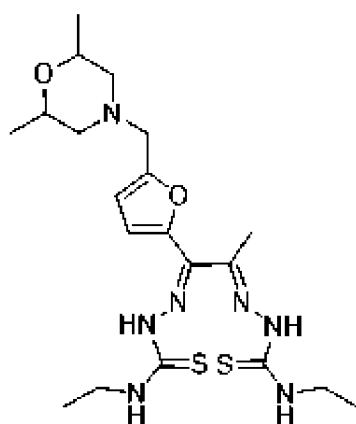
INT-113



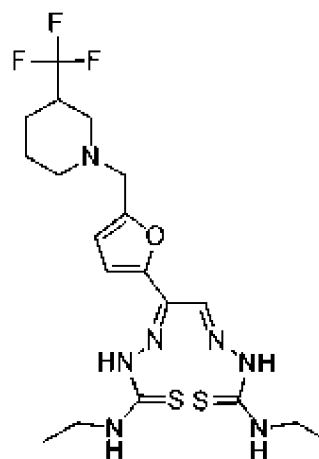
INT-114



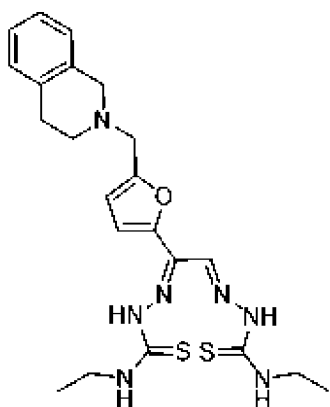
INT-115



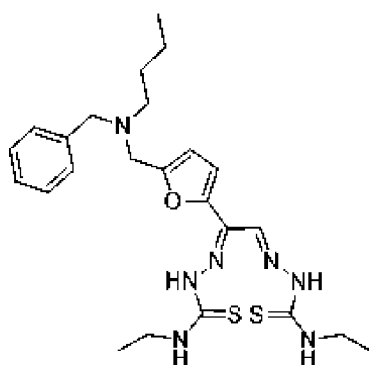
INT-116



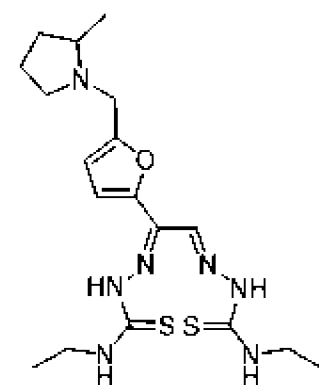
INT-117



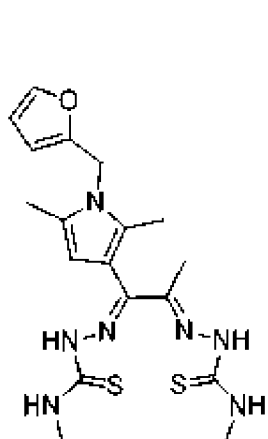
INT-118



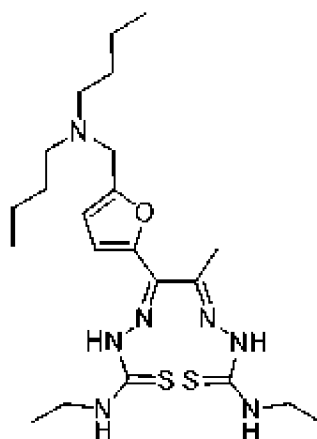
INT-119



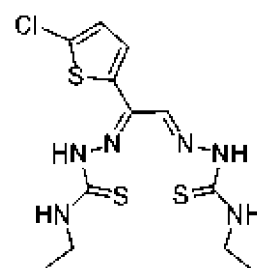
INT-120



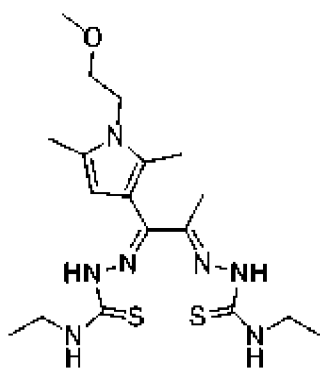
INT-121



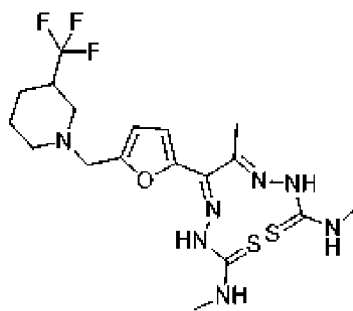
INT-122



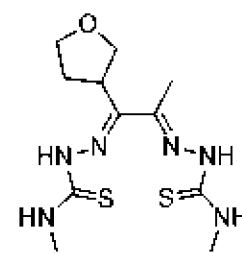
INT-123



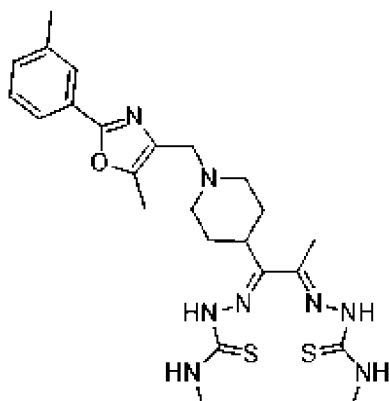
INT-124



INT-125

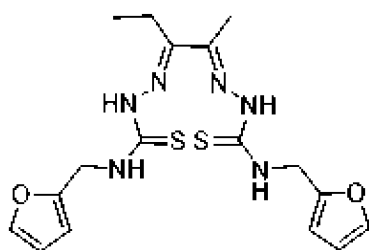


INT-126

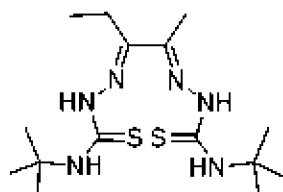


INT-127

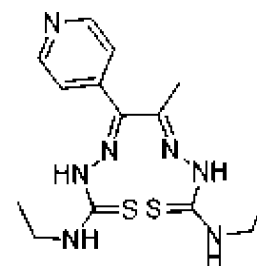
Дополнительные иллюстративные синтетические промежуточные соединения по данному раскрытию включают следующие соединения:



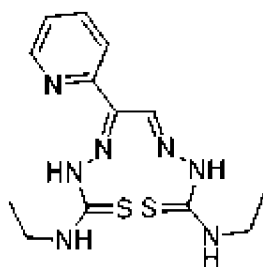
INT-54



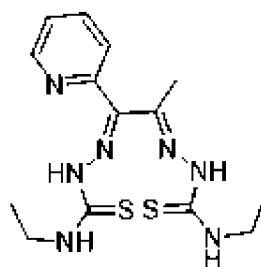
INT-55



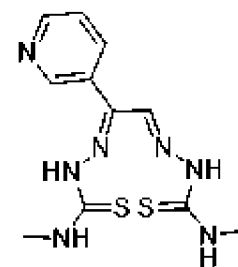
INT-56



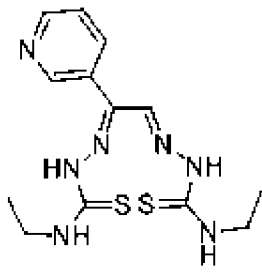
INT-57



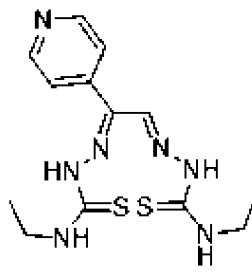
INT-58



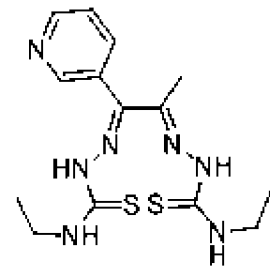
INT-59



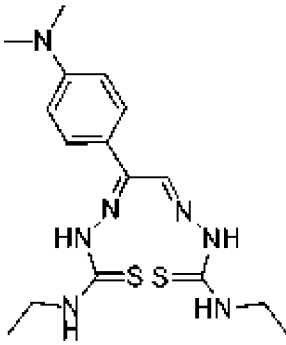
INT-60



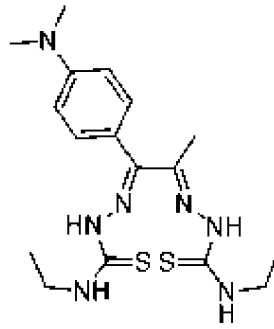
INT-61



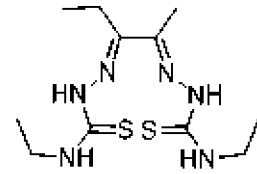
INT-62



INT-63



INT-64



INT-65.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель или носитель.

Состав терапевтических композиций и их последующее введение (дозирование) находится в компетенции специалистов в данной области. Дозирование зависит от тяжести и реакции состояния заболевания, подлежащего лечению, при этом курс лечения длится от нескольких дней до нескольких месяцев или до достижения достаточного ослабления состояния заболевания. Оптимальные схемы введения могут быть рассчитаны на основе измерений накопления лекарственного средства в организме пациента.

Специалисты в данной области техники могут легко определить оптимальные дозы, методики введения и частоту повторения. Оптимальные дозировки могут варьироваться в зависимости от относительной активности соединений по данному изобретению и, как правило, могут быть оценены на основе значений EC_{50} , которые являются эффективными *in vitro* и *in vivo* на животных моделях. В целом, дозировка составляет от 0,01 мкг до 100 г/кг веса тела, и может назначаться один или более раз в день, еженедельно, ежемесячно или ежегодно, или даже один раз в от 2 до 20 лет. Специалисты в данной области техники могут легко оценить частоту повторения дозирования на основании измеренного времени пребывания и концентрации лекарственного средства в жидкостях или тканях организма. После успешного лечения может быть желательно, чтобы пациент проходил поддерживающую терапию для предотвращения рецидива болезненного состояния, при этом соединение по данному изобретению вводят в поддерживающих дозах, составляющих от 0,01 мкг до 100 г/кг веса

тела, один или более раз в день, до одного раза в 20 лет.

Для лечения нейродегенеративных заболеваний (например, ALS) могут использоваться различные режимы дозирования. В некоторых вариантах осуществления ежедневную дозу, такую как любая из иллюстративных доз, описанных выше, вводят один, два, три или четыре раза в день в течение трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или десяти дней. В зависимости от стадии и тяжести заболевания, подлежащего лечению, может быть использовано более короткое время лечения (например, до пяти дней) вместе с высокой дозой или более длительное время лечения (например, десять или более дней или недель или месяц или дольше) вместе с низкой дозой. В некоторых вариантах осуществления доза, принимаемая один или два раза в день, вводится через день.

В аспекте соединения по данному изобретению может быть введено отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. Выражение «фармацевтически приемлемый» означает приемлемый для применения в фармацевтической и ветеринарной областях, т. е. не являющийся неприемлемо токсичным или иным образом непригодным. Примеры фармацевтически приемлемых адъювантов, разбавителей, вспомогательных веществ и т. п. можно найти в «Remington's: The Science and Practice of Pharmacy», 21st Ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2005, содержимое которого включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения по данному изобретению, в чистой форме или в соответствующих фармацевтических композициях, можно вводить с помощью любого из принятых способов введения или средств, известных в данной области техники. Соединения по данному изобретению можно вводить, например, перорально, назально, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно), местно, трансдермально, внутривагинально, внутривагинально, интрацистернально или ректально. Лекарственная форма может быть, например, твердой, полутвердой, лиофилизированным порошком или жидкими лекарственными формами, такими как, например, таблетки, пилюли, мягкие упругие или твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии, суппозитории, аэрозоли или т. п., например, в единичных лекарственных формах, подходящих для простого введения точных доз. Некоторые примеры подходящих фармацевтических носителей, включая фармацевтические разбавители, включают желатиновые капсулы; сахара, такие как лактоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза натрия и ацетатфталат целлюлозы; желатин; тальк; стеариновую кислоту; стеарат магния; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло теобромы; пропиленгликоль, глицерин; сорбитол; полиэтиленгликоль; воду; агар; альгиновую кислоту; изотонический солевой раствор и фосфатные буферные растворы; а также другие совместимые вещества, обычно используемые в фармацевтических составах. Особым путем введения является

пероральный, в частности, такой, при котором удобный режим ежедневной дозировки может быть скорректирован в зависимости от степени тяжести заболевания, подлежащего лечению.

Вспомогательные и адьювантные средства могут включать, например, консервирующие, смачивающие, суспендирующие, подслащивающие, ароматизирующие, отдушивающий, эмульгирующие и диспергирующие средства. Эмульгаторы могут включать полисорбаты, такие как TWEEN, например, TWEEN-20 и TWEEN-80. Предупреждение действия микроорганизмов обычно обеспечивается различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, такими как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и т. п. Изотонические средства, такие как сахар, хлорид натрия и т.п., также могут быть включены. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечена путем использования средств, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина. Вспомогательные средства также могут включать смачивающие средства, эмульгирующие средства, буферные средства pH и антиоксиданты, такие как, например, лимонная кислота, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат, бутилированный гидрокситолуол и т. п.

Твердые лекарственные формы могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие, хорошо известные в данной области техники. Они могут содержать успокоительные средства и могут быть такой композиции, что они высвобождают соединение по данному изобретению в определенной части кишечного тракта замедленным образом. Примерами встроенных композиций, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Соединения по данному изобретению также могут быть в микроинкапсулированной форме, если это необходимо, с одним или более из вышеупомянутых вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы получают, например, путем растворения, диспергирования и т. п. соединения по данному изобретению и необязательных фармацевтических адьювантов в носителе, таком как, например, вода, солевой раствор, водная декстроза, глицерин, этанол и т. п.; солюбилизующих средств и эмульгаторов, таких как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид; масел, в частности, хлопкового масла, арахисового масла, масла кукурузных зародышей, оливкового масла, касторового масла и кунжутного масла, глицерина, тетрагидрофурурилового спирта, полиэтиленгликолей и сложных эфиров жирных кислот сорбитана; или смесей этих веществ и т. п., чтобы таким образом образовать раствор или суспензию.

Как правило, в зависимости от предполагаемого способа введения, фармацевтически приемлемые композиции будут содержать от около 1% до 99% по весу соединения, раскрытого в данном документе, и от 99% до 1% по весу фармацевтически

приемлемого вспомогательного вещества. В одном примере композиция будет содержать от около 5% до около 75% по весу соединения по данному изобретению, в то время как остальное является подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами.

Фактические способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области. Ссылка приводится, например, на Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

Способы лечения

Описанные в данном документе способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. «Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения по данному изобретению, которое, при самостоятельном введении пациенту, эффективно лечит нейродегенеративное заболевание. Количество, которое оказывается «терапевтически эффективным количеством» в отдельном случае для конкретного субъекта может не быть эффективным для 100% субъектов, аналогично лечащихся от рассматриваемого заболевания или состояния, даже если такая дозировка считается «терапевтически эффективной» опытными специалистами. Количество соединения по данному изобретению, соответствующее терапевтически эффективному количеству, сильно зависит от типа заболевания, стадии заболевания, возраста пациента, которого лечат, и других фактов.

Соответственно, в другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению. В частности, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по формуле (I), (II), (III), (IV) или (V). Неограничивающие примеры нейродегенеративных заболеваний, которые можно лечить или предотвращать с помощью раскрытых в данном документе соединений, включают боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височную деменцию (FTD), болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера. В предпочтительном варианте осуществления нейродегенеративное заболевание, подлежащее лечению или профилактике соединением по данному изобретению, представляет собой ALS. В варианте осуществления ALS является наследственным ALS. В варианте осуществления ALS является спорадическим ALS.

Хотя количество соединений, раскрытых в данном документе, должно приводить к эффективному лечению или профилактике нейродегенеративного заболевания, предпочтительно, чтобы это количество не было чрезмерно токсичным для пациента (т. е. предпочтительно, чтобы это количество находилось в пределах токсичности, установленных медицинскими рекомендациями). В некоторых вариантах осуществления или для предотвращения чрезмерной токсичности, или для обеспечения более эффективного лечения нейродегенеративного заболевания, или для того и другого, предусмотрено ограничение общей вводимой дозировки. Как правило, в данном

документе рассматриваются количества в день; тем не менее, в данном документе также рассматриваются циклы в полдня и два дня или три дня.

В определенных вариантах осуществления нуждающийся в этом субъект является субъектом, ранее не получавшим лечение. В определенных вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, ранее получал лечение ALS, где предыдущее лечение отличается от введения соединения по данному изобретению, и где указанное предыдущее лечение было несоответствующим (например, по оценке субъекта и/или врача), неэффективным и/или не приводило к обнаруживаемому улучшению одного или более параметров или симптомов, связанных с ALS, и/или не вызывало биологического действия, которое коррелирует с основной патологией, приводящей к симптомам ALS.

В определенных вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, является человеком, и у человека присутствует генетическая мутация, связанная с ALS. В дополнительных вариантах осуществления генетическая мутация, связанная с ALS, содержит мутацию в гене SOD1.

В определенных вариантах осуществления соединение по данному изобретению вводят субъекту в комбинации с дополнительной терапией ALS. Современный способ лечения ALS предусматривает введение рилузола и эдаравона, которые показали умеренную эффективность. Другие способы лечения ALS включают лекарственные препараты для лечения конкретных симптомов, ассоциированных с заболеванием, например, мышечные релаксанты, такие как баклофен или диазепам, могут быть назначены для лечения мышечных судорог, спазмов и спастичности. Габапентин может быть назначен для помощи в устранении боли. Такие лекарственные препараты, как амитриптилин, тригексифенидил, скопадерм и гликопирролат, могут быть введены для лечения избыточного выделения слюны во рту из-за затрудненного глотания. Лекарственные препараты также могут быть необходимы для лечения запоров, усталости, депрессии, трудностей со сном и псевдобульбарного аффекта, ассоциированного с ALS.

В определенных вариантах осуществления соединение по данному изобретению вводят в дозе, которая достигает C_{\max} в плазме субъекта около 50-650 нг/мл. Термин « C_{\max} » определяется как максимальная концентрация активного соединения, достигнутая в плазме или спинном мозге после введения лекарственного средства.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения, профилактики или диагностики рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению. В частности, изотопы (например, ^{64}Cu) соединений, раскрытых в данном документе, могут быть использованы в ПЭТ-визуализации для обнаружения присутствия раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом. Соответственно, в другом аспекте данное изобретение относится к способу проведения визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по данному изобретению и последующее проведение ПЭТ-сканирования субъекта.

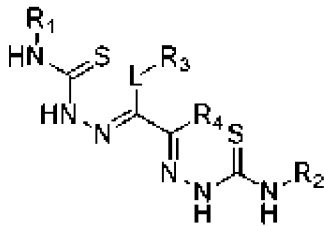
В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения или профилактики инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению.

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с aberrантным метаболизмом меди (например, болезнь Менкеса или болезнь Вильсона) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления субъект обладает врожденным дефицитом или мутацией SOD1. В некоторых вариантах осуществления субъект не обладает врожденным дефицитом или мутацией SOD1.

Способы получения

Аспект по данному изобретению относится к способу получения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

В варианте осуществления способ предусматривает по меньшей мере стадию смешивания соединения по формуле (I-A):



(I-A)

с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

L представляет собой C₃-C₇ циклоалкил, C₁-C₆ алкил или отсутствует

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-PPh₃, гидроксид, C₁-C₆ алкокси или O-(C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), где C₆-C₁₀ арил замещен один, два или три раза группой R_{3a} и где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b};

R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом;

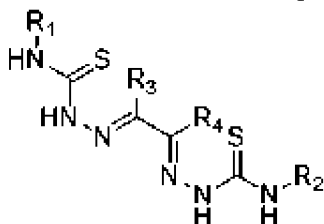
R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C₁-C₃ алкокси, C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом; и

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_3 алкил или C_6 - C_{10} арил;
при условии, если L отсутствует, R_3 представляет собой C_6 - C_{10} арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a} ; или если L отсутствует, R_3 представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

В варианте осуществления соль меди (II) представляет собой $CuCl_2$ или $Cu(OAc)_2$ или его гидрат.

Другой аспект по данному изобретению относится к способу получения соединения по формуле (II) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

В варианте осуществления способ предусматривает по меньшей мере стадию смешивания соединения по формуле (II-A):



(II-A)

с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (II);

где:

R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилем, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) или $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилем, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) или $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

R_3 представляет собой 4-8-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, где 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3a} , и где 5-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} ;

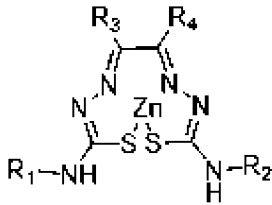
R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), $S(O)_2H$, $S(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил), $S(O)_2$ -(C_3 - C_7 циклоалкил) или $S(O)_2$ -(C_6 - C_{10} арил);

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, нитро, циано, $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1 - C_3 алкилом; и

R_4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

В варианте осуществления соль меди (II) представляет собой $CuCl_2$ или $Cu(OAc)_2$ или его гидрат.

В другом варианте осуществления способ предусматривает по меньшей мере стадии смешивания соединения по формуле (II-A) с солью цинка с образованием соединения по формуле (II-B):



(II-B),

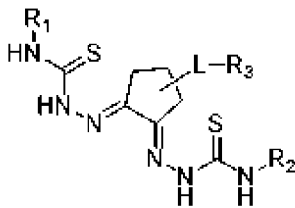
и смешивания соединения формулы (II-B) с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (II).

В варианте осуществления соль цинка представляет собой $Zn(OAc)_2$ или его гидрат.

В варианте осуществления соль меди (II) представляет собой $CuCl_2$ или $Cu(OAc)_2$ или его гидрат.

Еще один аспект по данному изобретению относится к способу получения соединения по формуле (III) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

В варианте осуществления способ предусматривает по меньшей мере стадию смешивания соединения по формуле (III-A):



(III-A)

с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (III);

где:

L представляет собой C_1-C_6 алкил или отсутствует

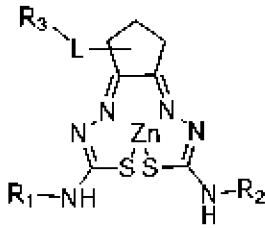
R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) или $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) или $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, галоген, гидроксид, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ алкил), $C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ или $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл), где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены один, два или три раза C_6-C_{10} арилом и где $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) необязательно замещен один, два или три раза C_1-C_3 алкилом.

В варианте осуществления соль меди (II) представляет собой $CuCl_2$ или $Cu(OAc)_2$ или его гидрат.

В другом варианте осуществления способ предусматривает по меньшей мере стадии смешивания соединения по формуле (III-A) с солью цинка с образованием соединения по формуле (III-B):



(III-B),

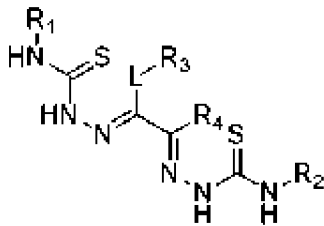
и смешивания соединения по формуле (III-B) с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (III).

В варианте осуществления соль цинка представляет собой $Zn(OAc)_2$ или его гидрат.

В варианте осуществления соль меди (II) представляет собой $CuCl_2$ или $Cu(OAc)_2$ или его гидрат.

Другой аспект по данному изобретению относится к способу получения соединения по формуле (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

В варианте осуществления способ предусматривает по меньшей мере стадию смешивания соединения по формуле (IV-A):



(IV-A)

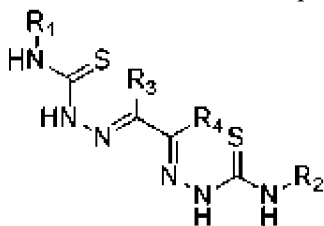
с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (IV) или его фармацевтически приемлемой соли;

где переменные L, R₁, R₂, R₃ и R₄ соответствуют переменным с таким же названием, как определено в формуле (IV).

В варианте осуществления соль меди (II) представляет собой $CuCl_2$ или $Cu(OAc)_2$ или его гидрат

Еще один аспект по данному изобретению относится к способу получения соединения по формуле (V) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

В варианте осуществления способ предусматривает по меньшей мере стадию смешивания соединения по формуле (V-A):



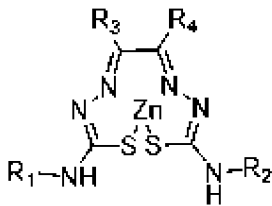
(V-A)

с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (V) или его фармацевтически приемлемой соли;

где переменные R_1 , R_2 , R_3 и R_4 соответствуют переменным с таким же названием, как определено в формуле (V).

В варианте осуществления соль меди (II) представляет собой $CuCl_2$ или $Cu(OAc)_2$ или его гидрат.

В другом варианте осуществления способ предусматривает по меньшей мере стадии смешивания соединения по формуле (V-A) с солью цинка с образованием соединения по формуле (V-B):



(V-B),

и смешивания соединения по формуле (V-B) с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (V).

В варианте осуществления соль цинка представляет собой $Zn(OAc)_2$ или его гидрат.

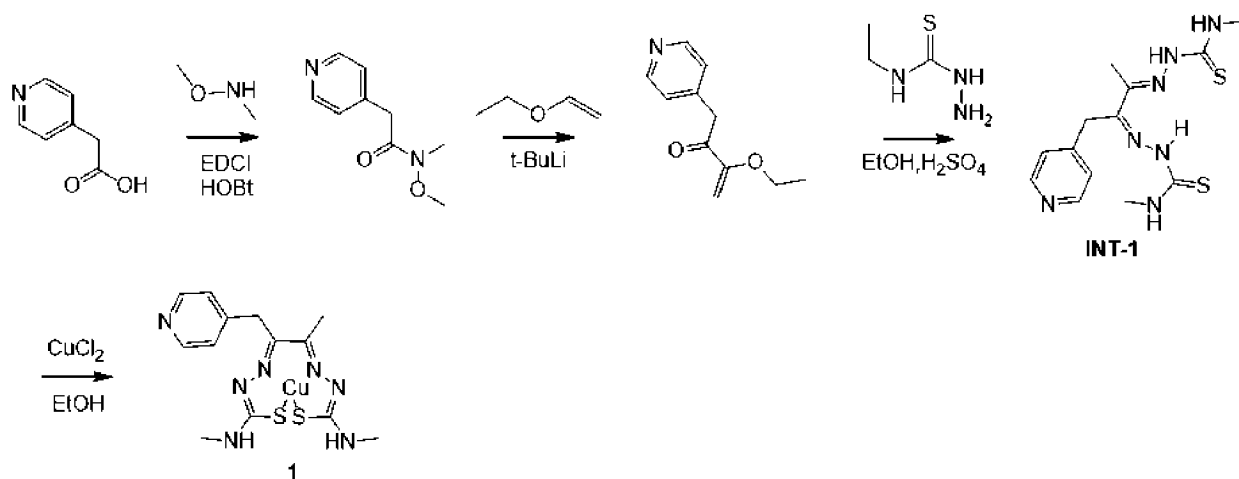
В варианте осуществления соль меди (II) представляет собой $CuCl_2$ или $Cu(OAc)_2$ или его гидрат.

ПРИМЕРЫ

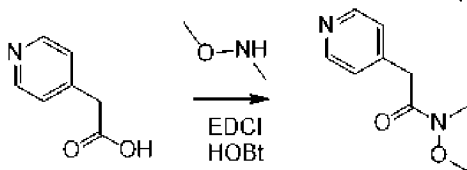
Настоящее изобретение дополнительно относится к следующим экспериментальным примерам. Такие примеры включены исключительно для иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения. Таким образом, данное изобретение не следует воспринимать как такое, которое ограничивается следующими примерами, а скорее как такое, которое охватывает любые и все варианты, которые станут очевидными в результате идей, представленных в данном документе.

Пример 1: Получение соединений 1-22

Схема 1: Синтез соединения 1

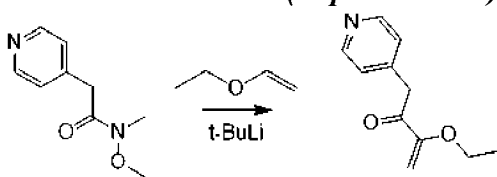


Синтез N-метокси-N-метил-2-(пиридин-4-ил)ацетамида:



К перемешанной смеси 4-пиридинуксусной кислоты (4,2 г, 24,2 ммоль) N, O-диметилгидроксиламина (2,8 г, 29,1 ммоль), HOBt (3,9 г, 29,1 ммоль) и TEA (12 мл, 84,7 ммоль) в DCM (100 мл) при 4°C добавляли EDCI (5,6 г, 29,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от 100% DCM до 5% MeOH). Выход 2,9 г (66%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,14 мин). МС (ИЭР) m/z 232,3 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 3,21 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 7,24 (д, 2H), 8,55 (д, 2H).

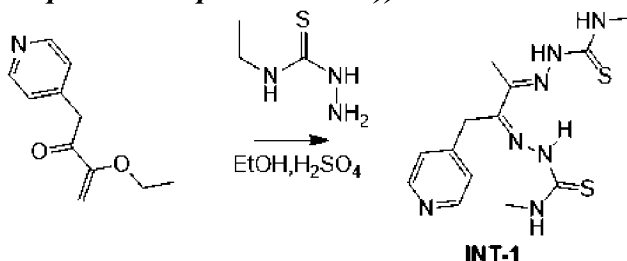
Синтез 3-этокси-1-(пиридин-4-ил)бут-3-ен-2-она:



Раствор этилвинилового эфира (3,1 г, 42,9 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *tert*-бутиллитий (1,7 М, 23,0 мл, 38,8 ммоль) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C. Добавляли раствор N-метокси-N-метил-2-(пиридин-4-ил)ацетамида (0,7 г, 3,8 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3 × 50 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, раствор декантировали и растворители удаляли при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без

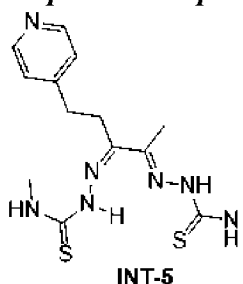
дополнительной очистки. Выход 0,2 г (27%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,72 мин). МС (ИЭР) m/z 192,4 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,40 (т, 3H), 3,83 (к, 2H), 3,99 (с, 2H), 4,41 (д, 1H), 5,25 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,54 (дд, 2H).

Синтез INT-1 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-4-ил)бутан-2,3-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



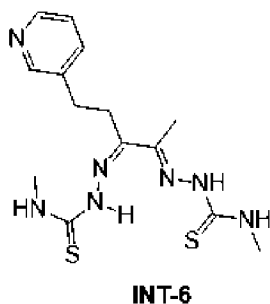
3-Этоксид-1-(пиридин-4-ил)бут-3-ен-2-он (0,2 г, 1,04 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,22 г, 2,08 ммоль) и 3 капли H₂SO₄ и реакцию перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и всю ночь при температуре окружающей среды. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Осадок фильтровали, промывали EtOH, Et₂O и сушили. Выход 0,21 г (60%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,98 мин). МС (ИЭР) m/z 338,9 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 2,28 (с, 3H), 2,98 (д, 3H), 3,02 (д, 3H), 4,76 (с, 2H), 7,72 (д, 2H), 8,36 (дд, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,78 (д, 2H), 10,35 (с, 1H), 10,85 (с, 1H).

Синтез INT-5 ((2Z,2'E)-2,2'-(5-(пиридин-4-ил)пентан-2,3-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



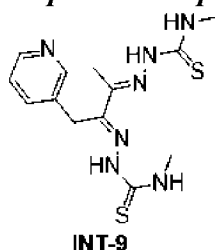
INT-5 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1**. Выход 1,54 г (85%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,94 мин). МС (ИЭР) m/z 352,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 2,15 (с, 3H), 2,66 (т, 2H), 3,01 (д, 6H), 3,28 (т, 2H), 7,32 (д, 2H), 8,21 (дд, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,45 (д, 2H), 10,21 (с, 1H), 10,67 (с, 1H).

Синтез INT-6 ((2Z,2'E)-2,2'-(5-(пиридин-3-ил)пентан-2,3-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



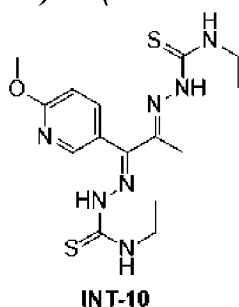
INT-6 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1**. Выход 0,42 г (49%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,94 мин). МС (ИЭР) m/z 352,4 [МН]⁺.

Синтез INT-9 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-3-ил)бутан-2,3-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



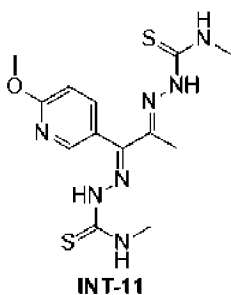
INT-9 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1**. Выход 8,6 г (76%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,91 мин). МС (ИЭР) m/z 338,4 [МН]⁺.

Синтез INT-10 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



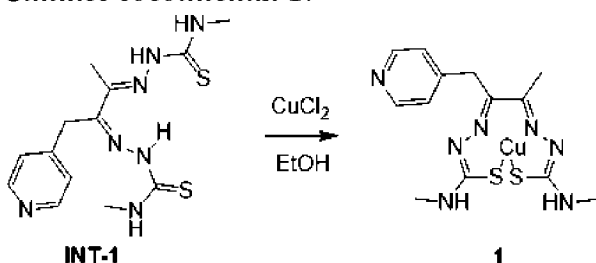
INT-10 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1**. Выход 1,2 г (46,2%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,52 мин, МС (ИЭР) m/z 382,0 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 0,94 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,34 (к, 2H), 3,60 (к, 2H), 3,91 (с, 3H), 6,44 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,68 (ушир. с, 1H), 9,54 (с, 1H), 10,71 (с, 1H).

Синтез INT-11 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



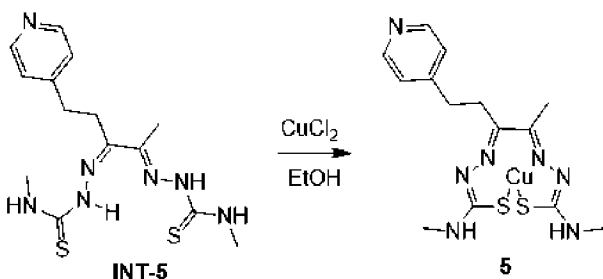
INT-11 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1**. Выход 0,7 г (56,6%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,41 мин, МС (ИЭР) m/z 354,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 2,36 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 6,95 (д, 1H), 7,15 (ушир. с, 1H), 7,61 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,62 (ушир. с, 1H), 9,54 (с, 1H), 10,56 (с, 1H).

Синтез соединения 1:



CuCl₂·2H₂O (0,08 г, 0,48 ммоль) добавляли к **INT-1** (0,15 г, 0,44 ммоль) в этаноле (6 мл). Смесь перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2 × 50 мл), этанолом (2 × 50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5 × 50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,075 г (42%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,29). МС (ИЭР) m/z 399,1 [МН]⁺.

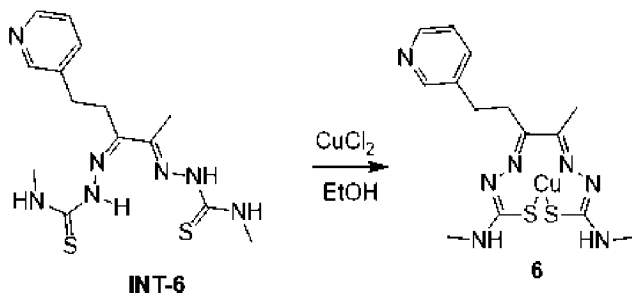
Синтез соединения 5:



Указанное в заголовке соединение получали из **INT-5** согласно способу с получением соединения 1. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2 × 50 мл), этанолом (2 × 50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5 × 50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,5 г (78%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5

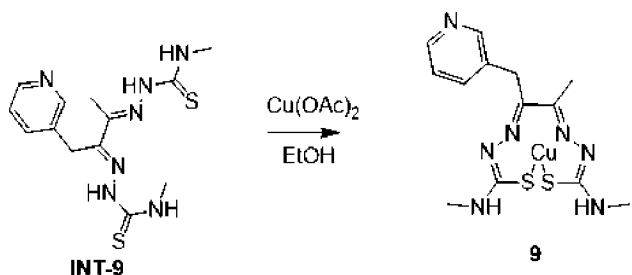
мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,26). МС (ИЭР) m/z 413,4 [МН]⁺.

Синтез соединения 6:



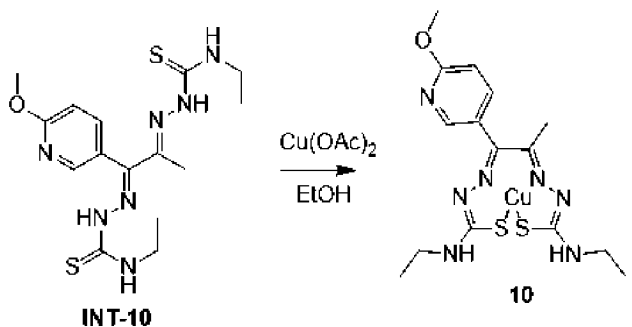
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-6** согласно способу с получением соединения 1. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,18 г (95%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,25). МС (ИЭР) m/z 412,9 [МН]⁺.

Синтез соединения 9:



Указанное в заголовке соединение получали из **INT-9** согласно способу с получением соединения 1. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 2,3 г (97%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,30). МС (ИЭР) m/z 399,1 [МН]⁺.

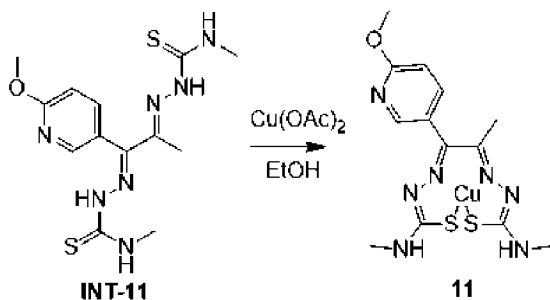
Синтез соединения 10:



Указанное в заголовке соединение получали из **INT-10** согласно способу с

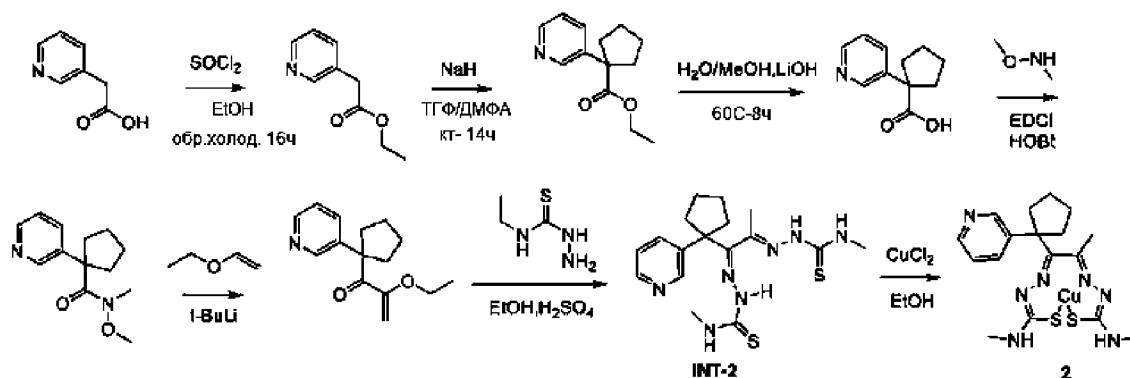
получением соединения 1. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,13 г (37,3%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,31). МС (ИЭР) m/z 443,5 [МН]⁺.

Синтез соединения 11:

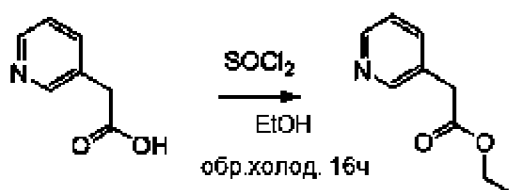


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-11** согласно способу с получением соединения 1. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,12 г (34,5%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,97). МС (ИЭР) m/z 415,3 [МН]⁺.

Схема 2: Синтез соединения 2



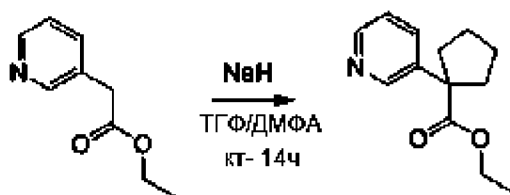
Синтез этил-2-(пиридин-3-ил)ацетата:



К перемешанному раствору 3-пиридинуксусной кислоты (25,0 г, 145 ммоль) в EtOH (250 мл) при 0-5°C добавляли SOCl₂ (11,6 мл, 160 ммоль) в течение 15 мин. Затем

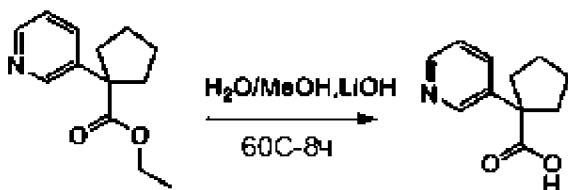
реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение дополнительных 16 ч. EtOH выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли водн. 2 М Na₂CO₃ (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход 22,3 г (93%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.): 1,26 (т, 3 H), 3,62 (с, 2 H), 4,17 (к, 2 H), 7,27-7,28 (м, 1 H), 7,64-7,65 (м, 1 H), 8,53 (м, 2 H).

Синтез этил-1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоксилата:



К перемешанной суспензии гидрида натрия (7,3 г, 181 ммоль, 60% в масле) в сухом THF (160 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор этил-2-(пиридин-3-ил)ацетата (10,0 г, 60,5 ммоль) в сухом THF (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин (до прекращения образования газа). Затем при 0°C добавляли дибромбутан (19,6 г, 90,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Впоследствии реакционную смесь гасили водным насыщенным хлоридом аммония (60 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное темное твердое вещество очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюировали гексаном-этилацетатом, от 4:1 до 1:1). Выход 9,8 г (74%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,01 мин). МС (ИЭР) m/z 220,6 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,16 (т, 3H), 1,74-1,78 (м, 4H), 1,88-1,98 (м, 2H), 2,67-2,73 (м, 2H), 4,09 (к, 2H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,67-7,71 (м, 1H), 8,49 (дд, 1H), 8,65 (дд, 1H).

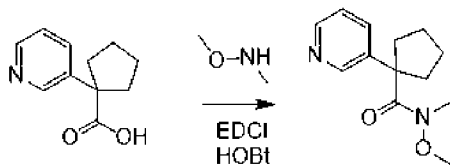
Синтез 1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты:



Раствор этил-1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоксилата (8,4 г, 38,5 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли к 20% водному раствору LiOH (2,5 г, 96,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 60°C. Затем растворитель удаляли сушкой сублимацией и соответствующий неочищенный продукт использовали на следующей

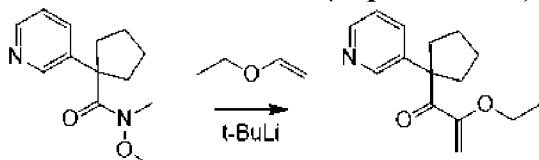
стадии без дополнительной очистки. Выход 7 г (80%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,82 мин). МС (ИЭР) m/z 192,1 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,66-1,70 (м, 4Н), 1,85-1,92 (м, 2Н), 2,52-2,58 (м, 2Н), 7,56 (дд, 1Н), 7,98-8,02 (м, 1Н), 8,58 (дд, 1Н), 8,66 (д, 1Н), 12,66 (ушир. с, 1Н).

Синтез N-метокси-N-метил-1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоксамида:



К перемешанной смеси 1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (5,0 г, 22,0 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (2,6 г, 26,4 ммоль), HOBT (3,6 г, 26,4 ммоль) и ТЕА (10,8 мл, 77 ммоль) в DCM (150 мл) при 4°C добавляли EDCI (5,1 г, 26,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от 100% DCM до 5% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения. Выход 2,5 г (49%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,84 мин). МС (ИЭР) m/z 235,3 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,66-1,81 (м, 4Н), 2,05-2,11 (м, 2Н), 2,42-2,48 (м, 2Н), 2,89 (с, 3Н), 3,13 (с, 3Н), 7,34 (к, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 8,59 (д, 1Н).

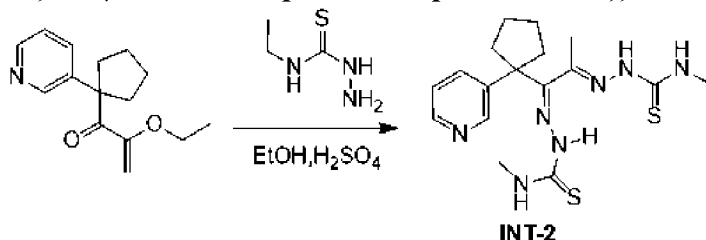
Синтез 2-этокси-1-(1-(пиридин-3-ил)циклопентил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (1,69 г, 23,6 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М, 13,0 мл, 21,5 ммоль) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C. Добавляли раствор N-метокси-N-метил-1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоксамида (1,0 г, 4,3 ммоль) в THF (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3 × 50 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄. Раствор декантировали и растворители удаляли при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки. Выход 0,85 г (81%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,11 мин). МС (ИЭР) m/z 246,4 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400

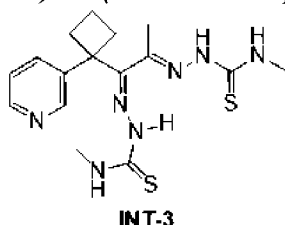
МГЦ, CDCl₃): δ (м. д.) 1,05 (т, 3H), 1,69-1,73 (м, 4H), 2,06-2,08 (м, 2H), 2,46-2,52 (м, 2H), 3,50 (к, 2H), 4,30 (д, 1H), 5,18 (д, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 8,45 (дд, 1H), 8,52 (д, 1H).

Синтез INT-2 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(1-(пиридин-3-ил)циклопентил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



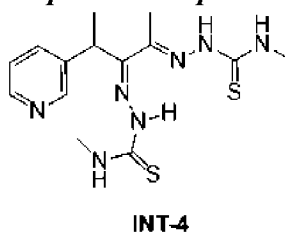
2-Этоксипропан-2-он-1-(1-(3-пиридинил)циклопентил) (0,85 г, 3,5 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,80 г, 7,7 ммоль) и 3 капли H₂SO₄ и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и всю ночь при температуре окружающей среды. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Осадок фильтровали, промывали EtOH, Et₂O и сушили. Выход 0,21 г (15%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,00 мин). МС (ИЭР) m/z 392,3 [МН]⁺.

Синтез INT-3 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(1-(пиридин-3-ил)циклобутил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-3 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения INT-2. Выход 0,08 г (10%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,01 мин). МС (ИЭР) m/z 378,5 [МН]⁺.

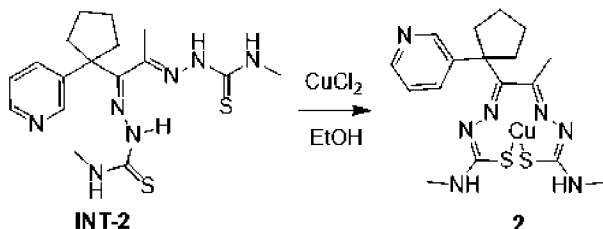
Синтез INT-4 ((2Z,2'E)-2,2'-(4-(пиридин-3-ил)пентан-2,3-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-4 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения INT-2. Выход 0,58 г (42%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3

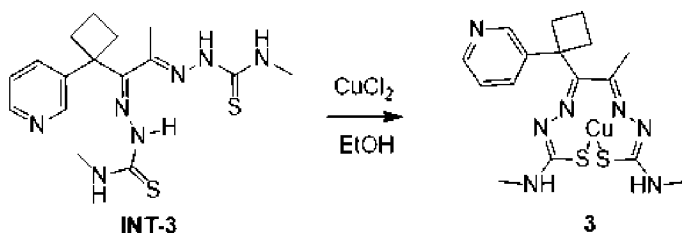
мин, время удерживания 0,96 мин). МС (ИЭР) m/z 352,3 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м. д.) 1,52 (д, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,90 (д, 3H), 3,00 (д, 3H), 5,23 (к, 1H), 7,32-7,34 (м, 1H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,46 (д, 2H), 9,84 (с, 1H), 10,30 (с, 1H).

Синтез соединения 2:



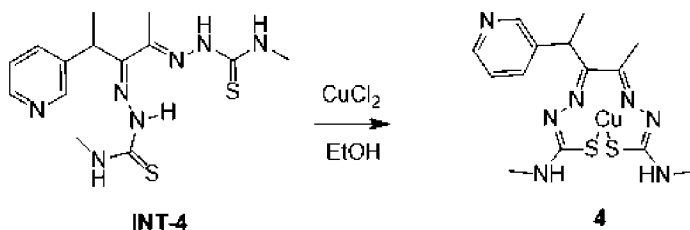
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,08 г, 0,5 ммоль) добавляли к INT-2 (0,18 г, 0,46 ммоль) в этаноле (6 мл). Смесь перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,08 г (39%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,01). МС (ИЭР) m/z 453,4 [МН]⁺.

Синтез соединения 3:



Указанное в заголовке соединение получали из INT-3 согласно способу с получением соединения 2. Образованный комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,05 г (61%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,49). МС (ИЭР) m/z 439,0 [МН]⁺.

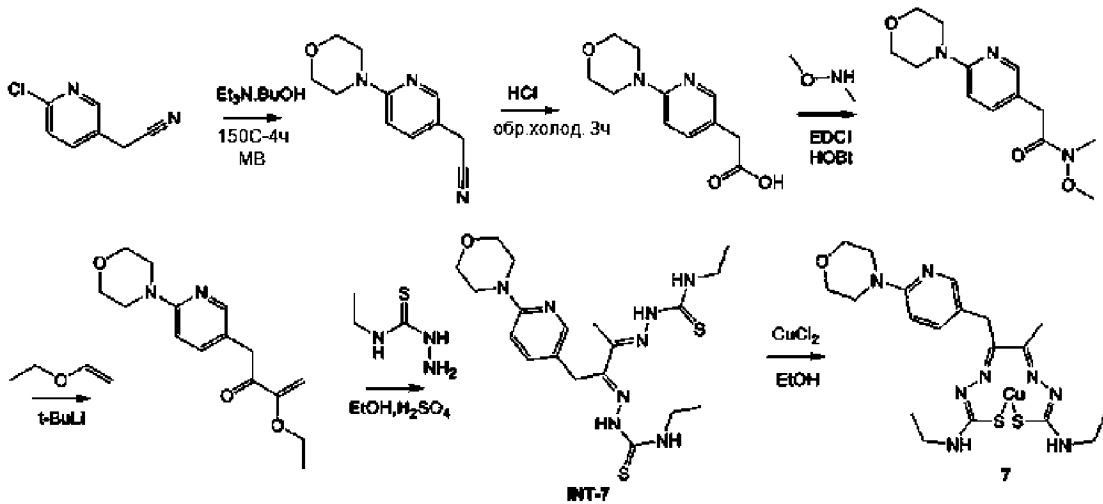
Синтез соединения 4:



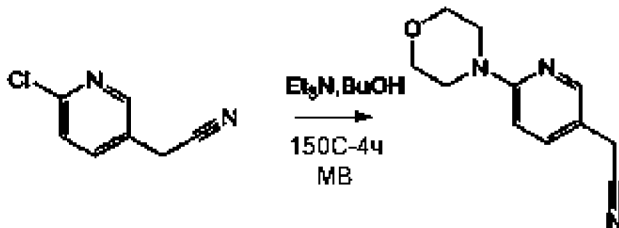
Указанное в заголовке соединение получали из INT-4 согласно способу с получением соединения 2. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка.

Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2 × 50 мл), этанолом (2 × 50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5 × 50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,61 г (89%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,30). МС (ИЭР) m/z 413,5 [MН]⁺.

Схема 3: Синтез соединения 7

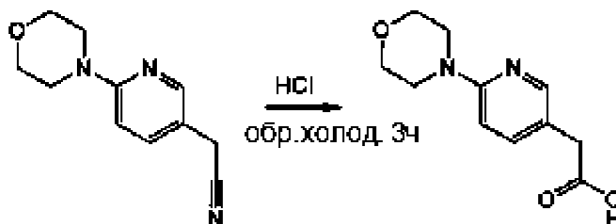


Синтез 2-(6-морфолинопиридин-3-ил)ацетонитрила:



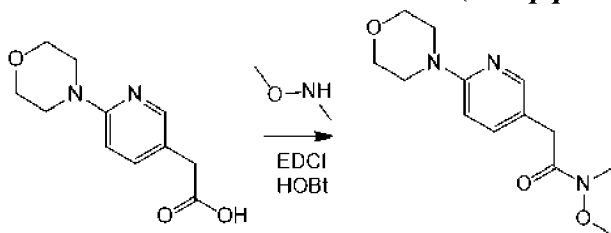
Раствор (6-хлорпиридин-3-ил)ацетонитрила (1,8 г, 11,8 ммоль), триэтиламина (3,3 мл, 23,5 ммоль) и морфолина (1,13 г, 13,1 ммоль) в *n*-бутаноле (15 мл) нагревали в течение 2 ч при 150°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, СС14-этилацетат 8:2). Выход 0,7 г (29%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,91 мин). МС (ИЭР) m/z 204,1 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м. д.) 2,42 (д, 4H), 3,69 (д, 4H), 3,86-3,88 (м, 2H), 6,83-6,87 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 8,08 (с, 1H).

Синтез 2-(6-морфолинопиридин-3-ил)уксусной кислоты:



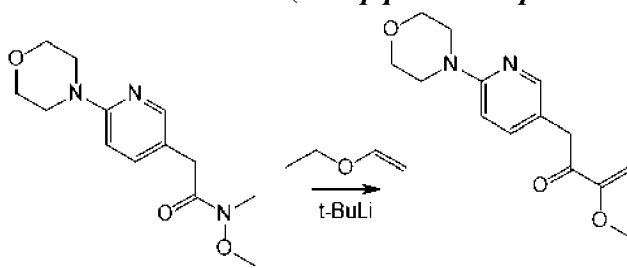
Смесь 2-(6-морфолинопиридин-3-ил)ацетонитрила (1,0 г, 5,2 ммоль) в конц. хлористоводородной кислоте (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Жидкости отделяли в вакууме с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (1,40 г, 86,8%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,51 мин). МС (ИЭР) m/z 223,6 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м. д.) 3,66 (с, 2H), 3,73 (с, 8H), 7,36 (д, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,97 (д, 1H), 13,94 (ушир. с, 1H).

Синтез N-метокси-N-метил-2-(6-морфолинопиридин-3-ил)ацетамида:



К смеси 2-(6-морфолинопиридин-3-ил)уксусной кислоты (1,4 г, 4,5 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (0,53 г, 5,4 ммоль), HOBT (0,73 г, 5,4 ммоль) и TEA (2,2 мл, 15,7 ммоль) в DCM (25 мл) при 4°C добавляли EDCI (1,03 г, 5,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от 100% DCM до 5% MeOH) с получением неочищенного указанного в заголовке продукта. Выход 1,0 г (84%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,91 мин). МС (ИЭР) m/z 266,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 3,20 (с, 3H), 3,48 (т, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,82 (т, 4H), 6,63 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H).

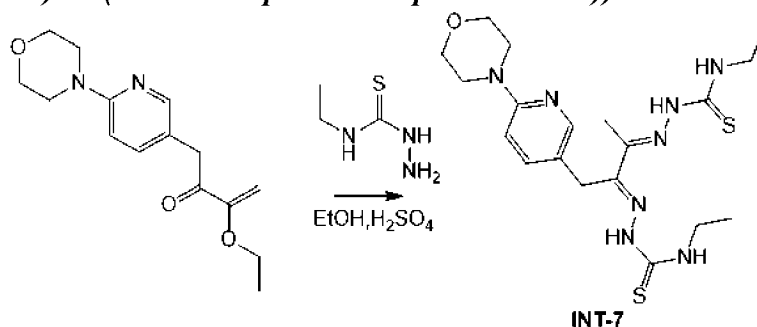
Синтез 3-этокси-1-(6-морфолинопиридин-3-ил)бут-3-ен-2-она:



Раствор этилвинилового эфира (3,0 г, 41,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М, 20,2 мл, 34,6 ммоль) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, охлаждали до -30°C и добавляли эфират магния бромид (8,9 г, 34,6 ммоль). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 15 мин и добавляли раствор N-метокси-N-метил-2-(6-морфолинопиридин-3-ил)ацетамида (1,0 г, 3,8 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Смесь оставляли достигать к. т. самостоятельно и перемешивали всю ночь. За прогрессом

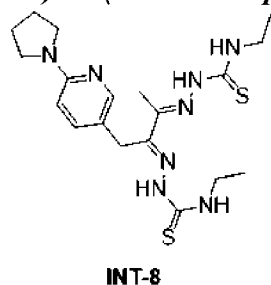
реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 . Раствор декантировали и растворители удаляли при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,26 г (25%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,96 мин). МС (ИЭР) m/z 277,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ (м. д.) 1,43 (т, 3H), 2,01-2,04 (м, 4H), 3,46-3,51 (м, 4H), 3,82 (к, 2H), 3,84 (с, 2H), 4,41 (д, 1H), 5,22 (д, 1H), 6,39 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H).

Синтез INT-7 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(6-морфолинопиридин-3-ил)бутан-2,3-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



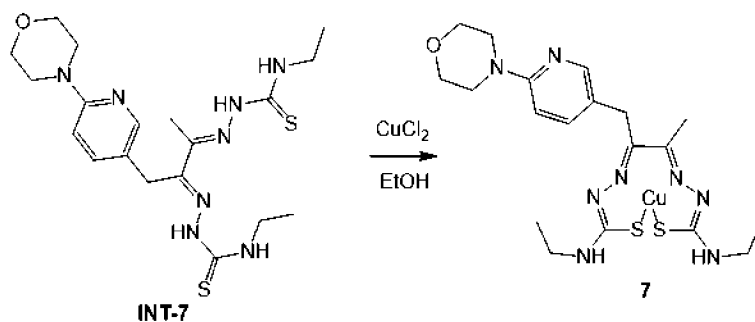
3-Этоксипропан-1-ил(6-морфолинопиридин-3-ил)бут-3-ен-2-он (0,26 г, 0,94 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,22 г, 1,88 ммоль) и 3 капли H_2SO_4 и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и всю ночь при температуре окружающей среды. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Осадок фильтровали, промывали EtOH , Et_2O и сушили. Выход 0,41 г (97%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,14 мин). МС (ИЭР) m/z 451,5 [МН]⁺.

Синтез INT-8 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бутан-2,3-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



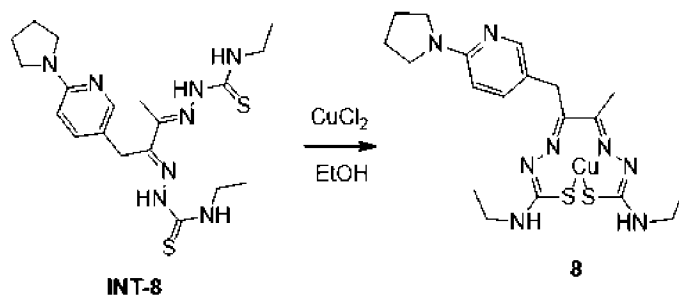
INT-8 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-7**. Выход 0,25 г (99%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,17 мин). МС (ИЭР) m/z 435,5 [МН]⁺.

Синтез соединения 7:



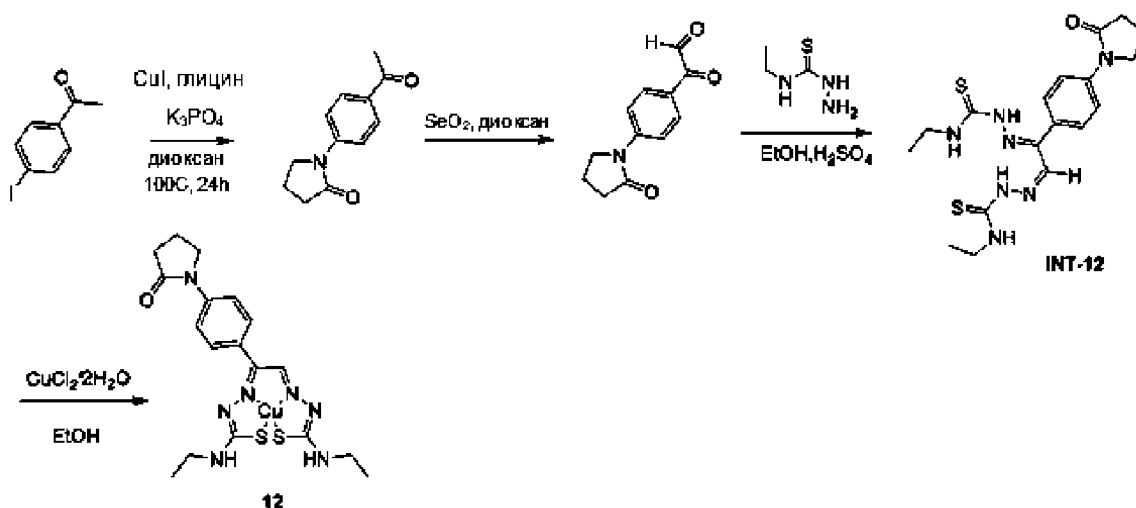
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,07 г, 0,4 ммоль) добавляли к **INT-7** (0,18 г, 0,4 ммоль) в этаноле (6 мл). Смесь перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,03 г (14%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,55). МС (ИЭР) m/z 512,7 [МН]⁺.

Синтез соединения 8:

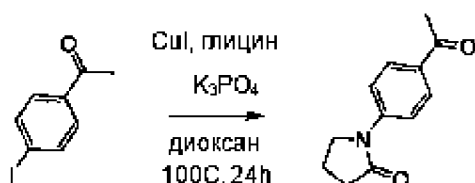


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-8** согласно способу с получением соединения 7. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,05 г (16%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,57). МС (ИЭР) m/z 496,5 [МН]⁺.

Схема 4: Синтез соединения 12

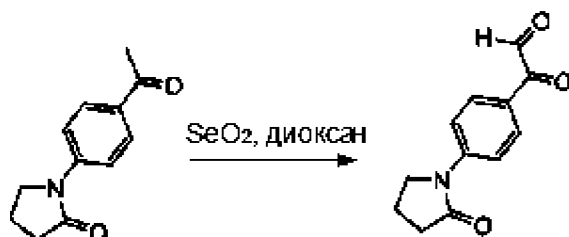


Синтез 1-(4-ацетилфенил)пирролидин-2-она:



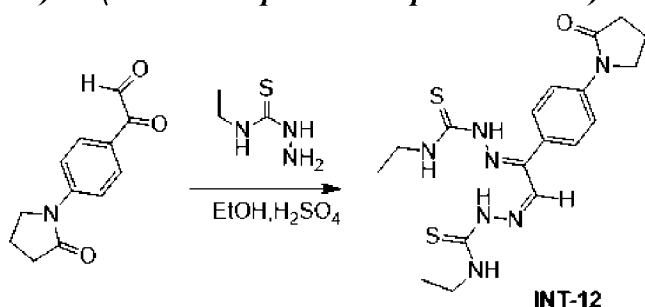
К смеси пирролидин-2-она (1,7 г, 20,0 ммоль), 1-(4-йодфенил)этанона (4,1 г, 16,7 ммоль), CuI (0,32 г, 1,67 ммоль), глицина (0,25 г, 3,34 ммоль) добавляли фосфат калия (2,1 г, 40,0 ммоль). Стеклообразную пробирку вакуумировали, заполняли аргонем при комнатной температуре и герметизировали. С помощью шприца в атмосфере аргона добавляли DMF (0,5 мл). Смесь затем перемешивали в течение 24 ч при 100°C. Охлажденную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюирование градиентом от 1:8 до 1:2 этилацетат-гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. Выход 3,2 г (94%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 2,22 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,66 (т, 2H), 3,92 (т, 2H), 7,77 (дд, 2H), 7,99 (дд, 2H).

Синтез 2-оксо-2-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)ацетальдегида:



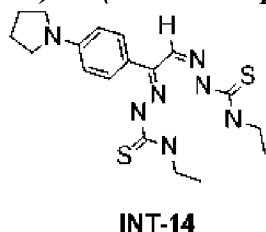
Колбу заполняли SeO_2 (0,16 г, 1,5 ммоль), 1,4-диоксаном (3 мл) и водой (0,5 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO_2 . Добавляли 1-(4-ацетилфенил)пирролидин-2-он (0,3 г, 1,47 ммоль) и реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником всю ночь. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ ($\text{CCl}_4\text{-EtOAc}$ 7:3). Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат концентрировали в вакууме до удаления большей части 1,4-диоксана. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. Выход 0,25 г (83%).

Синтез INT-12 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-Оксо-2-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)ацетальдегид (0,25 г, 1,2 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,35 г, 2,4 ммоль) и 3 капли H_2SO_4 и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и в течение 15 ч при температуре окружающей среды. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ ($\text{CCl}_4\text{-EtOAc}$ 7:3). Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,45 г (73%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,49 мин). МС (ИЭР) m/z 420,5 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ (м. д.) 1,15 (т, 3H), 1,19 (т, 3H), 2,94-2,11 (м, 2H), 2,28 (с, 1H), 3,36-3,47 (м, 1H), 3,57-3,65 (м, 4H), 3,82 (т, 2H), 7,69-7,82 (м, 4H), 7,94 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,91 (т, 1H), 11,77 (с, 1H), 12,31 (с, 1H).

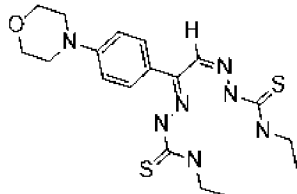
Синтез INT-14 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-14 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-12**. Выход 0,3 г (15,5%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,92 мин, МС (ИЭР) m/z 406,3 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6):

d_6): δ (м. д.) 1,12-1,24 (м, 6H), 1,91-2,06 (м, 4H), 3,19-3,29 (м, 4H), 3,53-3,66 (м, 4H), 6,58 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 7,93 (ушир. с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,74 (ушир. с, 1H), 11,73 (с, 1H), 12,16 (с, 1H).

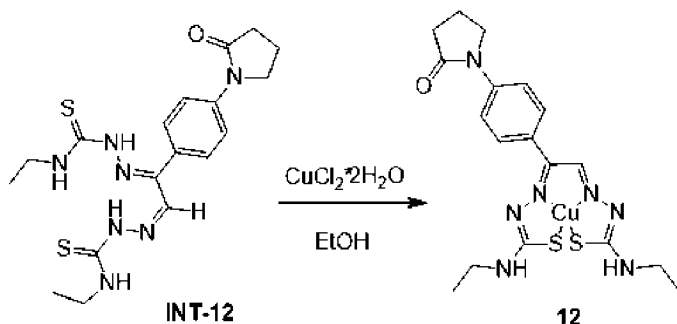
Синтез INT-15 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(4-морфолинофенил)этан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-15

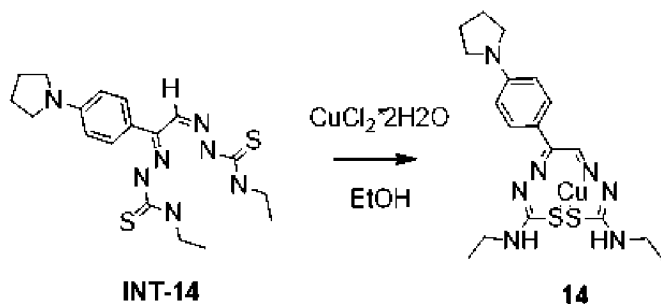
INT-15 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения INT-12. Выход 1,1 г (53,5%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,66 мин, МС (ИЭР) m/z 422,4 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ (м. д.) 1,16 (т, 3H), 1,20 (т, 3H), 3,16-3,24 (м, 4H), 3,54-3,66 (м, 4H), 3,71-3,79 (м, 4H), 7,00 (д, 2H), 7,23 (ушир. с, 1H), 7,70 (д, 2H), 7,95 (ушир. с, 1H), 8,83 (ушир. с, 1H), 11,74 (с, 1H), 12,23 (с, 1H).

Синтез соединения 12:



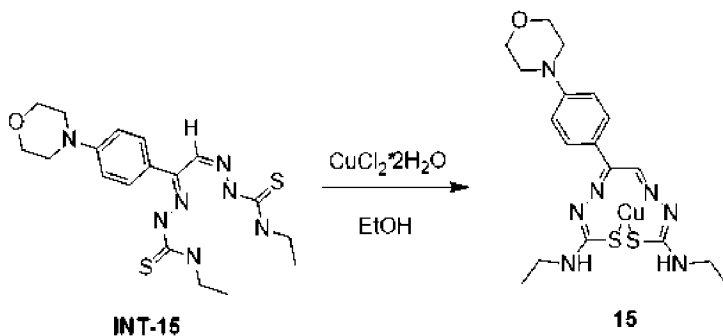
$CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,16 г, 0,9 ммоль) добавляли к INT-12 (0,4 г, 0,9 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили в вакууме. Выход 0,016 г (4%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,84). МС (ИЭР) m/z 481,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 14:



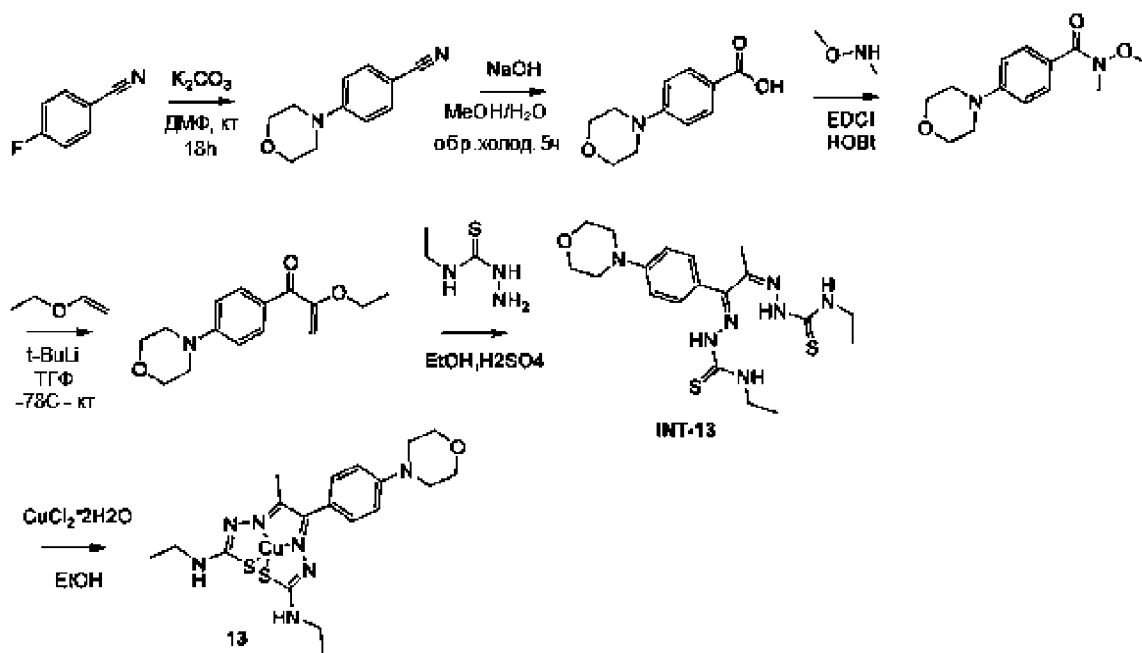
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-14** согласно способу с получением соединения 12. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,057 г (49,6%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,34). МС (ИЭР) m/z 467,0 [МН]⁺.

Синтез соединения 15:

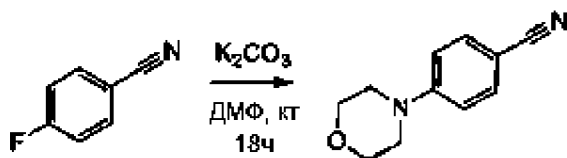


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-15** согласно способу с получением соединения 12. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,17 г (85%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,97). МС (ИЭР) m/z 483,5 [МН]⁺.

Схема 5: Синтез соединения 13

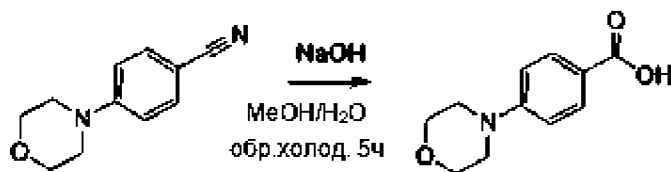


Синтез 4-морфолинобензонитрила:



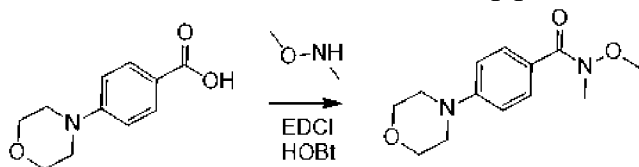
Перемешанный раствор 4-фторбензонитрила (2,0 г, 16,5 ммоль) в безводном диметилформаиде (5 мл), морфолин (1,44 г, 16,5 ммоль) и K_2CO_3 (2,85 г, 20,6 ммоль) добавляли и нагревали в течение 18 ч при $110^\circ C$. Добавляли воду и образованный осадок фильтровали, промывали водой и гексаном. Выход 2,6 г (83%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,24 мин). МС (ИЭР) m/z 189,1 $[M]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ (м. д.) 3,27 (т, 4H), 3,72 (т, 4H), 7,02 (д, 2H), 7,60 (д, 2H).

Синтез 4-морфолинобензойной кислоты:



Перемешанный раствор 4-морфолин-4-илбензонитрила (2,6 г, 14,7 ммоль) и гидроксида натрия (2,2 г, 58,8 ммоль) в смеси воды (90 мл) и MeOH (5 мл) нагревали до температуры кипения с обратным холодильником над водяной баней в течение 5 часов. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и подкисляли водн. HCl (10%). Осадок фильтровали, промывали водой, сушили *in vacuo* при $60^\circ C$ и кристаллизовали из EtOH с получением соединения **2**. Выход 2,0 г (70%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ (м. д.) 3,12 (т, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,73 (т, 4H), 6,96 (т, 2H), 7,77 (т, 2H), 12,31 (ушир. с, 1H).

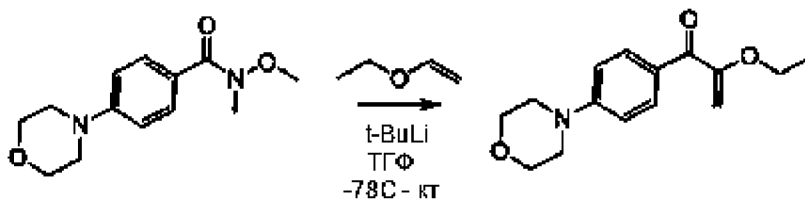
Синтез N-метокси-N-метил-4-морфолинобензамида:



К смеси 4-морфолинобензойной кислоты (1,4 г, 6,7 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,3 г, 8,7 ммоль), HOBT (1,0 г, 7,7 ммоль) и TEA (0,9 мл, 9 ммоль) в DCM (25 мл) при $4^\circ C$ добавляли EDCI (1,4 г, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь промывали водой (15 мл), водн. 1 н HCl (20 мл), водой (50 мл), соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от 100% DCM до 5% MeOH) с получением

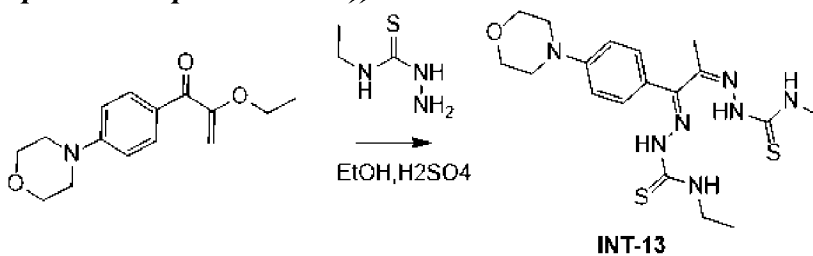
неочищенного указанного в заголовке продукта. Выход 0,97 г (58%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,12 мин). МС (ИЭР) m/z 251,6 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 3,26 (т, 4Н), 3,36 (с, 3Н), 3,59 (с, 3Н), 3,89 (т, 4Н), 6,89 (д, 2Н), 7,74 (д, 2Н).

Синтез 2-этокси-1-(4-морфолинофенил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (0,9 г, 12,2 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (25 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М, 6,6 мл, 11,1 ммоль) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C. Затем добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метил-4-морфолинобензамида (0,93 г, 3,7 ммоль) в THF (10 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,6 г (62%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,40 мин). МС (ИЭР) m/z 262,0 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,42 (т, 3Н), 3,33 (т, 4Н), 3,87 (т, 4Н), 3,94 (к, 2Н), 4,65 (д, 1Н), 4,91 (д, 1Н), 6,87 (д, 2Н), 7,92 (д, 2Н).

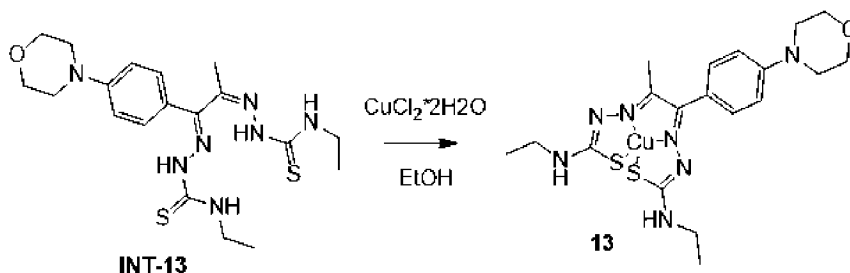
Синтез INT-13 ((2*Z*,2'*E*)-2,2'-(1-(4-морфолинофенил)пропан-1,2-диилден)бис(*N*-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-Этокси-1-(4-морфолинофенил)проп-2-ен-1-он (0,6 г, 2,3 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,6 г, 5,1 ммоль) и 3 капли H₂SO₄ и реакцию смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,3 г (30%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,49 мин). МС (ИЭР) m/z 436,4 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400

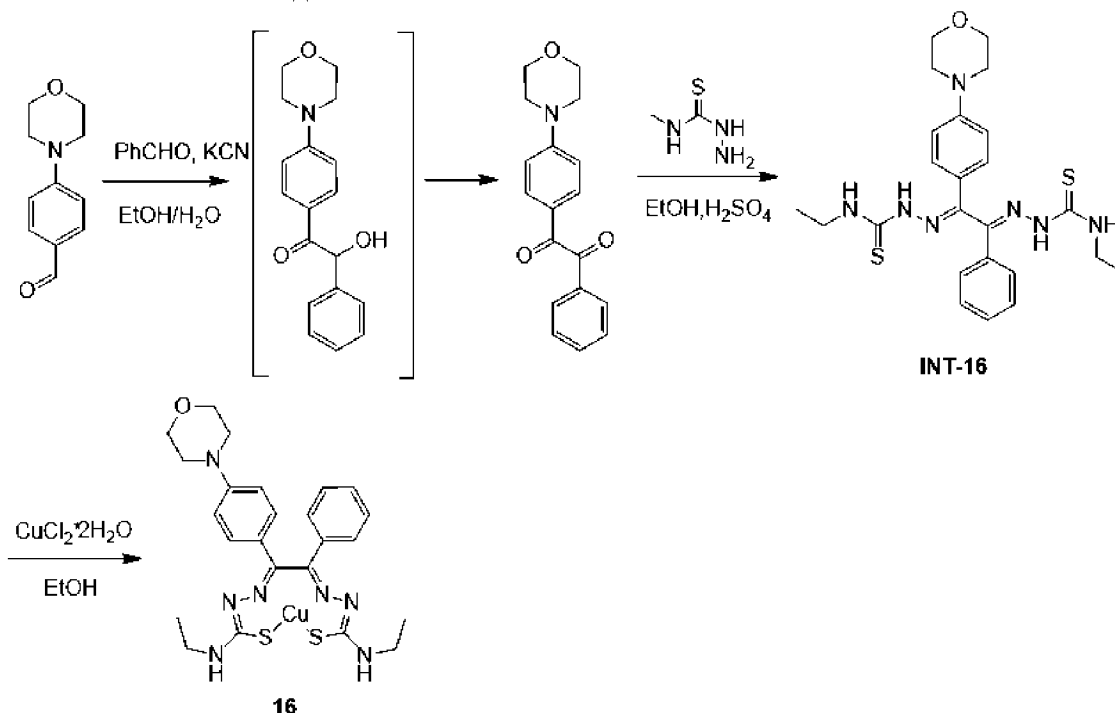
МГц, ДМСО- d_6): δ (м. д.) 0,93 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,19 (т, 4H), 3,34-3,38 (м, 2H), 3,56-3,63 (м, 2H), 3,75 (т, 4H), 6,97 (т, 1H), 7,12 (к, 4H), 8,70 (с, 1H), 8,74 (т, 1H), 10,75 (с, 1H).

Синтез соединения 13:

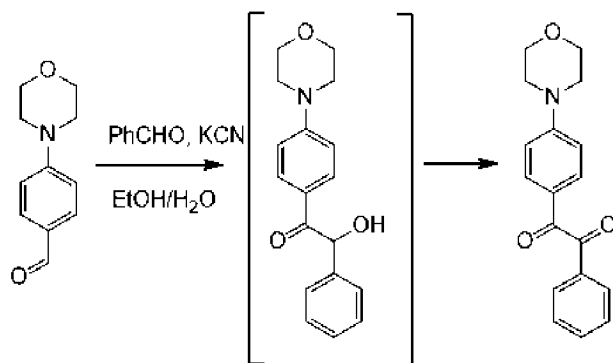


$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,07 г, 0,4 ммоль) добавляли к **INT-13** (0,17 г, 0,4 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили в вакууме. Выход 0,2 г (99%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,87). МС (ИЭР) m/z 497,4 $[\text{M}]^+$.

Схема 6: Синтез соединения 16

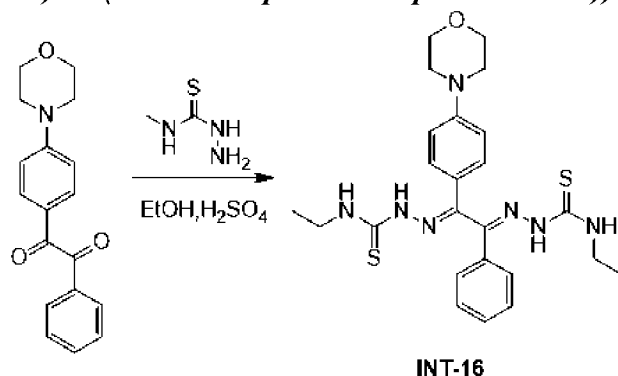


Синтез 1-(4-морфолинофенил)-2-фенилэтан-1,2-диона:



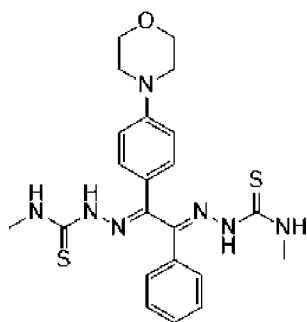
К перемешанному раствору 4-морфолинобензальдегида (24,0 г, 125 ммоль) и бензальдегида (13,3 г, 125 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли раствор цианида калия (0,43 г, 66 ммоль) в воде (35 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 5 ч, охлаждали до температуры окружающей среды. Раствор помещали в холодильник для фракционной кристаллизации при $\sim 8^{\circ}\text{C}$. Образованный осадок, состоящий в основном из альфа-гидроксикетона, был удален фильтрацией и отброшен, фильтрат выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент EtOAc-гексан). Выход 2,2 г (6%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ (м. д.) 3,36-3,40 (м, 4H), 3,84-3,89 (м, 4H), 6,87 (д, 2H), 7,50 (дд, 2H), 7,64 (дд, 1H), 7,88 (д, 2H), 7,99 (д, 2H).

Синтез INT-16 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(4-морфолинофенил)-2-фенилэтан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



1-(4-морфолинофенил)-2-фенилэтан-1,2-дион (0,61 г, 2,06 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,45 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et_2O и сушили. Выход 0,45 г (44%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSCD-d_6): δ (м. д.) 1,13-1,19 (м, 6H), 3,17-3,20 (м, 4H), 3,55 (к, 4H), 3,70-3,75 (м, 4H), 6,94 (д, 2H), 7,42-7,47 (м, 3H), 7,55 (д, 2H), 7,70-7,74 (м, 2H), 8,88 (ддд, 2H), 9,49 (д, 2H).

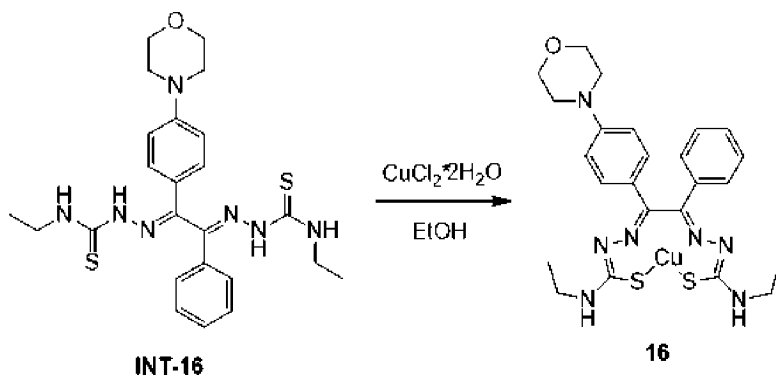
Синтез INT-17 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(4-морфолинофенил)-2-фенилэтан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-17

INT-17 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-16**. Выход 0,31 г (36%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ (м. д.) 2,99-3,06 (м, 6H), 3,17-3,20 (м, 4H), 3,70-3,74 (м, 4H), 6,94 (д, 2H), 7,42-7,47 (м, 3H), 7,55 (д, 2H), 7,70-7,74 (м, 2H), 8,84 (ддд, 2H), 9,49 (д, 2H).

Синтез соединения 16:

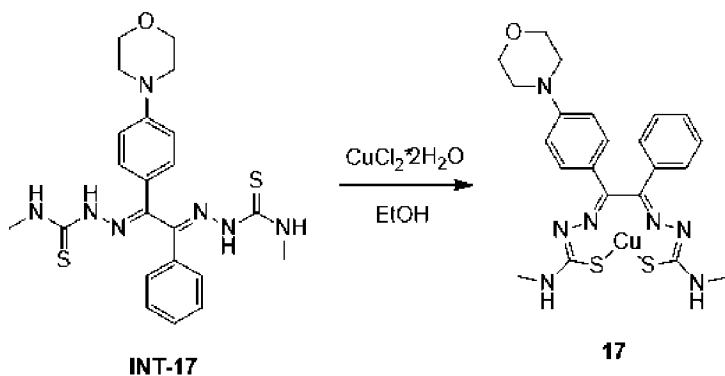


INT-16

16

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,06 г, 1,1 экв.) добавляли к **INT-16** (0,12 г, 0,26 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,03 г (22%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,21 мин). МС (ИЭР) m/z 559,0 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 17:



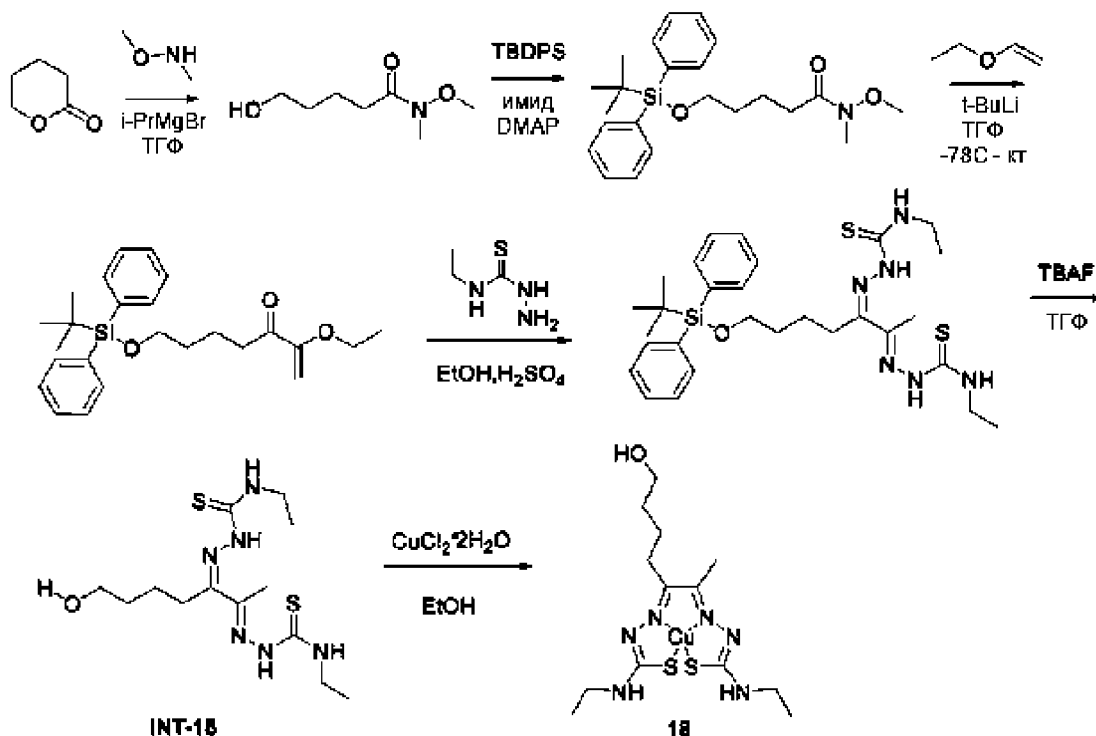
INT-17

17

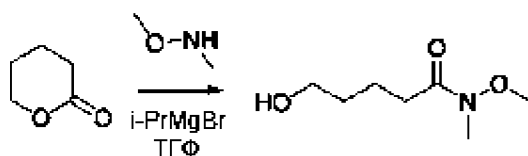
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-17** согласно способу с получением соединения 16. Образованный комплекс осаждали из реакционной смеси в

виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *в вакууме*. Выход 0,03 г (22%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,24 мин). МС (ИЭР) m/z 531,2 [МН]⁺.

Схема 7: Синтез соединения 18



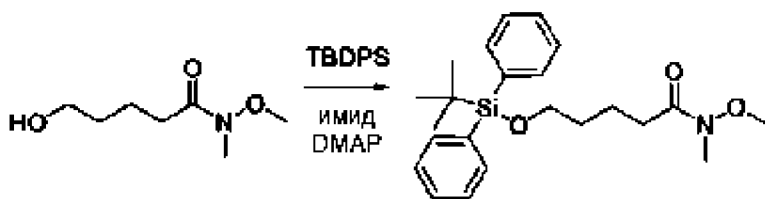
Синтез 5-гидрокси-N-метокси-N-метилпентанамида:



К суспензии лактона (4 г, 40 ммоль, 1 экв.) и N, O-диметилгидроксиамина гидрохлорида (6,04 г, 1,55 экв.) в THF (150 мл) при -20°C по каплям добавляли 2,9 М раствор *i*-PrMgBr в 2-метилтетрагидрофуране (50 мл, 3,6 экв.) в течение периода 30 минут. Смесь перемешивали при -20°C в течение 3 часов и гасили 50 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Слои разделяли и водный слой трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент от 80/20 EtOAc/гексаны до 100% EtOAc). Выход 2,0 г (31%). ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,57-1,63 (м, 2H), 1,70-1,76 (м, 2H), 2,44-2,50 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,62 (т, 2H), 3,68 (с, 2H). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,90

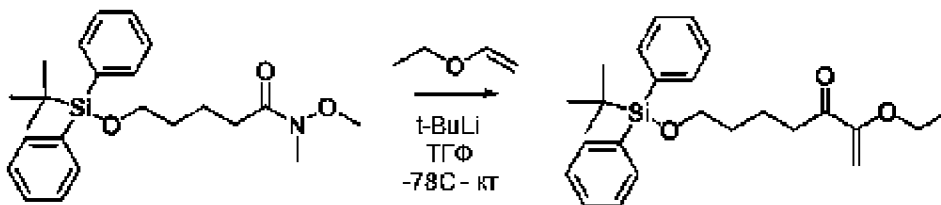
мин), МС (ИЭР) m/z 162,4 [МН]⁺.

Синтез 5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-N-метокси-N-метилпентанамида:



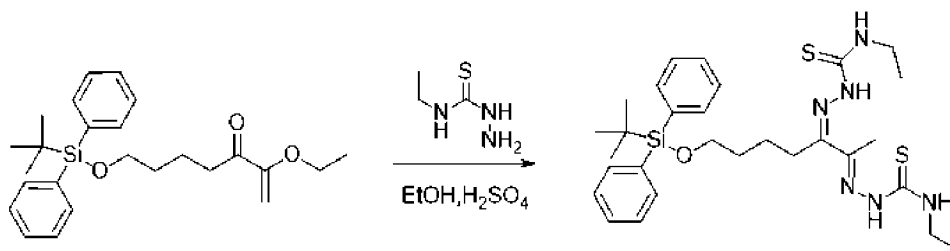
Смесь 5-гидрокси-N-метокси-N-метилпентанамида (2,1 г, 13 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутилдифенилсилилхлорида (5,4 г, 5 мл, 1,5 экв.), имидазола (1,6 г, 1,8 экв.) и DMAP (0,16 г, 0,1 экв.) в DMF (25 мл) перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии SiO₂/гексан, гексан:EtOAc 5:1. Выход 3 г (58,6%). ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,20 (с, 9H), 1,60-1,66 (м, 2H), 1,70-1,78 (м, 2H), 2,41-2,47 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,70 (т, 2H), 7,38-7,44 (м, 6H), 7,66-7,71 (м, 4H). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 2,20 мин), МС (ИЭР) m/z 400,5 [МН]⁺.

Синтез 7-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-этоксигепт-1-ен-3-она:



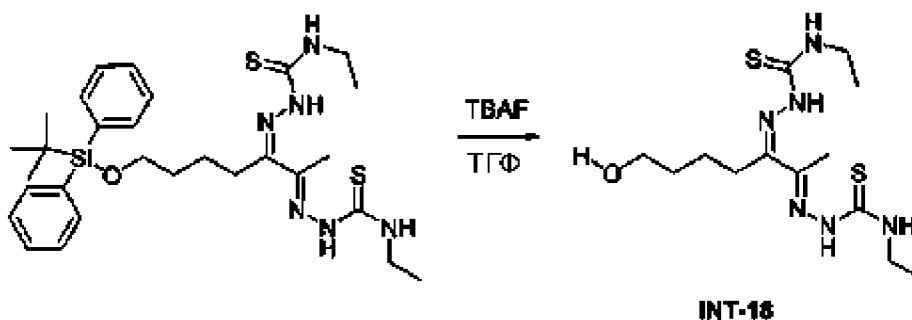
Раствор этилвинилового эфира (1,8 г, 2,4 мл, 3,3 экв.) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М, 13 мл, 3 экв.) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли 5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-N-метокси-N-метилпентанамид (3,0 г, 7,5 ммоль, 1 экв.) в THF и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 2,5 г (81%). ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,02 (с, 9H), 1,35 (т, 3H), 1,58-1,62 (м, 2H), 1,70-1,76 (м, 2H), 2,69 (т, 2H), 3,68 (т, 2H), 3,81 (к, 2H), 4,40 (д, 1H), 5,18 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 6H), 7,64-7,68 (м, 4H).

Синтез (2Z,2'E)-2,2'-(7-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гептан-2,3-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид):



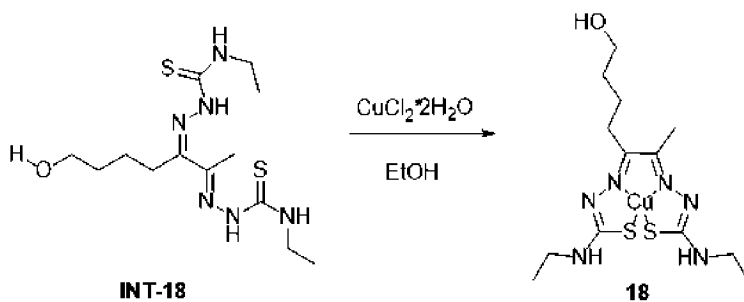
7-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-этоксигепт-1-ен-3-он (2,0 г, 4,9 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,16 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 1,71 г (60%). ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,88 (с, 9H), 6,72 (т, 6H), 1,40-1,60 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 3,38-3,43 (м, 4H), 3,56-3,62 (м, 4H), 7,38-7,44 (м, 6H), 7,56-7,61 (м, 4H), 10,21-10,23 (м, 2H), 10,38-10,42 (м, 2H).

Синтез INT-18 ((2Z,2'E)-2,2'-(7-гидроксигептан-2,3-диилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



Смесь ((2Z,2'E)-2,2'-(7-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гептан-2,3-диилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид) (1,3 г, 2,3 ммоль) и *n*-тетрабутиламмония фторидтригидрата (0,88 г, 1,2 экв.) в THF (25 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 60 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Выход 0,53 г (65%). ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,10-1,16 (м, 6H), 1,38-1,48 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 2,84-2,87 (м, 2H), 3,41-3,47 (м, 2H), 3,58-3,62 (м, 4H), 4,50 (т, 1H), 8,26-8,38 (м, 2H), 10,20 (с, 1H), 10,41 (с, 1H).

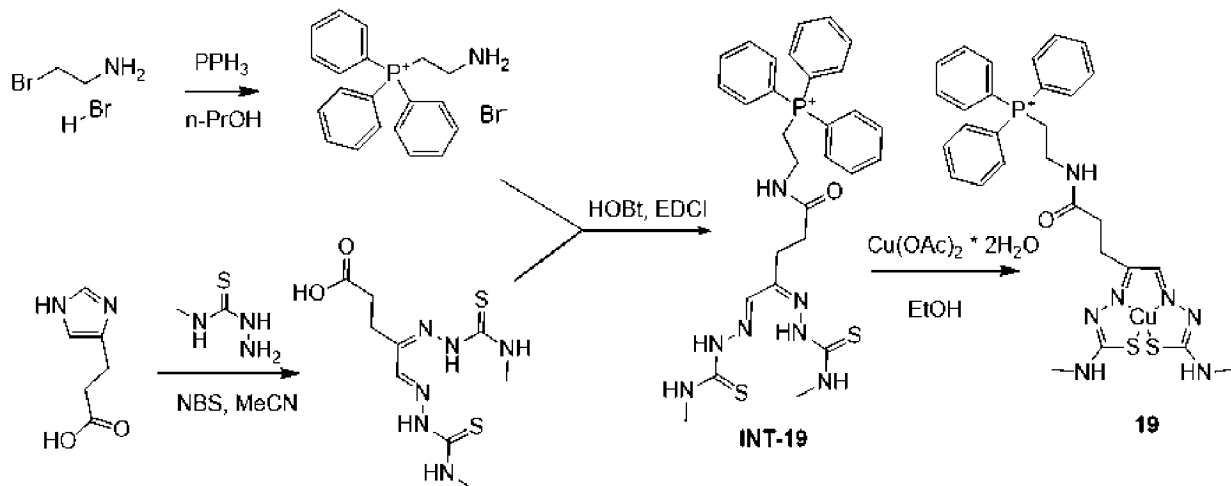
Синтез соединения 18:



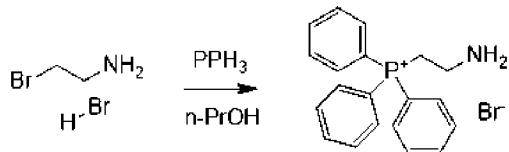
Cu(OAc)₂·2H₂O (0,12 г, 1,1 экв.) добавляли к INT-18 (0,18 г, 0,5 ммоль, 1 экв.) в

этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,06 г (25%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,74 мин). МС (ИЭР) m/z 408,5 [МН]⁺.

Схема 8: Синтез соединения 19

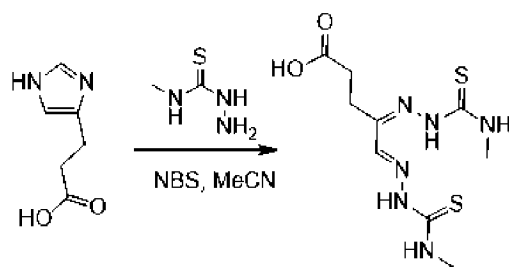


Синтез (2-аминоэтил)трифенилфосфонийбромида:



Перемешанный раствор трифенилфосфина (4,3 г, 16,6 ммоль) и 2-бромэтиламингидробромида (3,4 г, 16,6 ммоль) в *n*-пропаноле (100 мл) нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 72 ч в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до к. т., твердые вещества фильтровали, промывали частями сухого эфира и сушили *in vacuo*. Продукт растворяли в 50 мл воды, нерастворимые твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме досуха с получением указанного в заголовке соединения (6,40 г, 100%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,25 мин, МС (ИЭР) m/z 306,5 [МН]⁺.

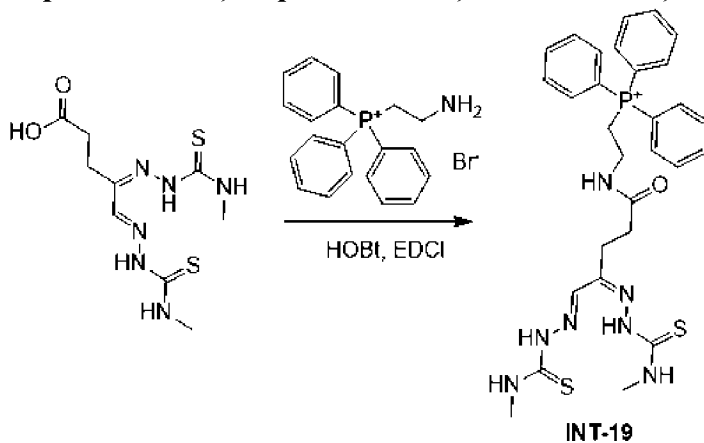
Синтез (4Z,5E)-4,5-бис(2-(метилкарбамотиоил)гидразинилиден)пентановой кислоты:



К перемешанному раствору имидазолпропионовой кислоты (0,5 г, 3,6 ммоль) в

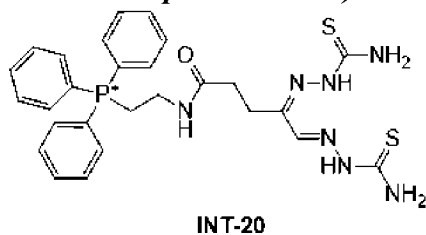
воде (18 мл) добавляли одну часть раствора NBS (0,63 г, 1 экв.) в ацетонитриле (5,5 мл). После перемешивания в течение 20 мин ацетонитрил удаляли *in vacuo*. К реакционной смеси добавляли раствор ацетат тригидрат натрия (0,7 г) и метилтиосемикарбазид (1,12 г, 3 экв.) в воде (7,5 мл). Кристаллы начали образовываться в течение 5 мин. Кристаллизацию продолжали 14 ч при температуре окружающей среды, осадок фильтровали и перекристаллизовывали из воды. Выход 0,34 г (31,3%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,10 мин, МС (ИЭР) m/z 305,0 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 2,41 (ушир. с, 2H), 2,91 (ушир. с, 2H), 2,99 (ушир. с, 6H), 7,60 (с, 1H), 8,29 (ушир. с, 1H), 8,54 (ушир. с, 1H), 10,80 (с, 1H), 11,73 (с, 1H).

Синтез **INT-19** ((2-((4Z,5E)-4,5-бис(2-(метилкарбамотиоил)гидразинилиден)пентанамидо)этил)трифенилфосфоний):



Смесь (4Z,5E)-4,5-бис(2-(метилкарбамотиоил)гидразинилиден)пентановой кислоты (0,44 г, 1,4 ммоль), (2-аминоэтил)трифенилфосфонийбромид (0,55 г, 1 экв.), EDCI (0,3 г, 1,1 экв.) и HOBT (0,21 г, 1,1 экв.) в DMF (15 мл) перемешивали всю ночь при к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Выход 0,2 г (23,3%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,17 мин, МС (ИЭР) m/z 592,8 [МН]⁺.

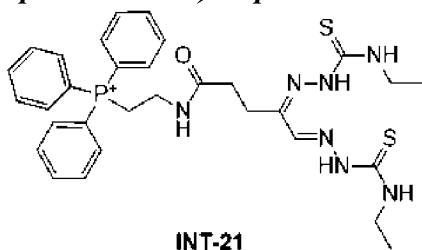
Синтез **INT-20** ((2-((4Z,5E)-4,5-бис(2-карбамотиоилгидразинилиден)пентанамидо)этил)трифенилфосфоний):



INT-20 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-19**. Выход 0,76 г (74,4%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 2,30-2,43

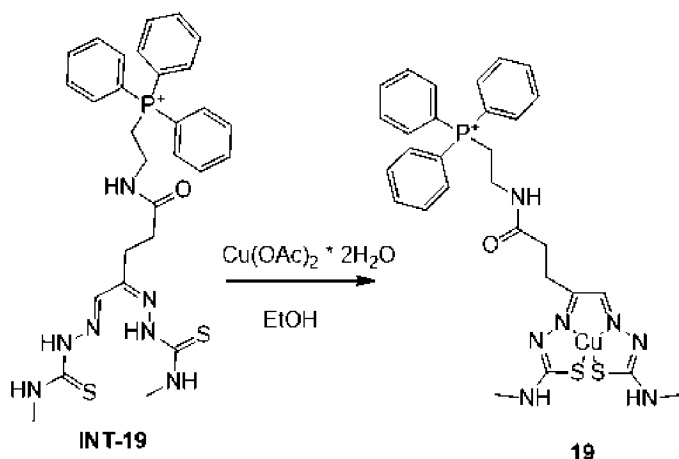
(м, 2H), 2,77-2,92 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,80 (ушир. с, 1H), 7,92 (ушир. с, 1H), 8,33 (ушир. с, 1H), 8,39 (ушир. с, 1H), 10,76 (с, 1H), 11,65 (с, 1H).

Синтез INT-21 ((2-((4Z,5E)-4,5-бис(2-этилкарбамотиоил)гидразинилиден)пентанамидо)этил)трифенилфосфоний):



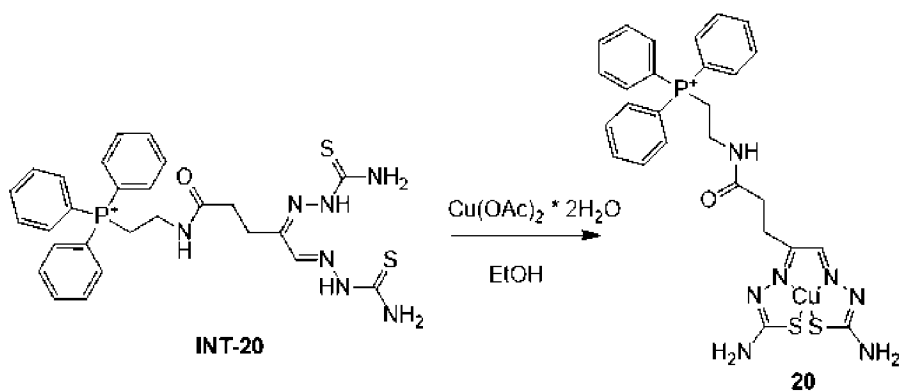
INT-21 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-19**. Выход 0,76 г (74,4%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,33 мин, МС (ИЭР) m/z 620,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,00-1,21 (м, 6H), 2,29 (ушир. с, 2H), 2,87 (ушир. с, 2H), 3,34 (ушир. с, 2H), 3,49-3,55 (м, 4H), 3,65-3,77 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,77-7,96 (м, 15H), 8,41 (ушир. с, 1H), 8,53 (ушир. с, 1H), 8,60 (ушир. с, 1H), 10,74 (с, 1H), 11,74 (с, 1H).

Синтез соединения 19:



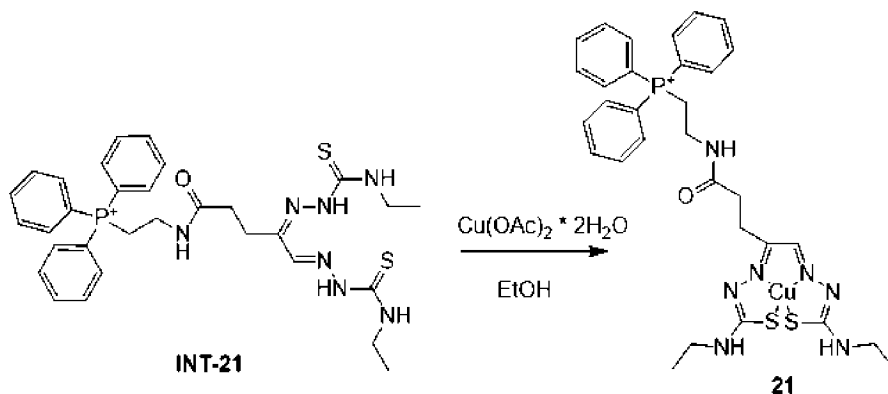
$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,025 г, 1,1 экв.) добавляли к **INT-19** (0,087 г, 0,1 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили в вакууме. Выход 0,018 г (19%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,56 мин). МС (ИЭР) m/z 653,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 20:



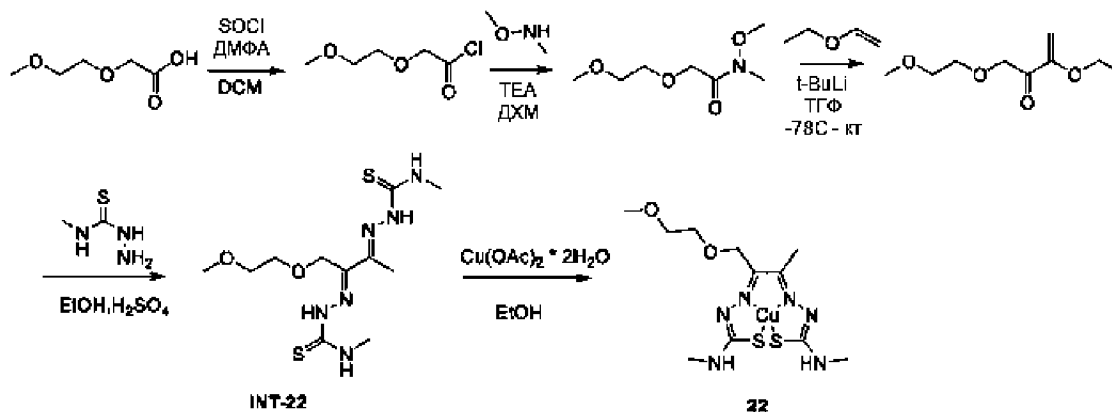
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-20** согласно способу с получением соединения 19. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *в вакууме*. Выход 0,09 г (45%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,49 мин). МС (ИЭР) m/z 625,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 21:

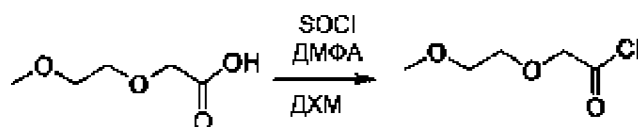


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-21** согласно способу с получением соединения 19. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *в вакууме*. Выход 0,09 г (45%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,79 мин). МС (ИЭР) m/z 681,2 [МН]⁺.

Схема 9: Синтез соединения 22

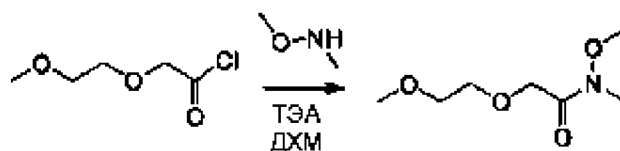


Синтез 2-(2-метоксиэтокси)ацетилхлорида:



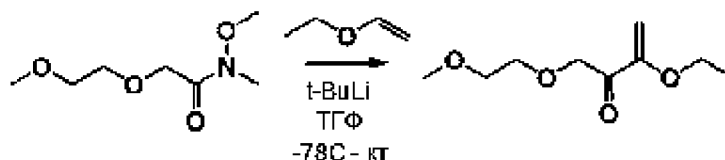
К раствору кислоты (1) (5,0 г, 37 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли несколько капель DMF, а затем SOCl_2 (13,3 г, 3 экв.), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Растворители выпаривали с получением соединения (2) (4,4 г, 78%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 3,37 (с, 3H), 3,57-3,60 (м, 2H), 3,74-3,78 (м, 2H), 4,50 (с, 2H).

Синтез N-метокси-2-(2-метоксиэтокси)-N-метилацетамида:



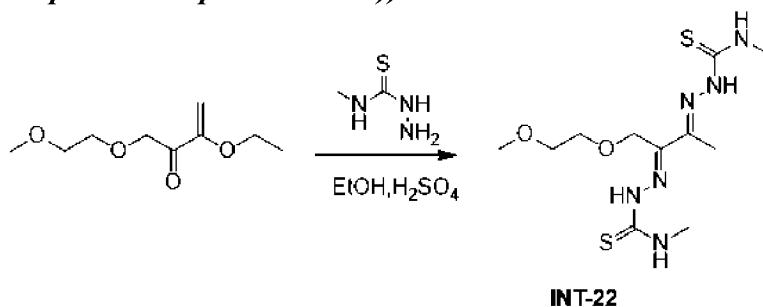
К раствору 2-(2-метоксиэтокси)ацетилхлорида (4,4 г, 29 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (3,4 г, 1,2 экв.), а затем Et_3N (11,7 г, 4 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч, гасили 10% водн. HCl , экстрагировали EtOAc . Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Остаток очищали на силикагеле с элюированием с градиентом от 10% до 75% EtOAc в гексане с получением соединения (3) (2,7 г, 53%). ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 3,18 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,57-3,64 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,73-3,77 (м, 2H), 4,34 (с, 2H).

Синтез 3-этокси-1-(2-метоксиэтокси)бут-3-ен-2-она:



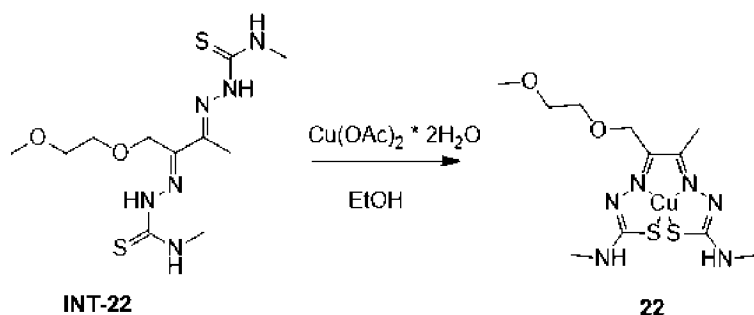
Раствор этилвинилового эфира (2,0 г, 2,7 мл, 3,3 экв.) в сухом тетрагидрофуране (75 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *tert*-бутиллитий (1,7 М, 15 мл, 3 экв.) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли *N*-метокси-2-(2-метоксиэтоксид)-*N*-метилацетамид (1,53 г, 8,6 ммоль, 1 экв.) в THF и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,73 г (45%) ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,28 (т, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,32 (с, 2H), 3,42-3,46 (м, 2H), 3,53-3,58 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,62 (д, 1H), 5,10 (д, 1H).

Синтез INT-22 ((2*Z*,2'*E*)-2,2'-(1-(2-метоксиэтоксид)бутан-2,3-диилден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



3-этоксид-1-(2-метоксиэтоксид)бут-3-ен-2-он (0,73 г, 3,9 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (100 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,82 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et_2O и сушили. Выход 0,2 г (15%). ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 2,20 (с, 3H), 3,02, 3,04 (м, 6H), 3,28 (с, 3H), 3,48-3,60 (м, 4H), 4,84 (с, 2H), 8,38-8,50 (м, 2H), 10,23 (с, 1H), 10,58 (с, 1H). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,34 мин), МС (ИЭР) m/z 335,6 [МН]⁺.

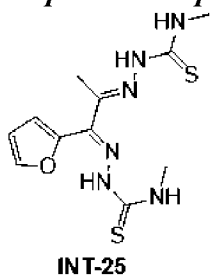
Синтез соединения 22:



$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,16 г, 1,1 экв.) добавляли к тиосемикарбазону **5** (0,2 г, 0,66 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,06 г (25%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,77 мин). МС (ИЭР) m/z 396,3 $[\text{MH}]^+$.

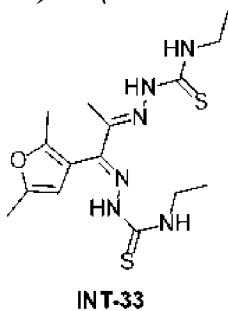
Пример 2: Получение соединений 23-46

Синтез INT-25 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(фуран-2-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-25 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1** примера 1. Выход 6,78 г (78%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,34 мин). МС (ИЭР) m/z 313,4 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ (м. д.) 2,25 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 6,62 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 10,52 (с, 1H).

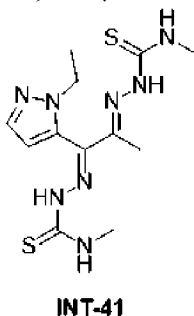
Синтез INT-33 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(2,5-диметилфуран-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-33 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1** примера 1. Выход 1,8 г (48%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер

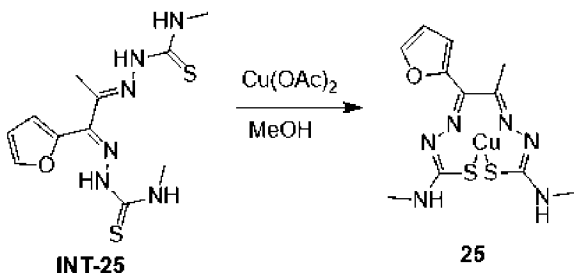
частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,60 мин). МС (ИЭР) m/z 369,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м. д.) 1,07 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,41-3,48 (м, 2H), 3,55-3,63 (м, 2H), 6,09 (с, 1H), 6,84 (д, 1H), 7,37 (т, 1H), 8,69 (т, 1H), 9,52-10,52 (м, 1H).

Синтез INT-41 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



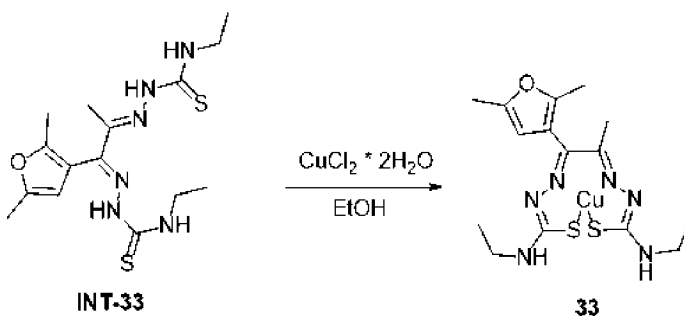
INT-41 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1** примера 1. Выход 0,55 г (52,9%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z 341,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 25:



Указанное в заголовке соединение получали из **INT-25** согласно способу с получением соединения 1 примера 1. Выход 6,2 г (76%). ИСП/МС сера:17,36%, медь: 16,518%. ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,11 мин). МС (ИЭР) m/z 374,1 [МН]⁺.

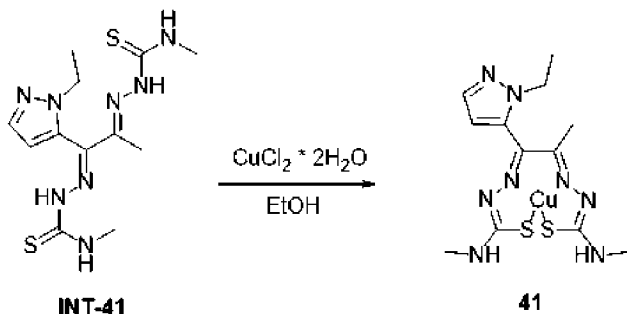
Синтез соединения 33:



Указанное в заголовке соединение получали из **INT-33** согласно способу с получением соединения 1 примера 1. Продукт выделяли в виде красно-коричневого

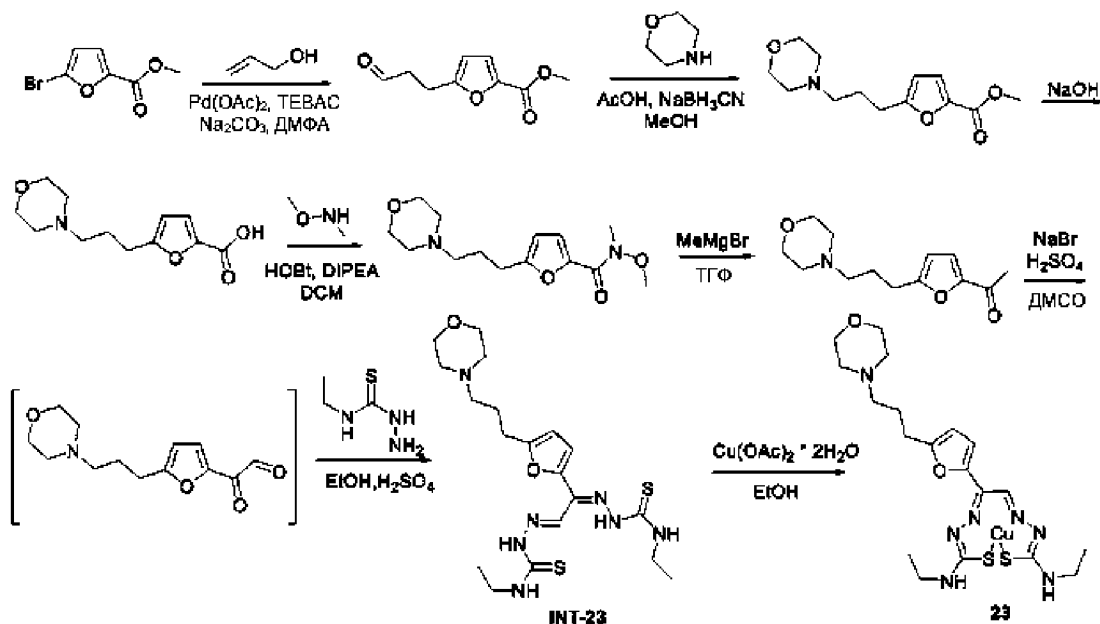
порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,7 г (75%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,34 мин). МС (ИЭР) m/z 430,5 [МН]⁺.

Синтез соединения 41:

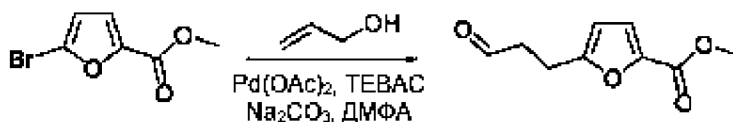


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-41** согласно способу с получением соединения 1 примера 1. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,18 г (55,7%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,80 мин). МС (ИЭР) m/z 401,8 [МН]⁺.

Схема 10: Синтез соединения 23

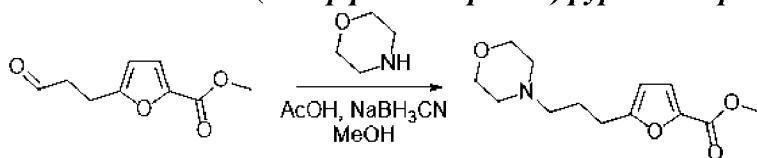


Синтез метил-5-(3-оксипропил)фуран-2-карбоксилата:



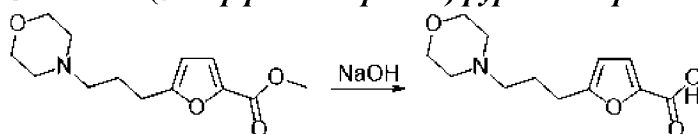
В инертной атмосфере к перемешанному раствору метил-5-бромфууроата (5,7 г, 28 ммоль, 1 экв.) в DMF (550 мл) добавляли аллиловый спирт (2,28 г, 1,4 экв.), Pd(OAc)₂ (0,189 г, 0,03 экв.), TEVAC (6,39 г, 1 экв.) и Na₂CO₃ (6,85 г, 2 экв.). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Как только реакция была завершена, полученную смесь фильтровали через целит, концентрировали при ≤40°C в вакууме, разбавляли этилацетатом, промывали солевым раствором, концентрировали в вакууме досуха и остаток очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат : гексан 1 : 3). Выход 2,7 г (53%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 2,89(дд, 2H), 3,05(дд, 2H), 3,89(с, 3H), 6,19(с, 1H), 7,09(с, 1H), 9,83(с, 1H).

Синтез метил-5-(3-морфолинопропил)фуран-2-карбоксилата:



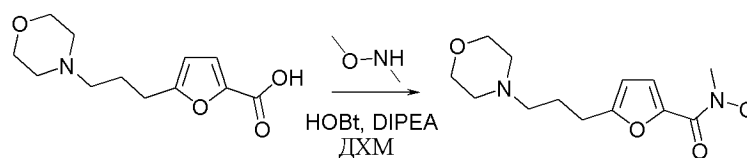
Метил-5-(3-оксипропил)фуран-2-карбоксилат (1,6 г, 9 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (90 мл) и к раствору добавляли молекулярные сита 3А (2,64 г). После перемешивания в течение 15 мин смесь охлаждали до 0°C. К перемешанному раствору альдегида добавляли раствор морфолина (1,15 г, 1,5 экв.) и уксусной кислоты (1,05 г, 2 экв.) в метаноле (42 мл). После перемешивания в течение 2 мин добавляли NaBH₃CN (1,66 г, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 14 ч при 0°C, позволяя ей самостоятельно достичь температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли DCM, фильтровали через целит и фильтрат промывали водн. NaHCO₃. Водную фазу дважды экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюировали EtOAc-гексаном от 1:5-1:3 до 1:1-100% EtOAc, а затем CH₂Cl₂-MeOH, 10:1). Выход 1,5 г (68%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,28 мин. МС (ИЭР) m/z 254,4 [МН]⁺, время удерживания 0,8 мин. МС (ИЭР) m/z 254,6 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,86-1,94 (м, 2H), 2,39-2,44 (м, 2H), 2,44-2,53(м, 4H), 2,66-2,86(м, 2H), 3,68-3,77(м, 4H), 3,88(с, 3H), 6,16(д, 1H), 7,11(д, 1H).

Синтез 5-(3-морфолинопропил)фуран-2-карбоновой кислоты:



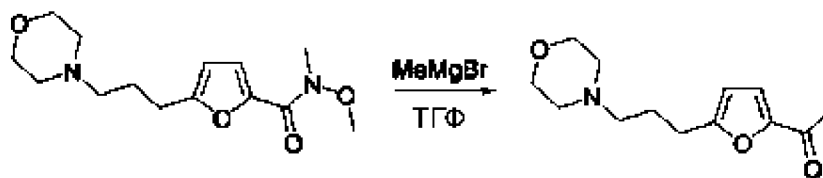
К раствору метил-5-(3-морфолинопропил)фуран-2-карбоксилата (1,5 г, 6,0 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли раствор NaOH (0,6 г, 2 экв.) в воде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали в вакууме досуха и обрабатывали изопропанолом. Твердые соли фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 1,4 г (73,5%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,28 мин. МС (ИЭР) m/z 240,4 [МН]⁺, время удерживания 0,67 мин. МС (ИЭР) m/z 240,1 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,98-2,15 (м, 2H), 2,68-2,80 (м, 2H), 2,91-3,17(м, 4H), 3,37-3,49(м, 2H), 3,75-3,99(м, 4H), 6,41(с, 1H), 7,14(с, 1H), 11,26(ушир. с, 1H), 12,91(ушир. с, 1H).

Синтез N-метокси-N-метил-5-(3-морфолинопропил)фуран-2-карбоксамид:



К перемешанной смеси 5-(3-морфолинопропил)фуран-2-карбоновой кислоты (1,2 г, 4,0 ммоль, 1 экв.), N, O-диметилгидроксиламина (0,55 г, 1,3 экв.), HOBT (0,65 г, 1,1 экв.) и DIPEA (3 мл, 4 экв.) в CH₂Cl₂ (25 мл) при 5°C добавляли EDCI (0,83 г, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворители концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 0,9 г (73%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,34 мин. МС (ИЭР) m/z 283,6 [МН]⁺, время удерживания 0,85 мин. МС (ИЭР) m/z 283,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,86-1,94 (м, 2H), 2,40-2,53 (м, 6H), 2,71-2,81(м, 2H), 3,34(с, 3H), 3,68-3,74(м, 4H), 3,76(с, 3H), 6,15(д, 1H), 7,07(д, 1H).

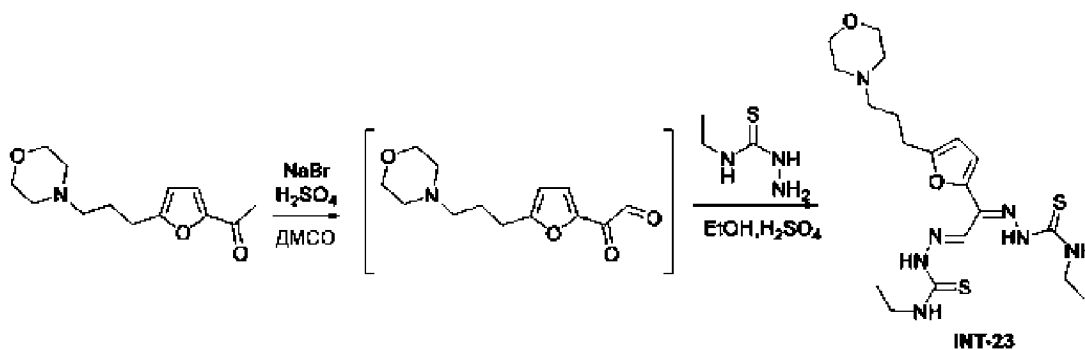
Синтез 1-(5-(3-морфолинопропил)фуран-2-ил)этан-1-она:



Раствор N-метокси-N-метил-5-(3-морфолинопропил)фуран-2-карбоксамид (0,9 г, 3,0 М, 1 экв.) в THF (50 мл) охлаждали до 5°C и добавляли раствор метилмагниябромид в THF (3,4 М, 2,8 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Указанный в заголовке продукт использовали на следующей стадии

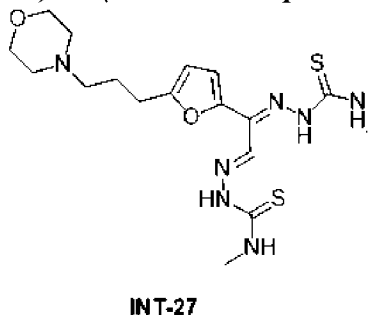
без очистки. Выход 0,6 г (79%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,3 мин, МС (ИЭР) m/z 238,4 [МН]⁺, время удерживания 0,8 мин, МС (ИЭР) m/z 238,4 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,88-1,96 (м, 2H), 2,35-2,64 (м, 9H), 2,73-2,79 (м, 2H), 3,66-3,90 (м, 4H), 6,20 (с, 1H), 7,11 (с, 1H).

Синтез INT-23 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(3-морфолинопропил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



Смесь 1-(5-(3-морфолинопропил)фуран-2-ил)этан-1-она (0,5 г, 2,0 ммоль, 1 экв.), NaBr (0,11 г, 0,5 экв.) и ДМСО (1,1 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (6 капель) (вспенивание) и температура реакции начала повышаться. Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH и к раствору добавляли этилтиосемикарбазид (0,5 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. Na₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением чистого указанного в заголовке соединения. Выход 0,2 г (21%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,18 мин, МС (ИЭР) m/z 454,4 [МН]⁺.

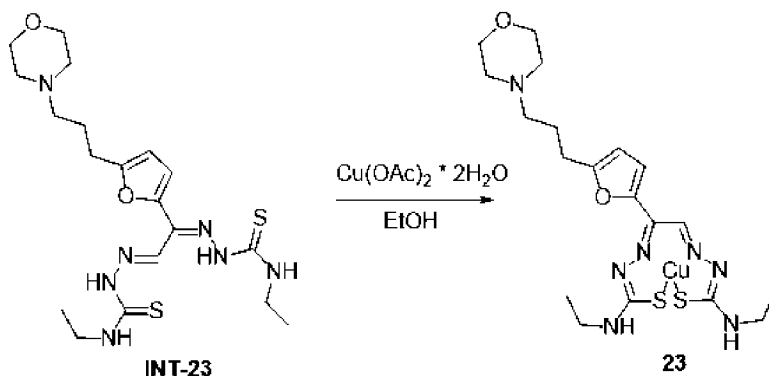
Синтез INT-27 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(3-морфолинопропил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-21 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для

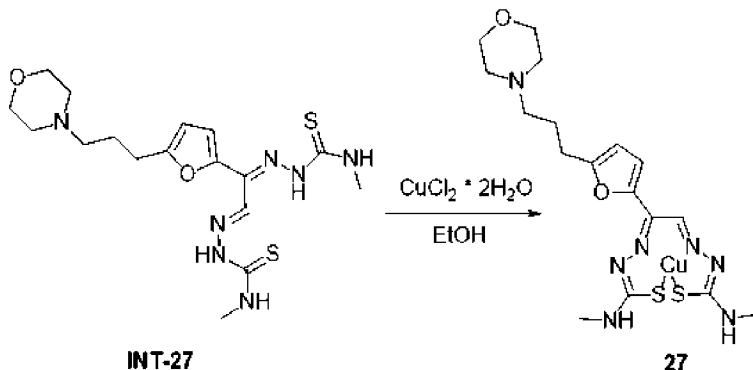
получения **INT-19**. Выход 0,16 г (15%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,02 мин, МС (ИЭР) m/z 426,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 23:



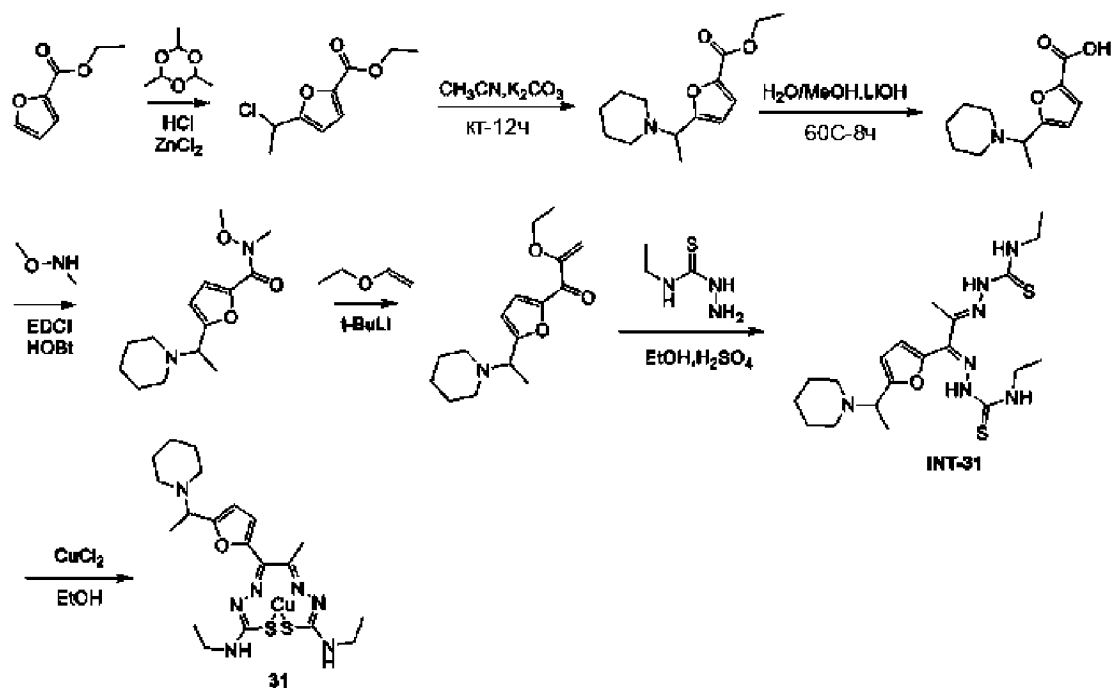
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,034 г, 1 экв.) добавляли к тиосемикарбазону **6** (0,09 г, 0,2ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *в вакууме*. Выход 0,05 г (48%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,56 мин). МС (ИЭР) m/z 515,4 [МН]⁺.

Синтез соединения 27:

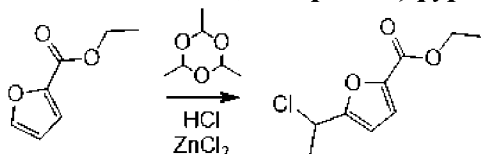


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-27** согласно способу с получением соединения 23. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *в вакууме*. Выход 0,095 г (87%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,46 мин). МС (ИЭР) m/z 487,5 [МН]⁺.

Схема 11: Синтез соединения 31



Синтез этил-5-(1-хлорэтил)фуран-2-карбоксилата:



Хлорид цинка (3,9 г, 28,6 ммоль) добавляли к раствору паральдегида (17,3 г, 131,1 ммоль) и этил-2-фууроата (16,9 г, 120,7 ммоль) в хлороформе (36 мл). Хлороводород пропускали через смесь в течение 5 ч при 25-30°C с энергичным перемешиванием. Затем добавляли 250 мл хлороформа; реакцию смесь промывали водой (2 × 30 мл), а затем сушили над хлоридом кальция. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением заданного продукта **1**, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 35 г (31%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,18 (д, 3H), 1,33 (т, 3H), 4,32 (к, 2H), 5,09 (к, 1H), 6,41 (д, 1H), 7,07 (д, 1H).

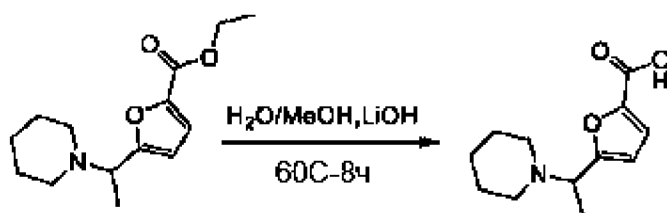
Синтез этил-5-(1-(пиперидин-1-ил)этил)фуран-2-карбоксилата:



Суспензию этил-5-(1-хлорэтил)фуран-2-карбоксилата (5,0 г, 24,6 ммоль), пиперидина (4,2 г, 49,2 ммоль) и карбоната калия (6,8 г, 49,2 ммоль) в CH₃CN (100 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. CH₃CN удаляли выпариванием, а остаток разбавляли 20 мл водн. 2 н карбоната натрия и

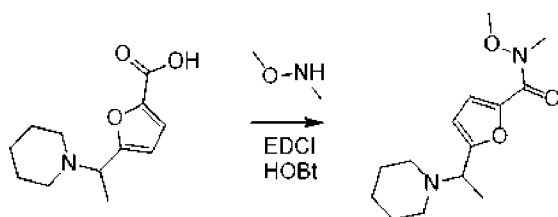
экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от 100% DCM до 5% MeOH) с получением указанного в заголовке продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 5,1 г (82%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,90 мин). МС (ИЭР) m/z 252,1 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ (м. д.) 1,36 (д, 2H), 1,38 (д, 3H), 1,44 (д, 3H), 1,58 (к, 4H), 2,35-2,41 (м, 2H), 2,48-2,53 (м, 2H), 3,81 (к, 1H), 4,35 (к, 2H), 6,29 (д, 1H), 7,17 (д, 1H).

Синтез 5-(1-(пиперидин-1-ил)этил)фуран-2-карбоновой кислоты:



Раствор этил-5-(1-(пиперидин-1-ил)этил)фуран-2-карбоксилата (5,1 г, 20,3 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли к 20% водному раствору LiOH (1,6 г, 60,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 60°C . Затем растворитель удаляли сухой сублимацией и соответствующий неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 4,4 г (83%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,65 мин). МС (ИЭР) m/z 224,4 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ (м. д.) 1,33-1,38 (м, 2H), 1,43 (д, 3H), 1,57-1,61 (м, 4H), 2,07 (с, 1H), 2,60-2,63 (м, 2H), 4,07 (к, 2H), 4,32 (с, 1H), 6,52 (д, 1H), 7,04 (д, 1H).

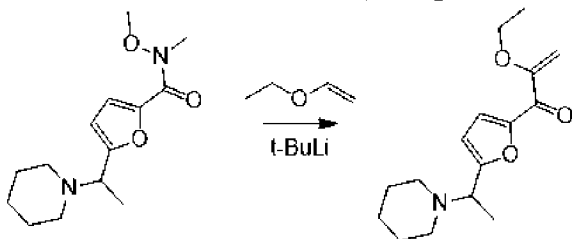
Синтез N-метокси-N-метил-5-(1-(пиперидин-1-ил)этил)фуран-2-карбоксамиды:



К перемешанной смеси 5-(1-(пиперидин-1-ил)этил)фуран-2-карбоновой кислоты (5,2 г, 20 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (2,3 г, 24 ммоль), HOBT (3,2 г, 24 ммоль) и TEA (12 мл, 90 ммоль) в DCM (80 мл) при 4°C добавляли EDCI (4,6 г, 24 ммоль) и смесь затем перемешивали всю ночь при к. т. Смесь промывали водой (15 мл), солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от 100% DCM до 5% MeOH) с получением

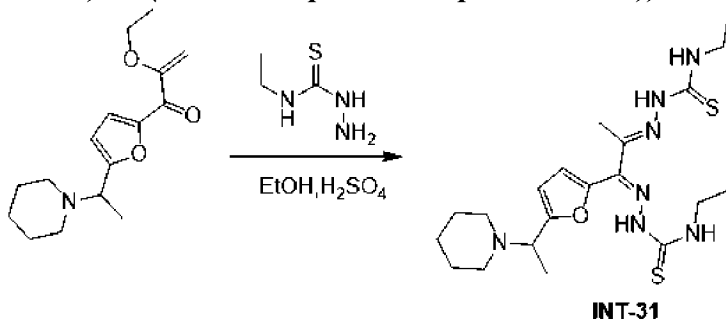
неочищенного продукта. Выход 2,2 г (42%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,77 мин). МС (ИЭР) m/z 267,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,38 (т, 2Н), 1,46 (д, 3Н), 1,54-1,60 (м, 4Н), 2,36-2,41 (м, 2Н), 2,50-2,55 (м, 2Н), 3,33 (с, 3Н), 3,78 (с, 3Н), 3,81-3,87 (м, 1Н), 6,26 (дд, 1Н), 7,23 (дд, 1Н).

Синтез 2-этокси-1-(5-(1-(пиперидин-1-ил)этил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (1,8 г, 24,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *tert*-бутиллитий (1,7 М, 14,0 мл, 22,2 ммоль) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C. К смеси добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метил-5-(1-(пиперидин-1-ил)этил)фуран-2-карбоксамида (1,0 г, 3,7 ммоль) в THF (15 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3 × 50 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄. Раствор продукта затем декантировали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,1 г (87%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,97 мин). МС (ИЭР) m/z 278,6 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,38 (т, 2Н), 1,46 (д, 3Н), 1,47 (д, 3Н), 1,55-1,63 (м, 4Н), 2,38-2,44 (м, 2Н), 2,51-2,56 (м, 2Н), 3,81-3,87 (м, 1Н), 3,93 (к, 2Н), 4,58 (д, 1Н), 5,33 (д, 1Н), 6,31 (д, 1Н), 7,47 (д, 1Н).

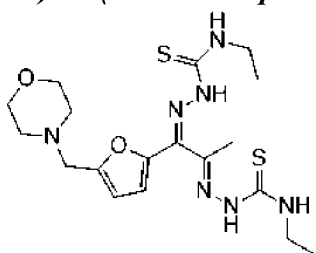
Синтез INT-31 ((2*Z*,2'*E*)-2,2'-(1-(5-(1-(пиперидин-1-ил)этил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(*N*-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-Этокси-1-(5-(1-(пиперидин-1-ил)этил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он (1,1 г, 3,7 ммоль) растворяли в EtOH (30 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,9 г, 7,4 ммоль) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали всю ночь при температуре

окружающей среды. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ (CCl₄/EtOAc 7:3). Осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,5 г (33%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,17 мин). МС (ИЭР) m/z 452,0 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,07 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,38-1,55 (м, 3H), 1,60-1,66 (м, 4H), 1,70-1,79 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 3,41-3,48 (м, 2H), 3,55-3,63 (м, 2H), 4,72 (с, 1H), 6,91 (дд, 1H), 7,14 (дд, 1H), 7,73 (т, 1H), 8,73 (т, 1H), 9,08-9,78 (м, 2H), 10,48 (с, 1H), 10,55 (с, 1H).

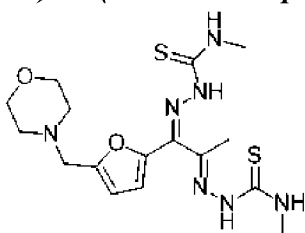
Синтез INT-24 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-24

INT-24 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения INT-31. Выход 4,6 г (63%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,01 мин). МС (ИЭР) m/z 440,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,10 (т, 3H), 1,16 (т, 3H), 1,39, 2,32 (с, 3H), 2,35-2,47 (м, 4H), 3,42-3,58 (м, 2H), 3,58-3,76 (м, 8H), 6,61 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,78 (ушир. с, 1H), 8,70 (ушир. с, 1H), 10,40 (с, 1H), 10,51 (с, 1H).

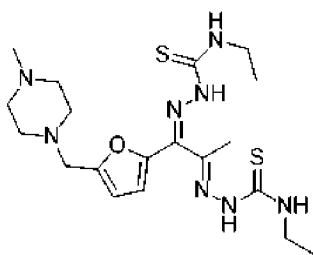
Синтез INT-32 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-32

INT-32 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения INT-31. Выход 0,25 г (54%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,06 мин). МС (ИЭР) m/z 412,4 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 2,33 (с, 3H), 2,92-3,00(м, 4H), 3,03-3,10(м, 4H), 3,12-3,45(м, 4H), 3,70-3,82(м, 4H), 4,5(с, 3H), 6,9(с, 1H), 7,07(с, 1H), 7,71(с, 1H), 8,67(с, 1H), 10,39(с, 1H), 10,54(с, 1H).

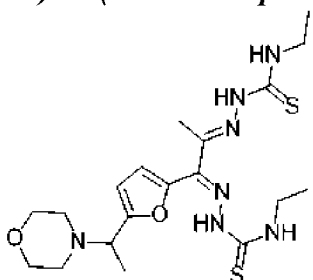
Синтез INT-37 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-37

INT-37 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-31**. Выход 0,9 г (61,5%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,06 мин). МС (ИЭР) m/z 453,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м. д.) 1,10 (т, 3Н), 1,16 (т, 3Н), 1,39, 2,32 (с, 3Н), 2,55-2,74 (м, 2Н), 2,79-2,89 (М, 4Н), 3,42-3,59 (м, 6Н), 3,62 (к, 2Н), 3,97 (с, 3Н), 6,71 (с, 1Н), 7,08 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 10,44 (с, 1Н), 10,54 (с, 1Н).

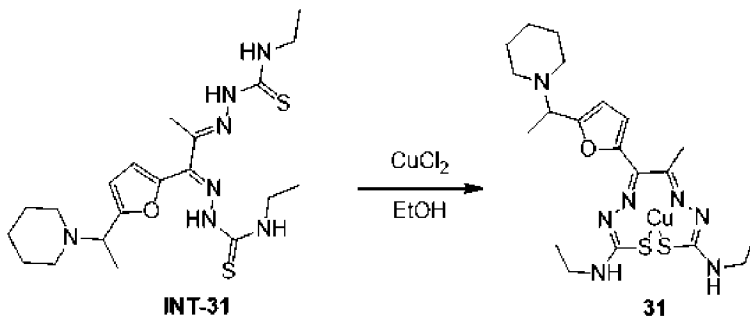
Синтез INT-39 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(5-(1-морфолиноэтил)фуран-2-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-39

INT-39 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-31**. Выход 0,2 г (20%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,11 мин). МС (ИЭР) m/z 454,3 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м. д.) 1,10 (т, 3Н), 1,16 (т, 3Н), 1,39 (дд, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,34-2,38 (м, 2Н), 2,47-2,49 (м, 2Н), 3,48-3,53 (м, 2Н), 3,56-3,65 (м, 4Н), 3,60-3,65 (м, 2Н), 3,84-3,90 (м, 1Н), 6,56 (дд, 1Н), 7,06 (дд, 1Н), 7,87 (т, 1Н), 8,70 (т, 1Н), 10,47 (д, 1Н), 10,59 (д, 1Н).

Синтез соединения 31:



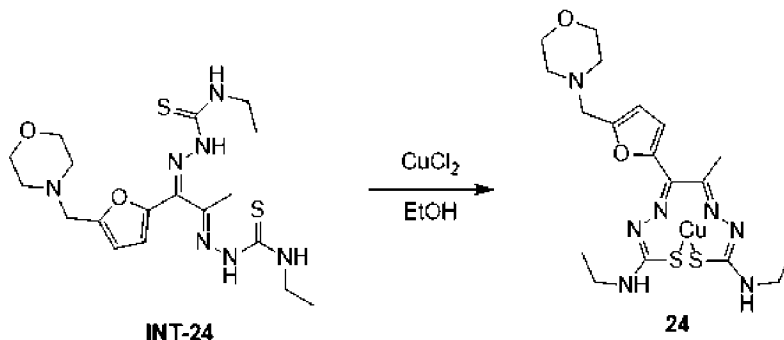
INT-31

31

$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,2 г, 2,4 ммоль) добавляли к соединению **6** (0,5 г, 1,2 ммоль) в 30 мл этанола. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды.

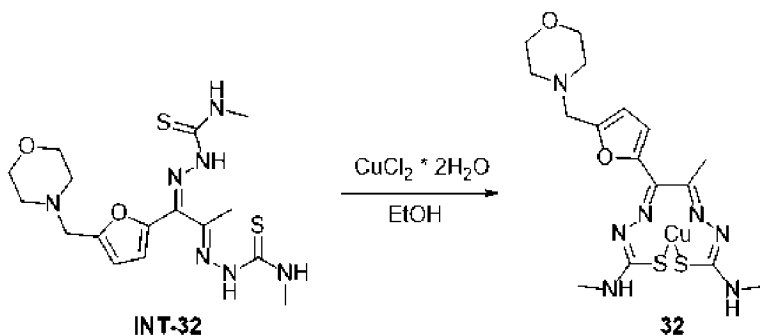
Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили *в вакууме*. Выход 0,4 г (75%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,66 мин). МС (ИЭР) m/z 513,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 24:



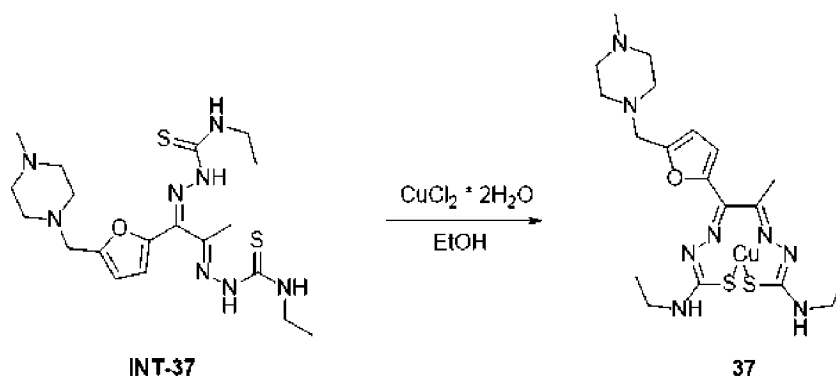
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-24** согласно способу с получением соединения 31. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *в вакууме*. Выход 4,7 г (92%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,48 мин). МС (ИЭР) m/z 501,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 32:



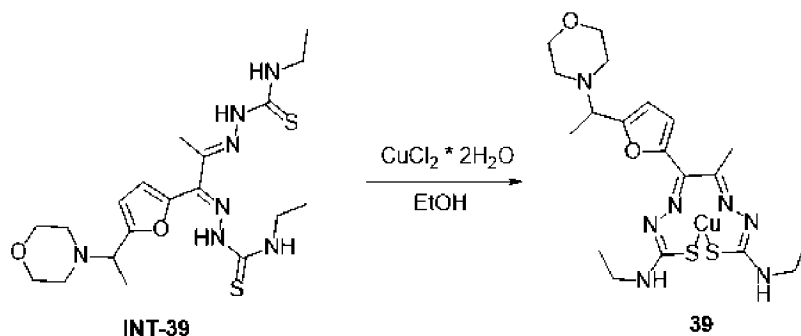
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-32** согласно способу с получением соединения 31. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *в вакууме*. Выход 0,14 г (97%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,38 мин). МС (ИЭР) m/z 473,0 [МН]⁺.

Синтез соединения 37:



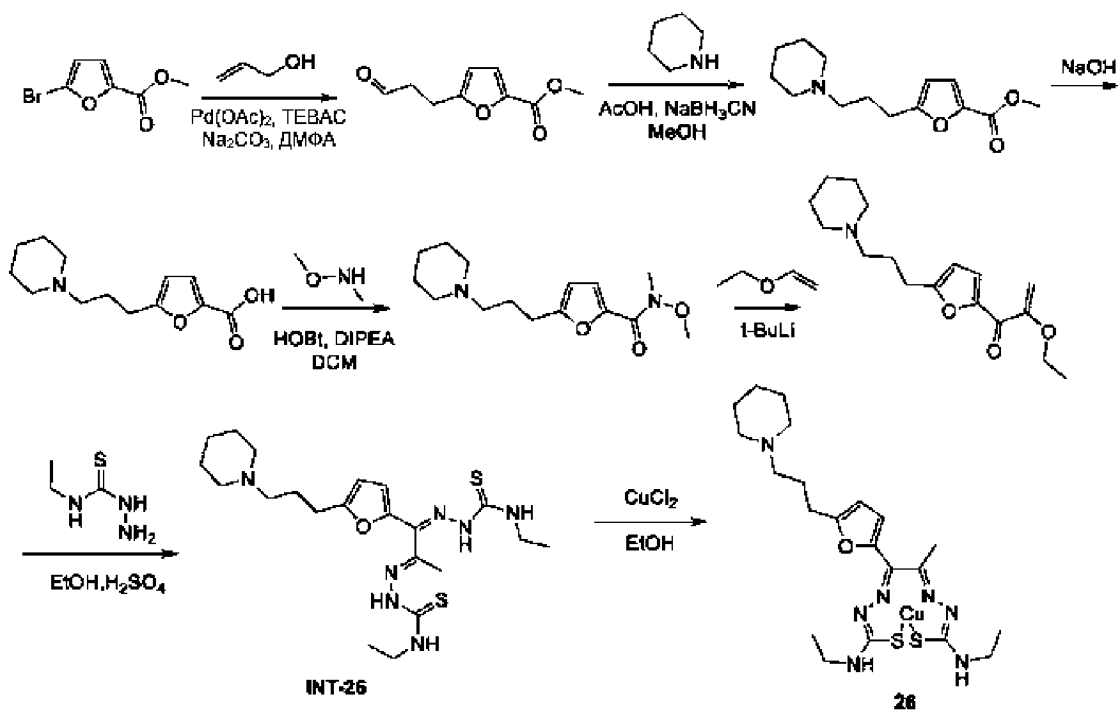
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-37** согласно способу с получением соединения 31. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,8 г (96%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,52 мин). МС (ИЭР) m/z 514,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 39:

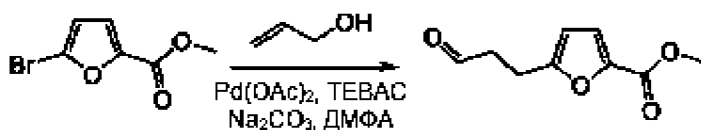


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-39** согласно способу с получением соединения 31. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (2 × 50 мл), этанолом (2 × 50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5 × 50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,15 г (86%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,57 мин). МС (ИЭР) m/z 515,2 [МН]⁺.

Схема 12: Синтез соединения 26

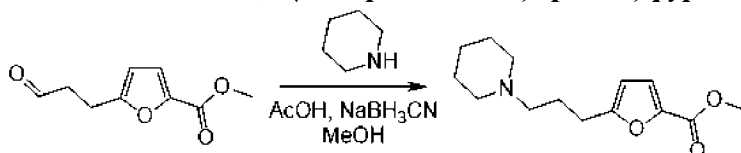


Синтез метил-5-(3-оксопропил)фуран-2-карбоксилата:



В инертной атмосфере 5-бром-метилфураат (5,7 г, 28 ммоль, 1 экв.) растворяли в 550 мл DMF. Добавляли аллиловый спирт (2,28 г, 1,4 экв.), Pd(OAc)₂ (0,189 г, 0,03 экв.), TEVAC (6,39 г, 1 экв.) и Na₂CO₃ (6,85 г, 2 экв.). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения полученную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали в вакууме при ≤40°C, разбавляли этилацетатом, промывали солевым раствором, концентрировали досуха и остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат - гексан 1:3). Выход 2,7 г (53%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 2,89(дд, 2H), 3,05(дд, 2H), 3,89(с, 3H), 6,19(с, 1H), 7,09(с, 1H), 9,83(с, 1H).

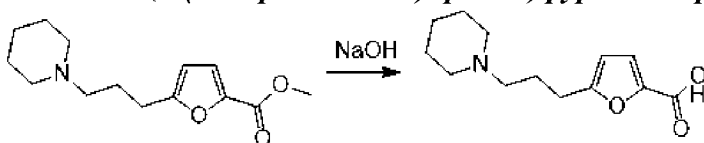
Синтез метил-5-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)фуран-2-карбоксилата:



метил-5-(3-оксопропил)фуран-2-карбоксилат (2,7 г, 15 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (150 мл) и к раствору добавляли молекулярные сита (4,4 г). После перемешивания в течение 15 мин смесь охлаждали до 0°C. К перемешанному раствору альдегида **1** добавляли раствор пиперидина (1,9 г, 1,5 экв.) и уксусной кислоты (1,8 г, 2 экв.) в метаноле (70 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 2 мин добавляли NaBH₃CN

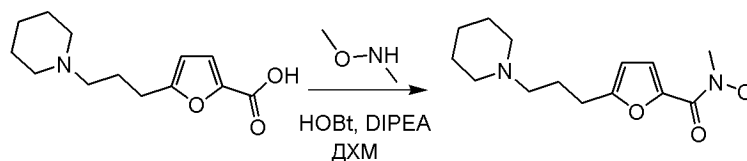
(2,8 г, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 14 ч, позволяя ей самостоятельно нагреться от 0°C до комнатной температуры. Затем реакционную смесь разбавляли DCM, фильтровали через целит и фильтрат промывали водн. NaHCO₃. Водную фазу дважды экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, сначала элюировали EtOAc/гексаном, градиент 1:5-1:3-1:1 до 100% EtOAc и после этого CH₂Cl₂/MeOH, 10:1). Выход 1,8 г (49%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,94 мин. МС (ИЭР) m/z 252,4 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,45-1,66 (м, 2H), 1,78-1,88 (м, 2H), 1,96-2,17(м, 4H), 2,57-2,88(м, 6H), 3,41-3,56(м, 2H), 3,88(с, 3H), 6,23(с, 1H), 7,09(с, 1H).

Синтез 5-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)фуран-2-карбоновой кислоты:



К перемешанному раствору метил-5-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)фуран-2-карбоксилата (1,8 г, 7,0 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли раствор NaOH (0,73 г, 2,6 экв.) в воде (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и остаток обрабатывали изопропанолом. Твердые соли фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Выход 1,35 г (68%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,35 мин. МС (ИЭР) m/z 238,3 [МН]⁺, время удерживания 0,86 мин. МС (ИЭР) m/z 238,3 [МН]⁺.

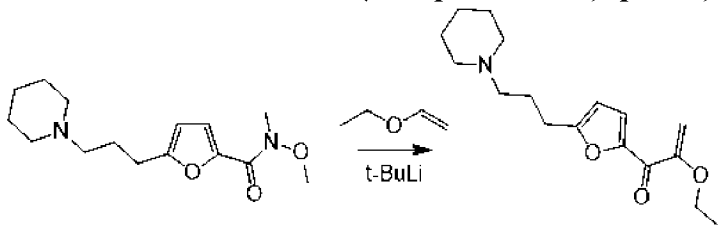
Синтез N-метокси-N-метил-5-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)фуран-2-карбоксамиды:



К смеси метил-5-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)фуран-2-карбоксилата (1,35 г, 5,0 М, 1 экв.), N, O-диметилгидроксиламина (0,72 г, 1,3 экв.), HOBT (0,83 г, 1,1 экв.) и DIPEA (3,3 мл, 4 экв.) в CH₂Cl₂ (25 мл) при 5°C добавляли EDCI (1,04 г, 1,1 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали далее без очистки. Выход 0,4 г (29%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до

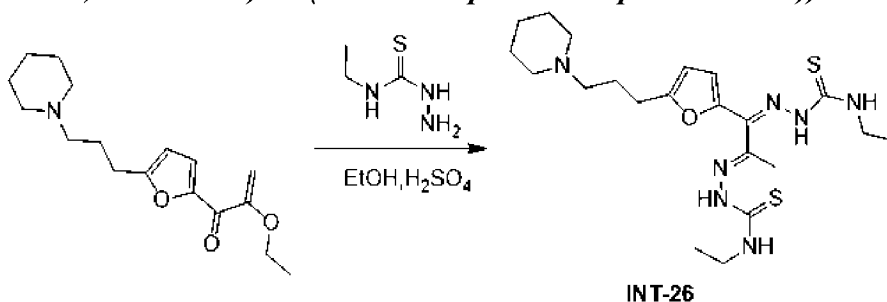
87% в течение 3 мин, время удерживания 0,35 мин. МС (ИЭР) m/z 281,5 [МН]⁺, время удерживания 0,93 мин. МС (ИЭР) m/z 281,3 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,38-1,48 (м, 2H), 1,55-1,64 (м, 4H), 1,86-1,97 (м, 2H), 2,31-2,48 (м, 6H), 2,69-2,81 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 6,14 (д, 1H), 7,07 (д, 1H).

Синтез 2-этокси-1-(5-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (0,72 г, 0,96 мл, 7 экв.) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М, 5 мл, 6 экв.) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C. Добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метил-5-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)фуран-2-карбоксамид (0,4 г, 1,4 ммоль, 1 экв.) в THF и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,39 г (93%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,04 мин. МС (ИЭР) m/z 292,3 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,18-1,48 (м, 5H), 1,50-1,64 (м, 4H), 1,82-2,03 (м, 2H), 2,27-2,48 (м, 6H), 2,62-2,78 (м, 2H), 3,84-3,98 (м, 2H), 3,92 (к, 2H), 4,56 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 6,21 (д, 1H), 7,44 (д, 1H).

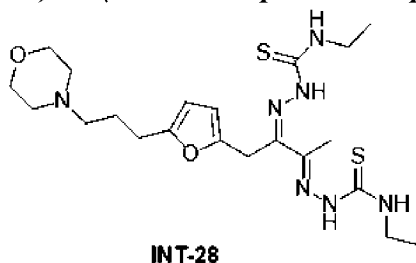
Синтез INT-26 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(*N*-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(5-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он (0,41 г, 1,45 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (10 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,33 г, 2 экв.) и 1 каплю H₂SO₄. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и кристаллизовали из EtOH. Выход 0,08 г (12%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5

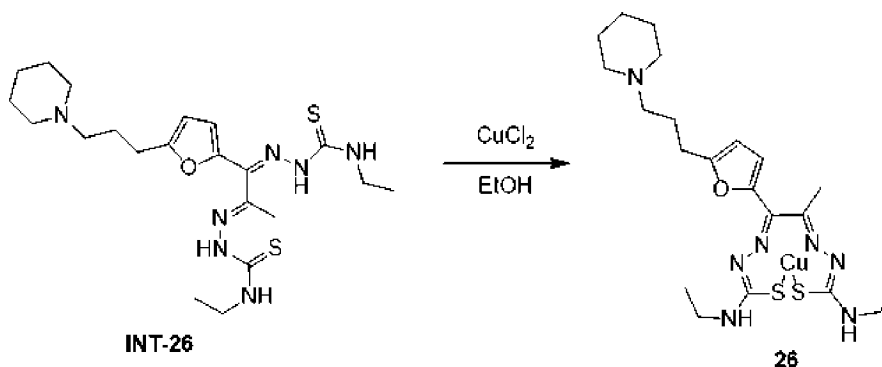
до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,21 мин. МС (ИЭР) m/z 466,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,11(т, 3H), 1,16(т, 1H), 1,53-1,91(м, 6H), 2,05-2,15(м, 2H), 2,32(с, 3H), 2,77-2,89(м, 2H), 3,05-3,19(м, 2H), 3,35-3,45(м, 4H), 3,53(к, 2H), 3,62(к, 2H), 6,49(с, 1H), 7,05(с, 1H), 7,78(с, 1H), 8,72(с, 1H), 10,48(с, 1H), 10,52(с, 1H).

Синтез INT-28 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(5-(3-морфолинопропил)фуран-2-ил)бутан-2,3-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



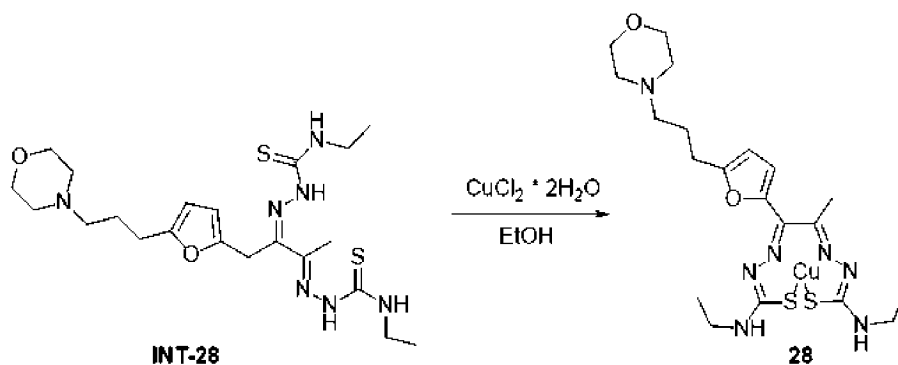
INT-28 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-26**. Выход 0,18 г (50%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,15 мин. МС (ИЭР) m/z 468,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,11(т, 3H), 1,16(т, 1H), 2,04-2,14(м, 2H), 2,32(с, 3H), 2,77-2,86(м, 2H), 3,17-3,26(м, 2H), 3,39-3,73(м, 10H), 3,91-4,04(м, 2H), 6,5(с, 1H), 7,06(с, 1H), 7,8(с, 1H), 8,72(с, 1H), 10,47(с, 1H), 10,52(с, 1H).

Синтез соединения 26:



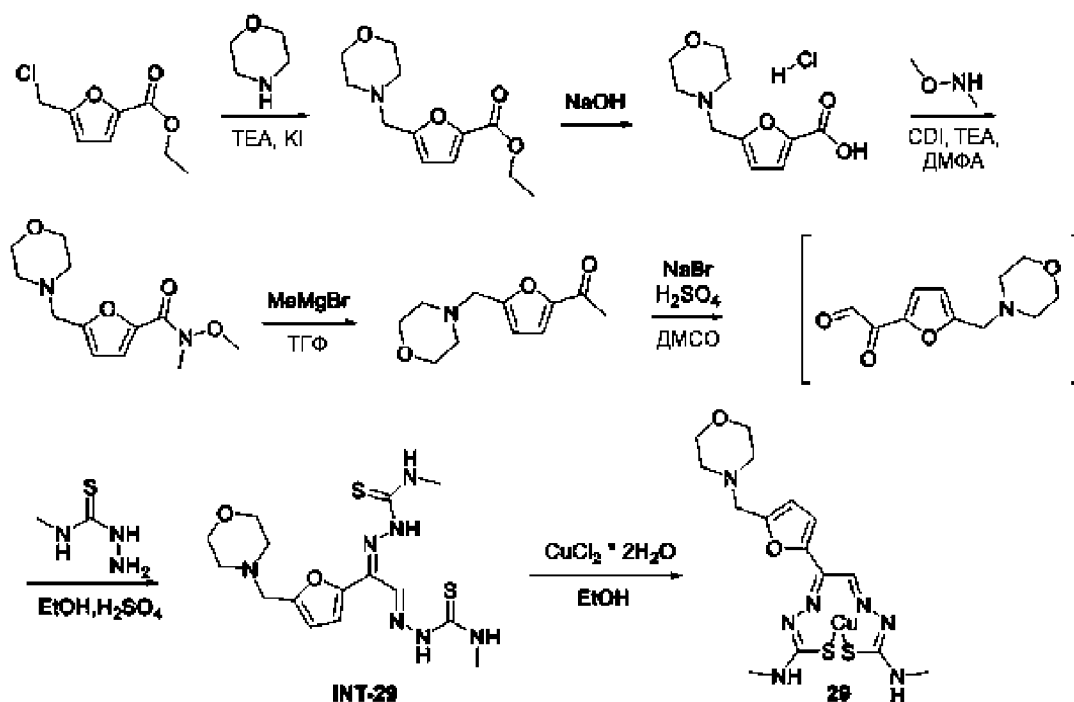
CuCl₂·2H₂O (0,026 г, 1 экв.) добавляли к тиосемикарбазону **6** (0,07 г, 0,15ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,054 г (68%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,76 мин). МС (ИЭР) m/z 527,5 [МН]⁺.

Синтез соединения 28:

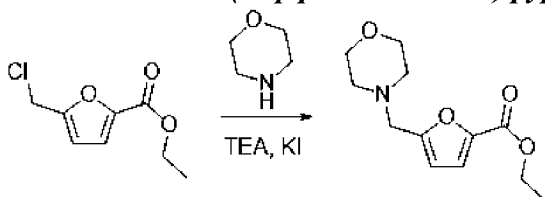


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-28** согласно способу с получением соединения 26. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,14 г (85%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,65 мин). МС (ИЭР) m/z 529,0 [MH]⁺.

Схема 13: Синтез соединения 29



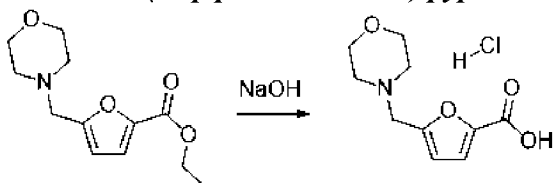
Синтез этил-5-(морфолинометил)фуран-2-карбоксилата:



К перемешанному раствору этил-2-хлорметил-5-фууроата (9,6 г, 50 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли морфолин (4,43 г, 4,4 мл, 1 экв.), триэтиламин (10,3 г, 14 мл, 2 экв.) и

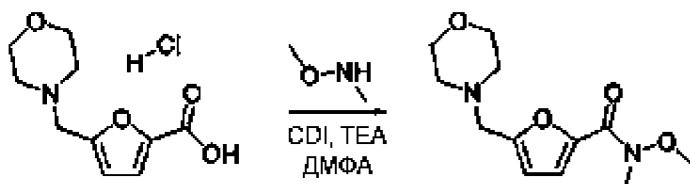
KI (0,1 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, затем промывали водой (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Выход 8 г (66%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,82 мин). МС (ИЭР) m/z 240,1 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,38 (т, 3H), 2,50-2,55 (м, 4H), 3,62 (с, 3H), 3,70-3,75 (м, 4H), 4,37 (к, 2H), 6,36 (д, 1H), 7,13 (д, 1H).

Синтез 5-(морфолинометил)фуран-2-карбоксилата гидрохлорида:



К раствору этил 5-(морфолинометил)фуран-2-карбоксилата (4,6 г, 20 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли раствор NaOH (2 г, 2 экв.) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Метанол отделяли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха, а остаток обрабатывали изопропанолом. Твердые соли фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Выход 4,4 г (86%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,29 мин). МС (ИЭР) m/z 212,3 [МН]⁺.

Синтез N-метокси-N-метил-5-(морфолинометил)фуран-2-карбоксамид:



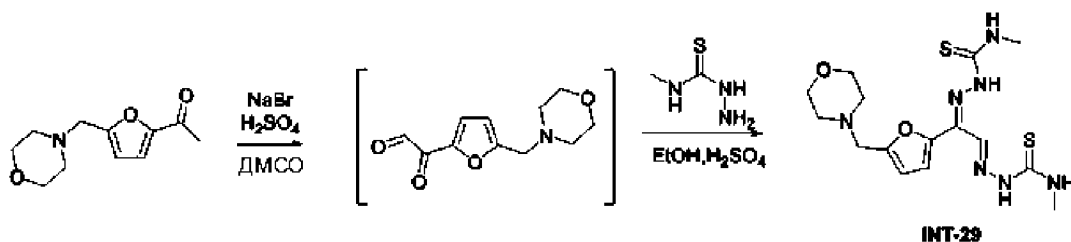
Смесь 5-(морфолинометил)фуран-2-карбоксилата гидрохлорида (7,1 г, 29 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазола (5,57 г, 1,2 экв.) в DMF (47 мл) перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Затем добавляли N, O-диметилгидроксиламин (3,35 г, 1,2 экв.) и триэтиламин (3,2 г, 4,4 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем летучие вещества выпаривали в вакууме и остаток разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Выход 7 г (96%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,28 мин. МС (ИЭР) m/z 255,6 [МН]⁺, время удерживания 0,78 мин. МС (ИЭР) m/z 255,6 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 2,52-2,55 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,71-3,74 (м, 4H), 6,36 (д, 1H), 6,71 (д, 1H).

Синтез 1-(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)этан-1-она:



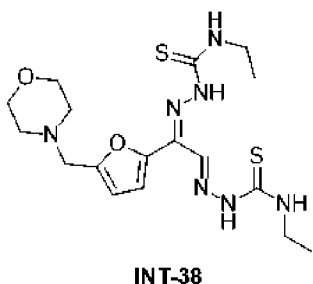
Раствор N-метокси-N-метил-5-(морфолинометил)фуран-2-карбоксамид (3,4 г, 13 ммоль, 1 экв.) в THF (150 мл) охлаждали до 5°C и добавляли раствор метилмагниябромида в THF (1,4 М, 26 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Соединение **3** использовали на следующей стадии без очистки. Выход 2,6 г (93%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,31 мин, МС (ИЭР) m/z 210,1 [МН]⁺, время удерживания 0,67 мин, МС (ИЭР) m/z 210,3 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 2,34-2,45 (м, 7H), 3,49-3,63 (м, 6H), 6,54 (с, 1H), 7,46 (с, 1H).

Синтез INT-29 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



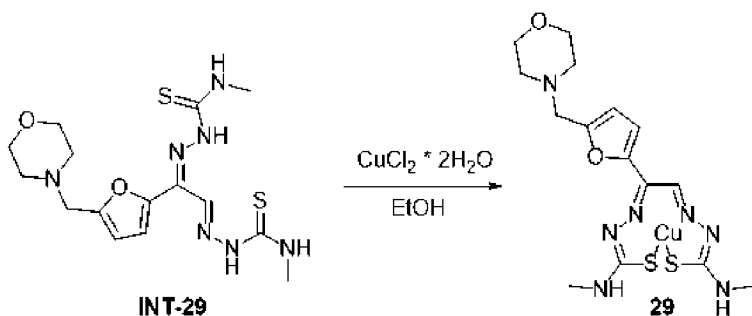
Смесь 1-(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)этан-1-она (1,4 г, 7,0 ммоль, 1 экв.), NaBr (0,33 г, 0,5 экв.) и ДМСО (3,45 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (6 капель) (вспенивание) и температура реакции начала повышаться. Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH и к раствору добавляли метилтиосемикарбазид (1,41 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. Na₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением чистого указанного в заголовке соединения. Выход 0,7 г (26%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,08 мин, МС (ИЭР) m/z 398,3 [МН]⁺.

Синтез INT-38 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



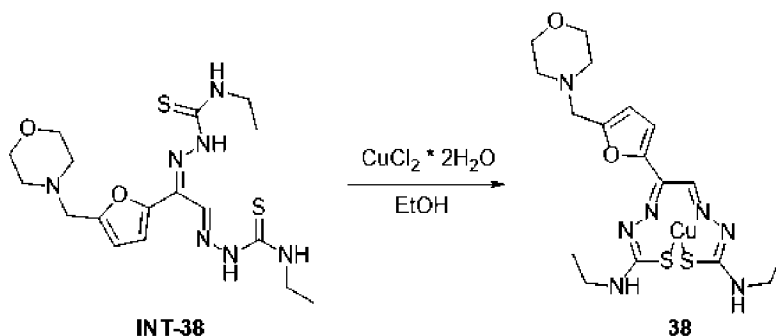
INT-38 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-29**. Выход 0,5 г (37%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,12 мин, МС (ИЭР) m/z 426,0 [МН]⁺.

Синтез соединения 29:



$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,062 г, 1 экв.) добавляли к тиосемикарбазону **6** (0,14 г, 0,4ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,055 г (32%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,29 мин). МС (ИЭР) m/z 459,5 [МН]⁺.

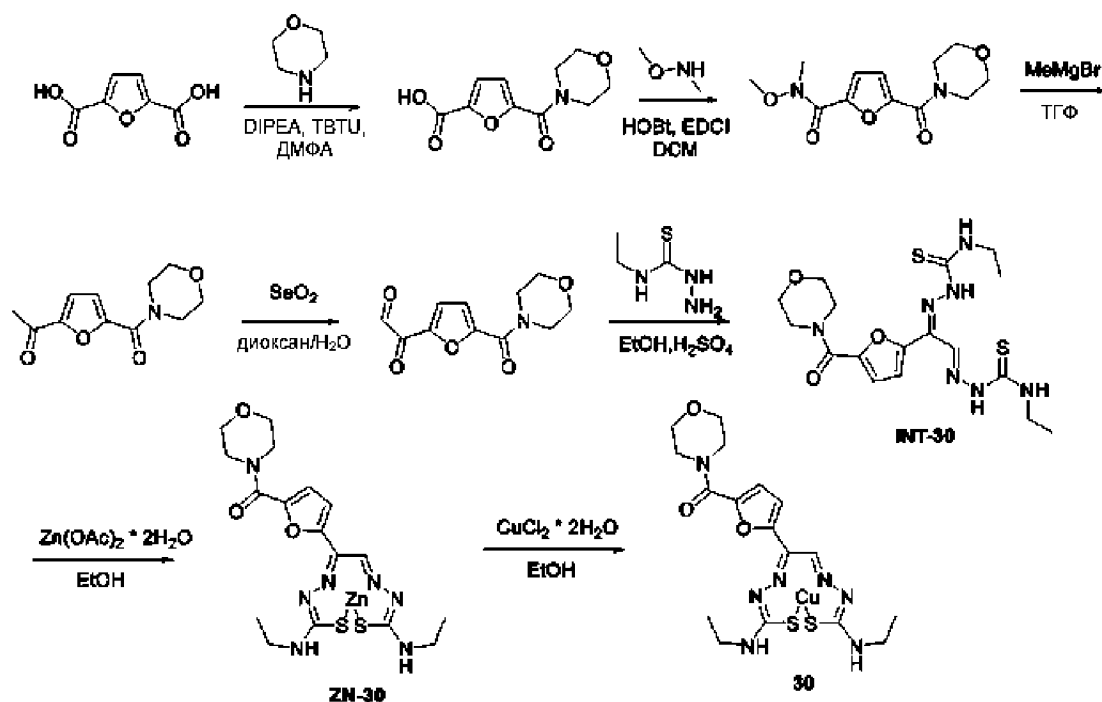
Синтез соединения 38:



Указанное в заголовке соединение получали из **INT-36** согласно способу с получением соединения 29. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,07 г (77%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,47 мин). МС (ИЭР) m/z 487,4

[MH]⁺.

Схема 14: Синтез соединения 30

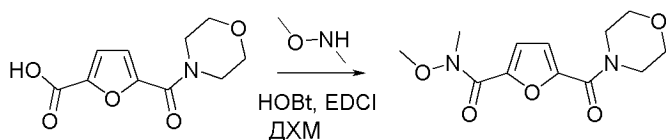


Синтез 5-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-карбоновой кислоты:



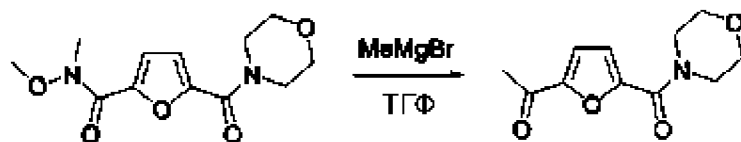
К перемешанному раствору фуран-2,5-дикарбоновой кислоты (5 г, 32 ммоль, 1 экв.) в DMF (100 мл) добавляли DIPEA (14,5 г, 19,5 мл, 3,5 экв.), реакционную колбу продували аргоном и по каплям добавляли раствор TBTU (12,3 г, 1,2 экв.) в DMF (75 мл) при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного часа. Затем добавляли одну часть морфолина и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане, добавляли HCl (2 н, 170 мл) и продукт экстрагировали EtOAc, EtOAc выпаривали, остаток промывали EtOH и эфиром. Выход 6,19 г (85%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,33 мин). МС (ИЭР) m/z 226,3 [MH]⁺, время удерживания 0,84 мин). МС (ИЭР) m/z 226,3 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 3,52-3,88(м, 8H), 7,09 (д, 1H), 7,29(д, 1H).

Синтез N-метокси-N-метил-5-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-карбоксамиды:



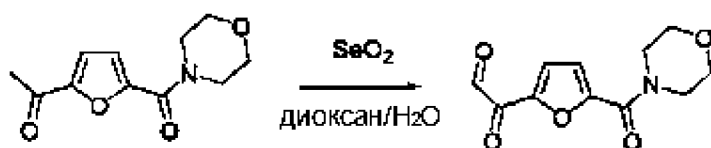
К смеси 5-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-карбоновой кислоты (2,6 г, 11 ммоль, 1 экв.), N, O-диметилгидроксиламина (1,46 г, 1,3 экв.), HOBT (1,71, 1 экв.) и DIPEA (2 мл) в DCM (150 мл) добавляли EDCI (2,21 г, 1 экв.) при 4°C и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой. Твердое вещество, нерастворимое в воде и DCM, удаляли фильтрацией. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, CH₂Cl₂ 100%). Выход 2,1 г (68%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,95 мин). МС (ИЭР) m/z 269,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 3,26 (с, 3H), 3,54-3,73 (м, 8H), 3,76 (с, 3H), 7,10 (д, 1H), 7,22 (д, 1H).

Синтез 1-(5-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-ил)этан-1-она:



Раствор N-метокси-N-метил-5-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-карбоксамиды (1,45 г, 5,4 ммоль, 1 экв.) в THF (50 мл) охлаждали до 5°C и добавляли раствор метилмагниябромида в THF (1,4 М, 11 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Указанный в заголовке продукт использовали на следующей стадии без очистки. Выход 0,45 г (37%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,92 мин). МС (ИЭР) m/z 224,4 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 2,46 (с, 3H), 3,57-3,79 (м, 8H), 3,76 (с, 3H), 7,14 (д, 1H), 7,50 (д, 1H).

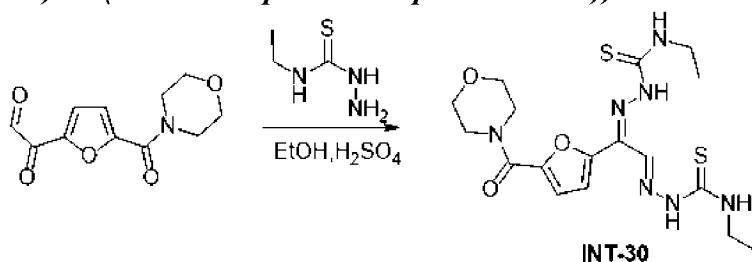
Синтез 2-(5-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-ил)-2-оксоацетальдегида:



Трехгорлую колбу заполняли SeO₂ (0,42 г, 1,4 экв.), 1,4-диоксаном (6 мл) и водой (0,36 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO₂. Добавляли 1-(5-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-ил)этан-1-он (0,6 г, 0,003 М, 1 экв.) и

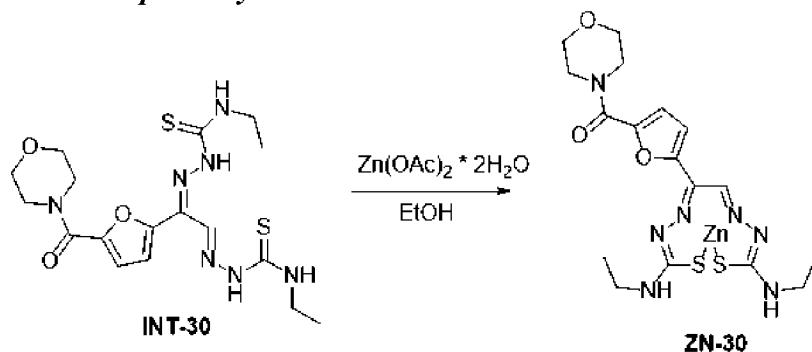
реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником всю ночь. Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат концентрировали с получением 0,5 г неочищенного указанного в заголовке продукта, его использовали на следующей стадии без очистки. Выход 0,5 г (78%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,92 мин, МС (ИЭР) m/z 238,1 [МН]⁺.

Синтез INT-30 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



Неочищенный 2-(5-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-ил)-2-оксоацетальдегид (0,5 г, 2,0 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (25 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,5 г, 2 экв.) и 2 капли H₂SO₄. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, MeCN, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,25 г (27%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,37 мин, МС (ИЭР) m/z 440,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,00-1,26 (м, 6H), 3,43-4,09 (м, 13H), 7,19 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,06 (ушир. с, 1H), 8,92 (ушир. с, 1H), 11,98 (с, 1H), 12,29 (с, 1H).

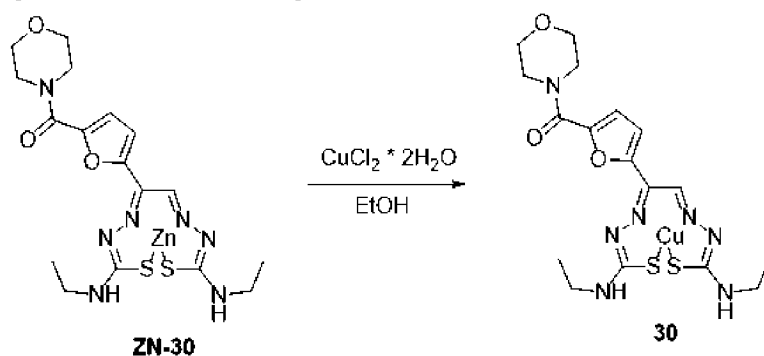
Синтез промежуточного соединения ZN-30:



Zn(OAc)₂ 2H₂O (0,19 г, 1,5 экв.) добавляли к **INT-30** (0,73 г, 2,0 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде желтого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили в вакууме. Выход 0,175 г (61%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,11(т, 3H), 1,19 (т, 3H), 3,36-3,85 (м,

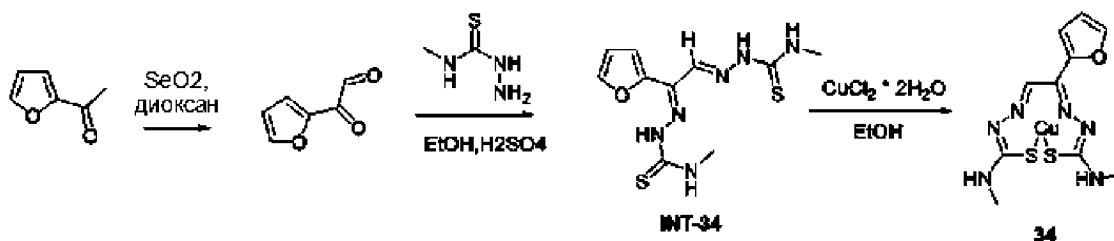
13H), 7,11 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,43 (с, 1H).

Синтез соединения 30:

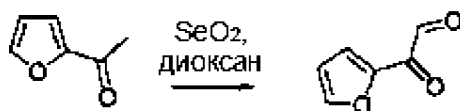


ZN-30 (0,175 г, 0,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМСО (4 мл) и добавляли раствор $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,076 г, 1,1 экв.) в воде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, фильтровали и промывали водой и Et_2O . Выход 0,08 г (46%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,86 мин). МС (ИЭР) m/z 501,3 [МН]⁺.

Схема 15: Синтез соединения 34

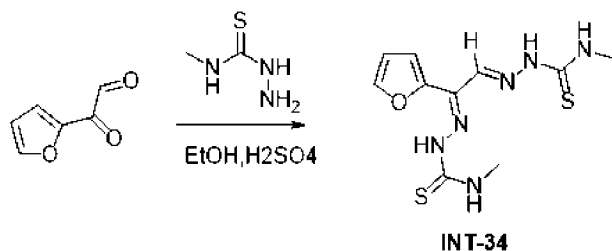


Синтез 2-(фуран-2-ил)-2-оксоацетальдегида:



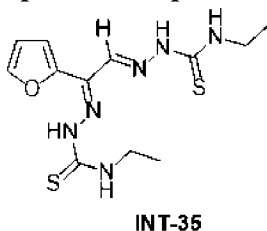
Трехгорлую колбу заполняли SeO_2 (3,2 г, 28,6 ммоль), 1,4-диоксаном (37 мл) и водой (2,5 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO_2 . Добавляли 1-(2-фурил)этанон (3 г, 27,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником всю ночь. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ ($\text{CCl}_4/\text{EtOAc}$ 7:3). Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат концентрировали с получением 3,0 г неочищенного соединения **1**, его использовали на следующей стадии без очистки. Выход 3,0 г (88%).

Синтез INT-34 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



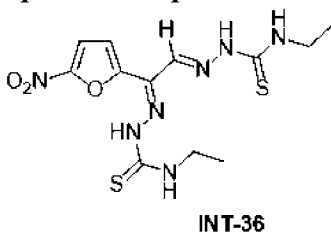
2-(Фуран-2-ил)-2-оксоацетальдегид (0,7 г, 6 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (1,3 г, 12 ммоль) и 3 капли H₂SO₄. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ (CCl₄/EtOAc 7:3). Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,57 г (32%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,35 мин). МС (ИЭР) m/z 299,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 3,02 (д, 3H), 3,01 (д, 3H), 6,78 (к, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,99-8,04 (м, 1H), 8,13 (дд, 1H), 8,88-8,92 (м, 1H), 10,81 (с, 1H), 11,79 (с, 1H).

Синтез INT-35 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-35 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-34**. Выход 0,47 г (24%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 2,23 мин). МС (ИЭР) m/z 327,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,07 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 3,41-3,48 (м, 2H), 3,55-3,63 (м, 2H), 6,78 (к, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,99-8,04 (м, 1H), 8,13 (дд, 1H), 8,88-8,92 (м, 1H), 10,81 (с, 1H), 11,79 (с, 1H).

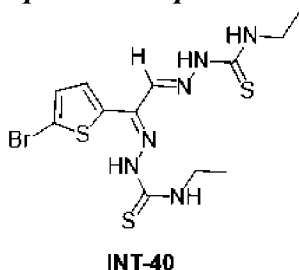
Синтез INT-36 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(5-нитрофуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



INT-36 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-34**. Выход 0,02 г (24%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5

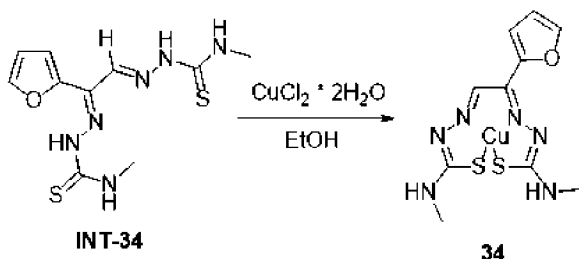
мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 10 мин, время удерживания 8,11 мин). МС (ИЭР) m/z 372,5 [МН]⁺.

Синтез INT-40 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(5-бромтиофен-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



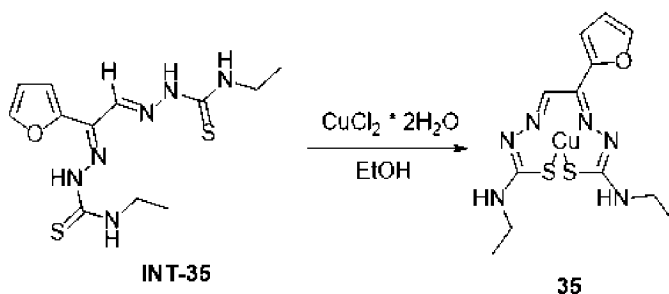
INT-40 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-34**. Выход 0,24 г (39%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,85 мин). МС (ИЭР) m/z 422,4 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,15 (т, 3H), 1,18 (т, 3H), 3,41-3,49 (м, 4H), 7,25 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 8,09 (т, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 11,75 (с, 1H), 11,90 (с, 1H).

Синтез соединения 34:



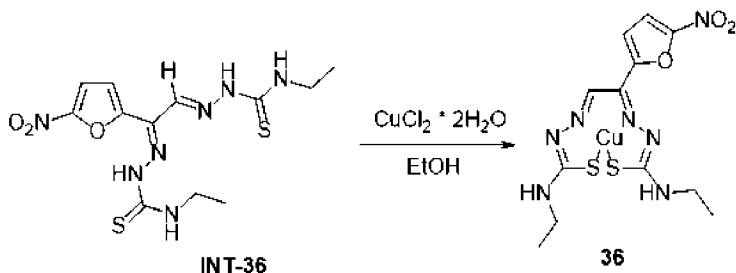
CuCl₂·2H₂O (0,33 г, 1,9 ммоль) добавляли к **INT-34** (0,57 г, 1,9 ммоль) в 10 мл этанола. Смесь перемешивали всю ночь. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2 × 50 мл), этанолом (2 × 50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5 × 50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,3 г (47%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,40 мин). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,83 мин). МС (ИЭР) m/z 360,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 35:



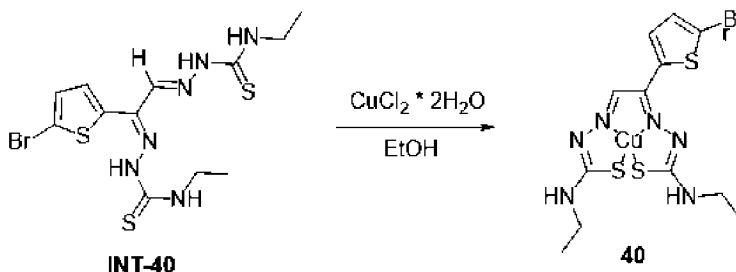
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-35** согласно способу с получением соединения 34. Продукт собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2 × 50 мл), этанолом (2 × 50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили *в вакууме*. Выход 0,3 г (57%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,18 мин). МС (ИЭР) m/z 388,5 [МН]⁺.

Синтез соединения 36:



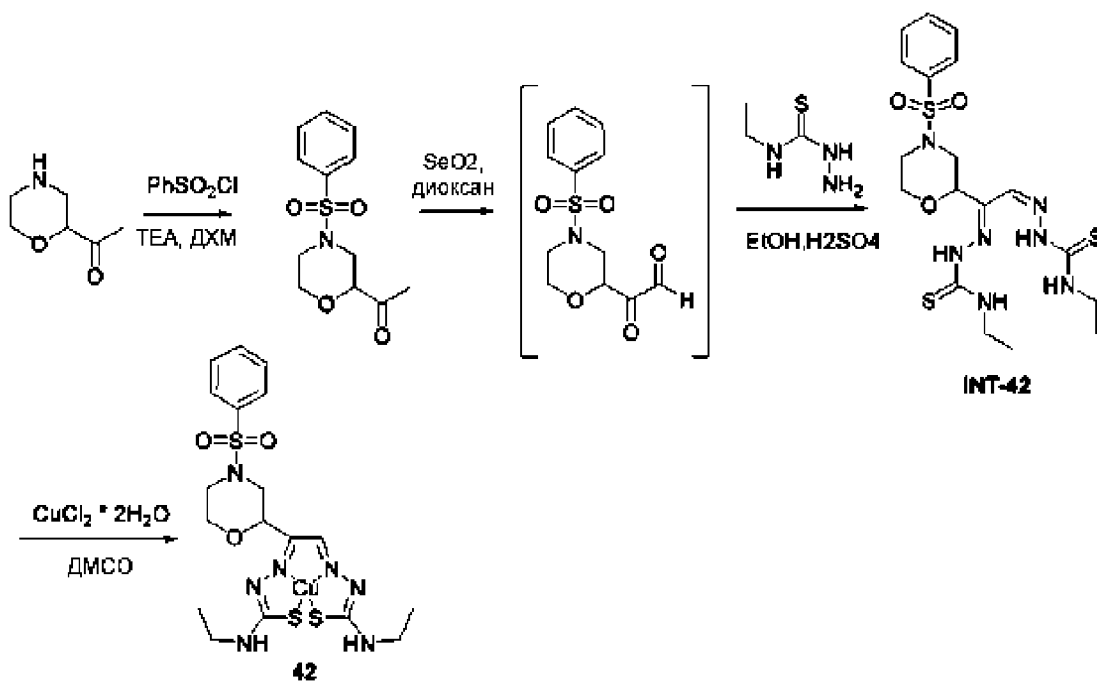
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-36** согласно способу с получением соединения 34. Продукт выделяли в виде красно-коричневого порошка. Выход 0,026 г (40%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,70 мин). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,69 мин). МС (ИЭР) m/z 433,2 [МН]⁺.

Синтез соединения 40:

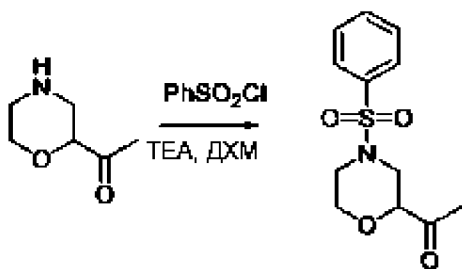


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-40** согласно способу с получением соединения 34. Продукт выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2 × 50 мл), этанолом (2 × 50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5 × 50 мл), а затем сушили *в вакууме*. Выход 0,01 г (6%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,72 мин). МС (ИЭР) m/z 484,1 [МН]⁺.

Схема 16: Синтез соединения 42

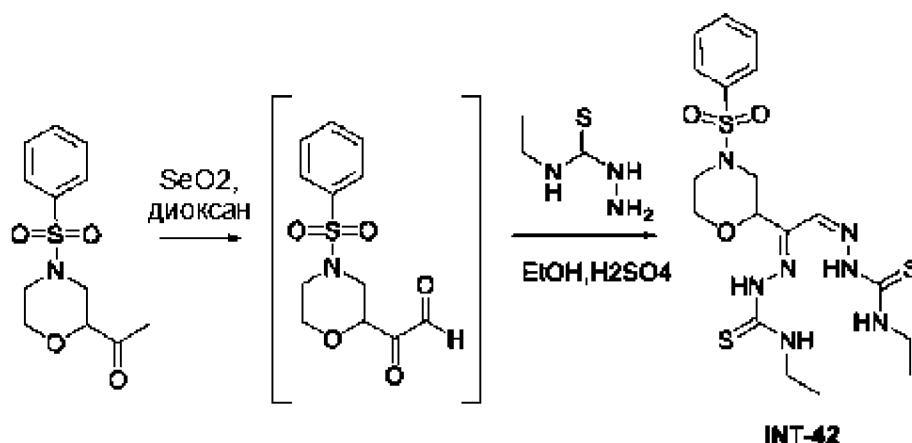


Синтез 1-(4-(фенилсульфонил)морфолин-2-ил)этан-1-она:



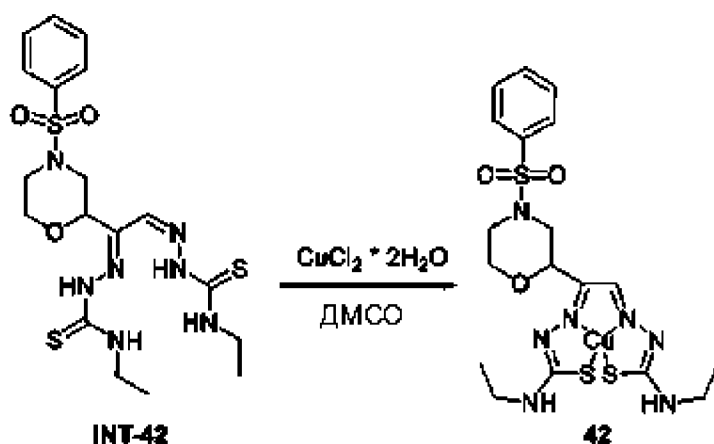
К раствору 1-морфолин-2-илэтанона (0,3 г, 2,3 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли триэтиламин (0,59 г, 2,5 экв.) при 5°C, а затем бензолсульфонилхлорид (0,51 г, 1,25 экв.) Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч, подкисляли водн. 10% HCl, экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент 10% EtOAc в гексане). Выход 0,30 г (48%). ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,20 (с, 3H), 2,22-2,28 (м, 1H), 2,46 (ддд, 1H), 3,58-3,61 (м, 1H), 3,76 (ддд, 1H), 3,90-3,95 (м, 1H), 4,00-4,09 (м, 2H), 7,54-7,60 (м, 2H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,77-7,80 (м, 2H).

Синтез INT-42 ((2Z,2'Z)-2,2'-(1-(4-(фенилсульфонил)морфолин-2-ил)этан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид))



Колбу заполняли SeO_2 (0,14 г, 1,1 экв.), 1,4-диоксаном (3,5 мл) и водой (0,1 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO_2 . Добавляли 1-(4-(фенилсульфонил)морфолин-2-ил)этан-1-он и реакцию смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат концентрировали в вакууме до удаления большей части 1,4-диоксана. Остаток растворяли в EtOH и фильтровали. К фильтрату добавляли тиосемикарбазид и 1 каплю H_2SO_4 и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Осадок фильтровали. Выход 0,08 г (15%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,62 мин), МС (ИЭР) m/z 486,5 $[\text{M}]^+$.

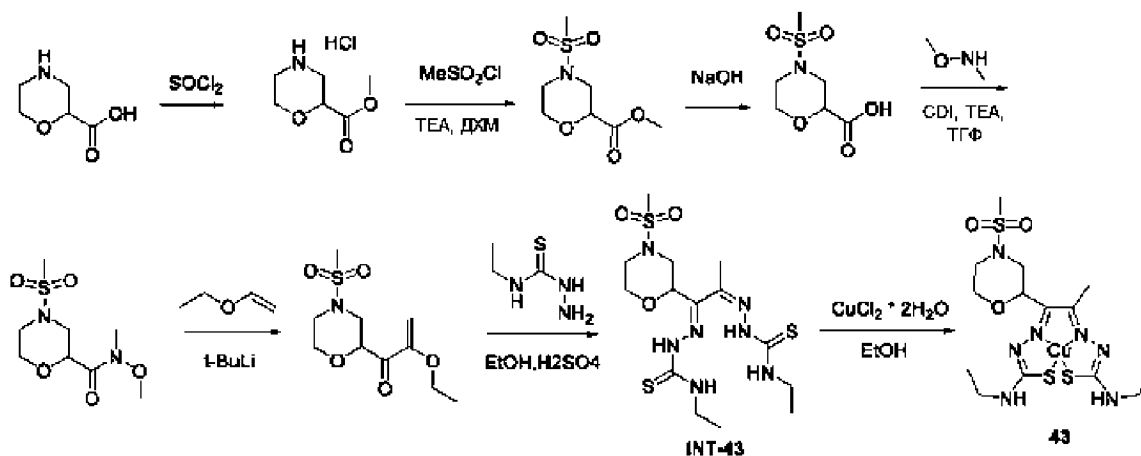
Синтез соединения 42:



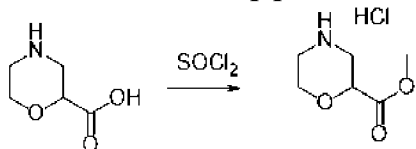
INT-42 (0,08 г, 0,17 ммоль) растворяли в DMCO (0,4 мл) и добавляли раствор $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (28 мг, 1,0 экв.) в воде (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, фильтровали и осадок промывали насыщенным раствором карбоната калия, водой и Et_2O . Выход 0,015 г (17%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор

100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,27 мин). МС (ИЭР) m/z 547,5 [МН]⁺.

Схема 17: Синтез соединения 43

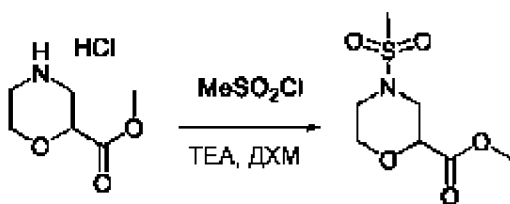


Синтез метилморфолин-2-карбоксилата гидрохлорида:



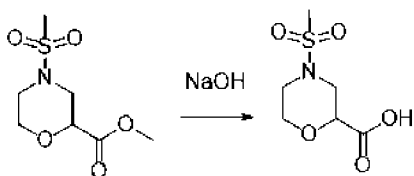
К суспензии морфолин-2 карбоновой кислоты (1,94 г, 15 ммоль, 1 экв.) в метаноле (75 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (8,8 г, 5,4 мл, 5 экв.) при 0-10°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем нагревали в течение 4 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь выпаривали. Выход 2,3 г (85,6%). ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 2,78-3,15 (м, 3H), 3,25-3,35 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,69-3,81 (м, 1H), 3,95-4,05 (м, 1H), 4,60 (дд, 1H), 9,80-10,40 (м, 2H).

Синтез метил-4-(метилсульфонил)морфолин-2-карбоксилата:



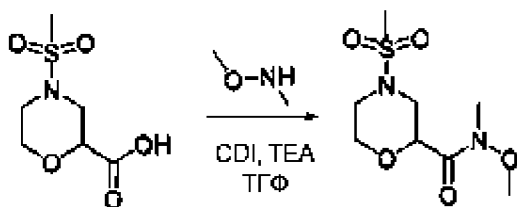
Смесь метилморфолин-2-карбоксилата гидрохлорида (2,3 г, 12,7 ммоль, 1 экв.), метансульфонилхлорида (1,74 г, 1,1 мл, 1,2 экв.) и триэтиламина (3,2 г, 4,4 мл, 2,5 экв.) в метиленхлориде (100 мл) перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Выход 1,3 г (46%). ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,83 (с, 3H), 2,95-3,04 (м, 2H), 3,50-3,58 (м, 1H), 3,74-3,80 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,83-3,88 (м, 1H), 4,09 (ддд, 1H), 4,27 (дд, 1H).

Синтез 4-(метилсульфонил)морфолин-2-карбоновой кислоты:



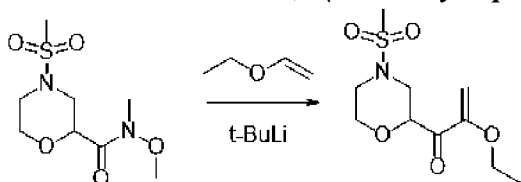
Метил-4-(метилсульфонил)морфолин-2-карбоксилат (1,3 г, 5,8 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли раствор NaOH (0,58 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Метанол удаляли *в вакууме*, остаток разбавляли водой, подкисляли конц. HCl до pH 1 и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Выход 0,95 г (78%). ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 2,32 (с, 3H), 2,87-2,95 (м, 1H), 3,20-3,25 (м, 2H), 3,51-3,59 (м, 2H), 3,83-3,99 (м, 2H).

Синтез N-метокси-N-метил-4-(метилсульфонил)морфолин-2-карбоксамида:



К перемешанному раствору 4-(метилсульфонил)морфолин-2-карбоновой кислоты (0,97 г, 5 ммоль, 1 экв.) в THF (25 мл) при 0°C добавляли карбонилдиимидазол (0,69 г, 0,5 экв.). Затем к раствору добавляли N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (0,45 г, 1 экв.) и триэтиламин (2,34 г, 3,2 мл, 5 экв.) и ледяную баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения кислоты, как было установлено с помощью ТСХ. После завершения триэтиламина гидрохлорид удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали досуха на роторном испарителе. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии короткого пути с силикагелем с элюированием 20% этилацетата в гексане. Выход 0,26 г (22%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,99 мин), МС (ИЭР) m/z 253,1 [МН]⁺.

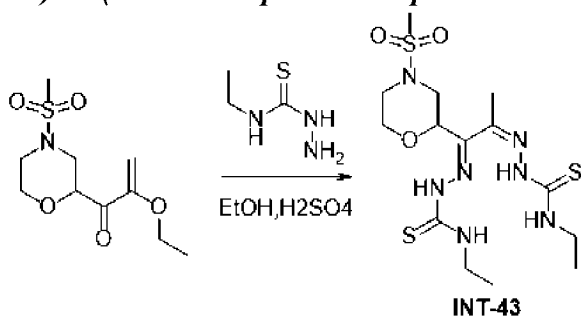
Синтез 2-этокси-1-(4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (0,82 г, 1 мл, 11 экв.) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М, 6 мл, 9,9 экв.) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли эфират бромид магния (2,5 г, 9,9 экв.). Затем смесь нагревали до 0°C в течение 15 мин и добавляли N-метокси-N-метил-4-(метилсульфонил)морфолин-2-карбоксаимид (0,26 г, 1 ммоль, 1 экв.) в THF. Смесь

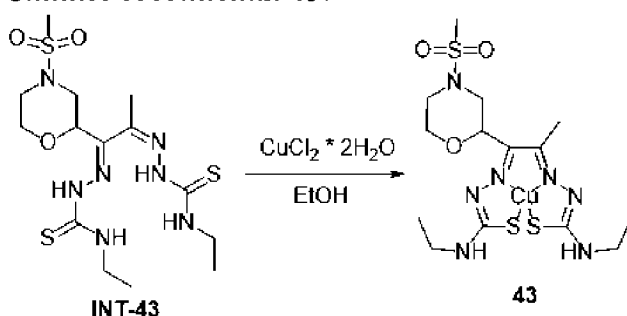
перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,17 г (62%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,36 мин), МС (ИЭР) m/z 527,3 [2МН]⁺

Синтез INT-43 ((2Z,2'Z)-2,2'-(1-(4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-Этоксипропан-1-он (0,16 г, 0,6 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (20 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,14 г, 2 экв.) и 1 каплю H₂SO₄. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,15 г (55%). ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,10-1,21 (м, 6H), 1,47-1,53 (м, 1H), 2,16-2,21 (м, 1H), 2,47-2,55 (м, 4H), 2,78-2,84 (м, 1H), 2,95 (ушир. д, 1H), 3,08-3,16 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,42-3,50 (м, 4H), 7,78 (ушир. с, 1H), 8,69 (ушир. с, 1H), 10,75 (с, 1H), 12,18 (с, 1H). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,47 мин), МС (ИЭР) m/z 438,4 [МН]⁺.

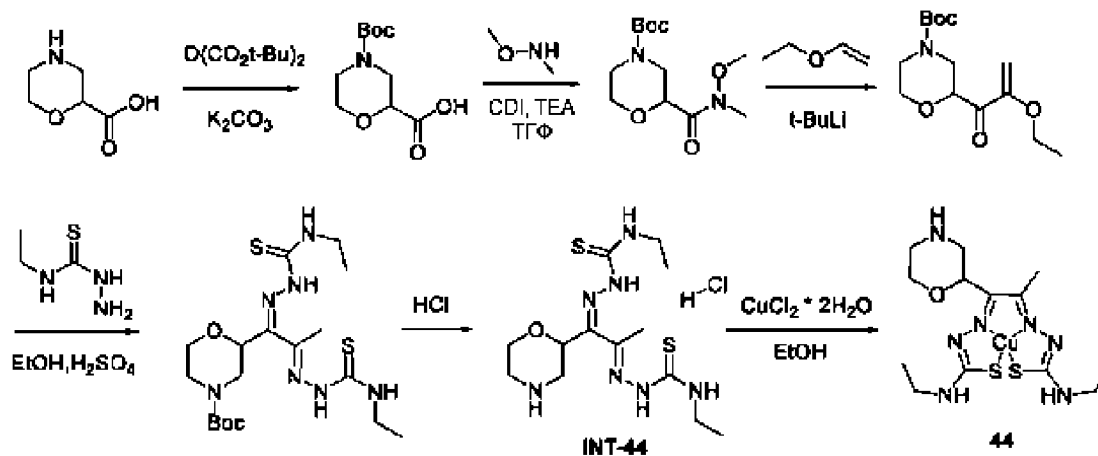
Синтез соединения 43:



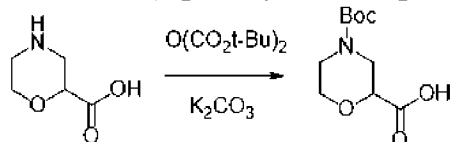
CuCl₂·2H₂O (0,058 г, 1 экв.) добавляли к тиосемикарбазону 6 (0,15 г, 0,3 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили в вакууме. Выход 0,07 г (41%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5

мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,06 мин). МС (ИЭР) m/z 499,5 [МН]⁺.

Схема 18: Синтез соединения 44

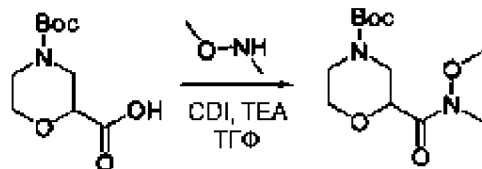


Синтез 4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты:



Морфолин-2-карбоновую кислоту (2 г, 15,6 ммоль) растворяли в смеси диоксана-воды (8 мл /4 мл), затем добавляли карбонат калия (4,3 г, 2 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,7 г, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали всю ночь, растворители выпаривали, остаток растворяли в воде и раствор подкисляли 10% H₂SO₄, продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Выход 1,7 г (47%). ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,40 (с, 9H), 3,04-3,10 (м, 2H), 3,42-3,56 (м, 2H), 3,78-3,84 (м, 2H), 4,01-4,07 (м, 1H), 12,95 (ушир. с, 1H).

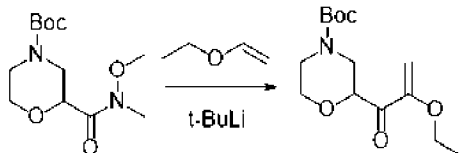
Синтез трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоил)морфолин-4-карбоксилата:



Раствор CDI в THF (7 мл) добавляли к раствору 4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты в THF (7мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C, добавляли суспензию триэтиламина (0,7 мл) и N, O-диметилгидроксиламина в MeCN (10 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем растворители выпаривали, остаток растворяли в DCM, раствор промывали водой, уксусной кислотой (20% раствор) и нас. NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили. Органический слой

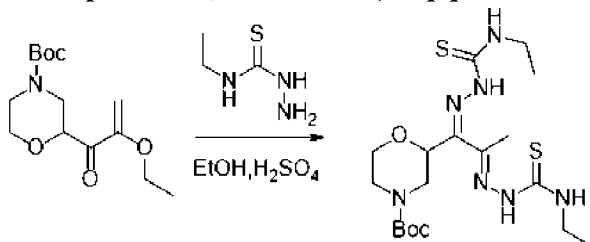
промывали водой, отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии $\text{SiO}_2/\text{гексан}:\text{EtOAc}$ 2:1. Выход 0,78 г (73%). ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1,49 (с, 9H), 3,02 (ушир. с, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,60 (дд, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,90 (ушир. с, 1H), 4,00-4,30 (м, 2H), 4,85 (ушир. с, 1H).

Синтез трет-бутил-2-(2-этоксиакрилоил)морфолин-4-карбоксилата:



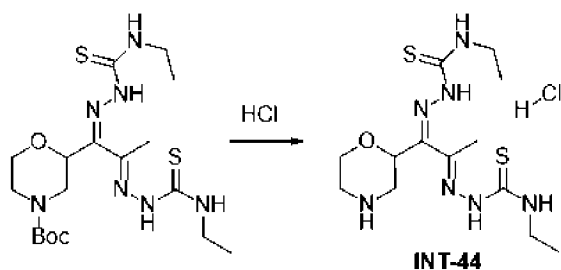
Раствор этилвинилового эфира (2 г, 2,6 мл, 11 экв.) в сухом тетрагидрофуране (75 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М, 13 мл, 8,9 экв.) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли эфират бромид магния (5,2 г, 8,9 экв.). Затем смесь нагревали до 0°C в течение 15 мин и добавляли трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоил)морфолин-4-карбоксилат (0,7 г, 2,6 ммоль, 1 экв.) в THF. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,6 г (82%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,33 мин), МС (ИЭР) m/z 286,1 $[\text{MH}]^+$.

Синтез трет-бутил-2-((6E,8E)-8-метил-4,11-дитиоксо-3,5,6,9,10,12-гексаазатетрадека-6,8-диен-7-ил)морфолин-4-карбоксилата:



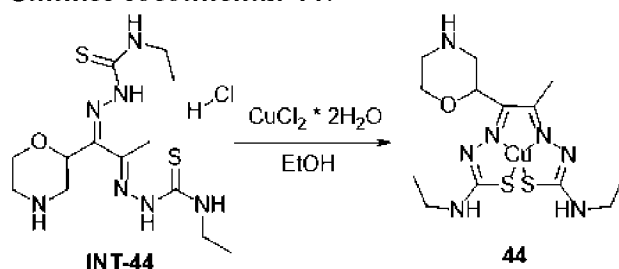
Трет-бутил-2-(2-этоксиакрилоил)морфолин-4-карбоксилат (0,39 г, 1,4 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (150 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,33 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et_2O и сушили. Выход 0,23 г (37,2%). ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,10-1,18 (м, 6H), 1,40 (ушир. д, 9H), 2,20 (с, 3H), 2,90-2,06 (м, 1H), 3,18 (ушир. с, 1H), 3,52-3,80 (м, 6H), 3,82-3,87 (м, 1H), 4,02-4,07 (м, 2H), 5,12 (ушир. с, 1H), 8,28 (ушир. с, 1H), 8,51 (т, 1H), 10,24 (с, 1H), 11,20 (ушир. с, 1H).

Синтез INT-44 (2E,2'E)-2,2'-(1-(морфолин-2-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид) гидрохлорида:



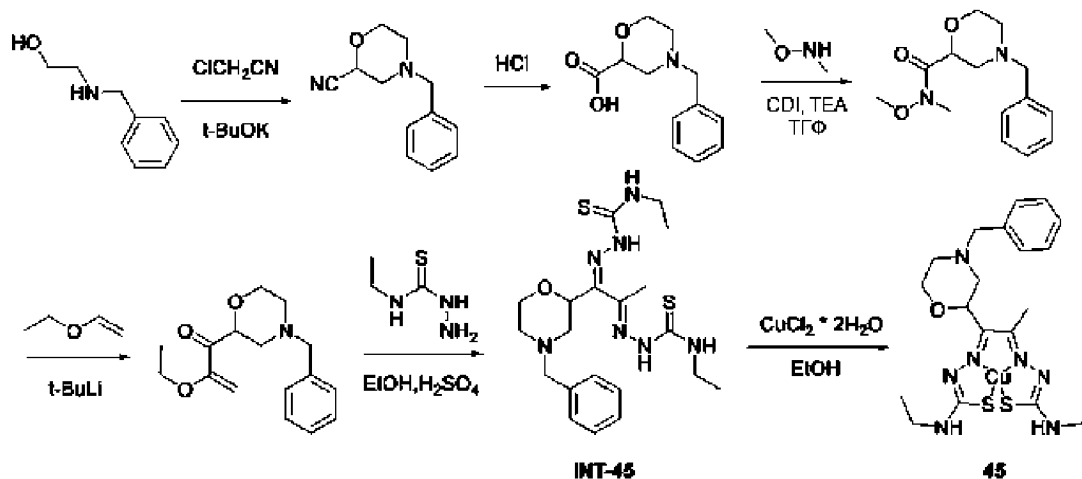
К раствору трет-бутил-2-((6E,8E)-8-метил-4,11-дитиоксо-3,5,6,9,10,12-гексаазатетрадека-6,8-диен-7-ил)морфолин-4-карбоксилата (0,23 г, 0,5 ммоль) в диоксане добавляли HCl/диоксан (3 М, 6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Осажденный осадок фильтровали. Выход 0,15 г (76%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,13 мин), МС (ИЭР) m/z 360,4 [МН]⁺.

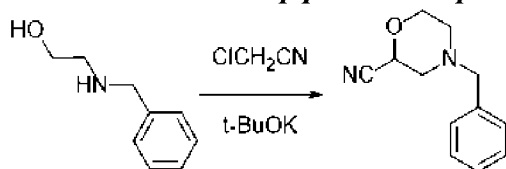
Синтез соединения 44:



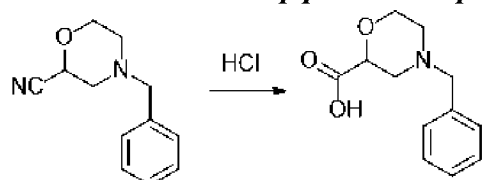
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,036 г, 1 экв.) добавляли к **INT-44** (0,1 г, 0,2 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,03 г (33%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,47 мин). МС (ИЭР) m/z 421,0 [МН]⁺.

Схема 19: Синтез соединения 45

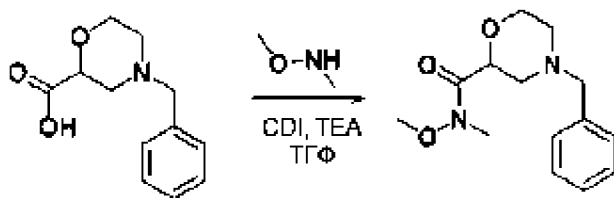


Синтез 4-бензилморфолин-2-карбонитрила:

2-Хлорацетонитрил (6 г, 1,03 экв.) растворяли в толуоле (16 мл). Добавляли раствор N-бензилэтанолamina (10 г, 66 ммоль) в толуоле (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Затем добавляли толуол (30 мл) и раствор охлаждали до -5°C . Медленно добавляли суспензию *трет*-БуОК (7,6 г, 1,03 экв.) в THF (128 мл) и смесь перемешивали при -5°C в течение 50 мин. Смесь промывали солевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан:EtOAc от 3:1 до 1:1. Выход 8,4 г (62,8%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,22 мин), МС (ИЭР) m/z 203,4 [МН]⁺.

Синтез 4-бензилморфолин-2-карбоновой кислоты:

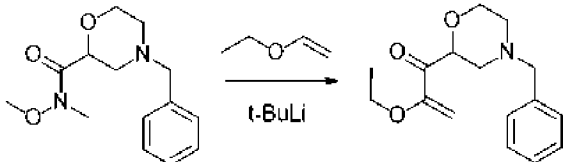
4-Бензилморфолин-2-карбонитрил (1,6 г, 7,9 ммоль, 1 экв.) растворяли в HCl (6M, 65 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Затем добавляли толуол (15 мл) и нагрев с обратным холодильником продолжали в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Выход 1,6 г (78,5%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,65 мин), МС (ИЭР) m/z 222,4 [МН]⁺.

Синтез 4-бензил-N-метокси-N-метилморфолин-2-карбоксиамида:

Раствор CDI (1,2 г, 1,2 экв.) в THF (12 мл) добавляли к раствору 4-бензилморфолин-2-карбоновой кислоты (1,6 г, 6,2 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,8 мл) в THF (12 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и добавляли суспензию триэтиламина (1,2 мл) и N, O-диметилгидроксиламина (0,73 г, 1,2 экв.) в MeCN (17 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем растворители

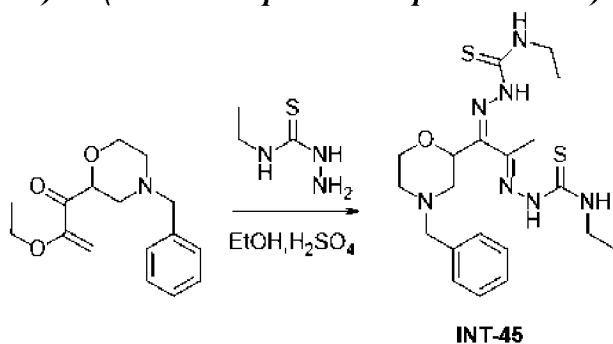
выпаривали. Остаток растворяли в DCM, раствор промывали водой, затем уксусной кислотой (20% водн. раствор) и водн. нас. NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Выход 0,9 г (54,8%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,00 мин), МС (ИЭР) m/z 265,1 [МН]⁺.

Синтез 1-(4-бензилморфолин-2-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (0,34 г, 0,5 мл, 3,3 экв.) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М, 2,4 мл, 3 экв.) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли 4-бензил-*N*-метокси-*N*-метилморфолин-2-карбоксамид (3,0 г, 7,5 ммоль, 1 экв.) в THF и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,3 г (82%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,03 мин), МС (ИЭР) m/z 276,1 [МН]⁺.

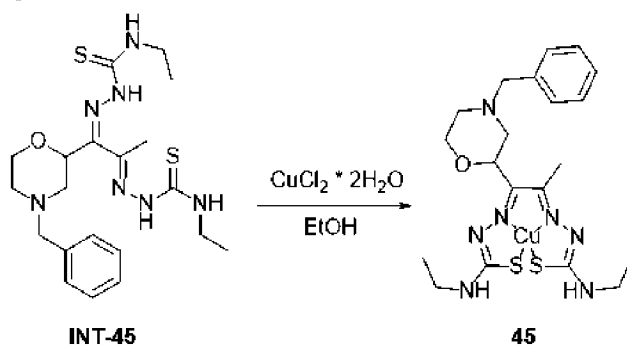
Синтез INT-45 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(4-бензилморфолин-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид):



1-(4-Бензилморфолин-2-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-он (0,3 г, 1 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (10 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,26 г, 2 экв.) и 1 каплю H_2SO_4 . Реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et_2O и сушили. Выход 0,08 г (16%). ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,05 (т, 6H), 2,37 (с, 3H), 3,50-3,56 (м, 4H), 3,80 (ушир. с, 1H), 4,25 (ушир. с, 2H), 5,65 (ушир. с, 1H), 7,30-7,48 (м, 4H), 8,09 (ушир. с, 1H), 8,59 (ушир. с, 1H), 10,22 (с, 1H), 10,80 (ушир. с, 1H). ЖХМС

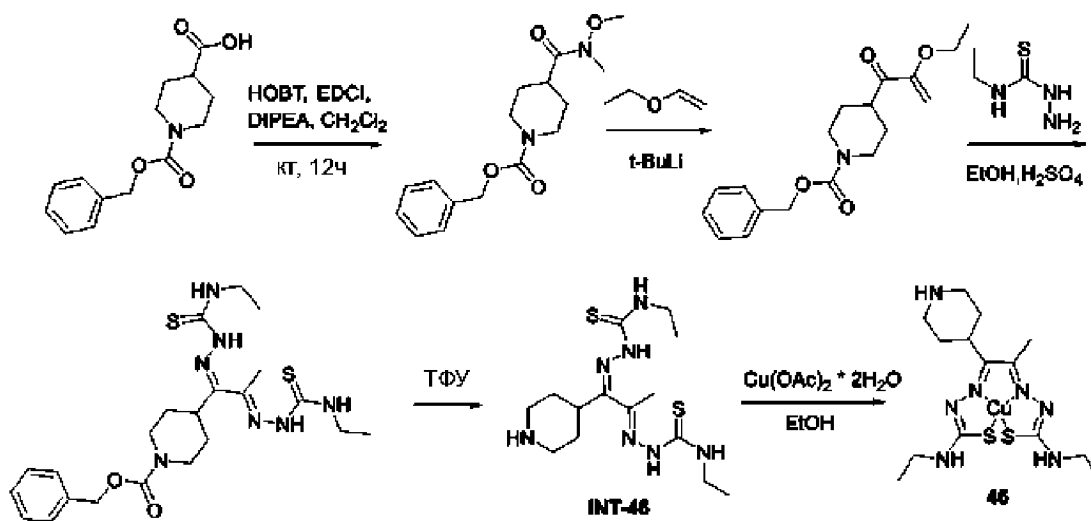
(С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,20 мин), МС (ИЭР) m/z 450,4 [МН]⁺.

Синтез соединения 45:

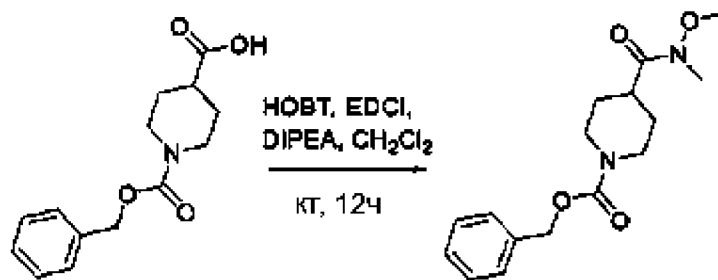


CuCl₂·2H₂O (0,017 г, 1 экв.) добавляли к INT-45 (0,045 г, 0,1 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили в вакууме. Выход 0,035 г (68,5%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,70 мин). МС (ИЭР) m/z 511,3 [МН]⁺.

Схема 20: Синтез соединения 46

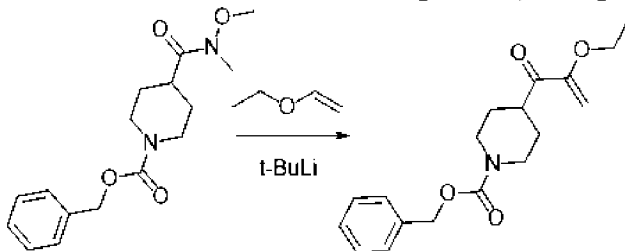


Синтез бензил-4-(метокси(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата:



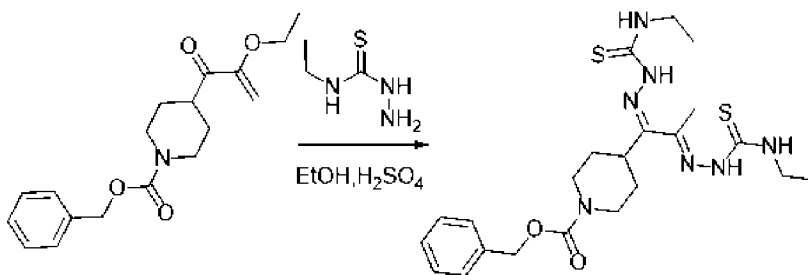
К смеси 1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (21,2 г, 80,6 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (10,2 г, 96,7 ммоль), HOBT (12,1 г, 96,7 ммоль) и TEA (18,5 мл, 241,8 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли EDCI (17,1 г, 96,7 ммоль) при 4°C и смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Смесь промывали водой (50 мл), 1 н HCl (водн.) (50 мл), водой (100 мл), соевым раствором (150 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от 100% DCM до 5% MeOH) с получением неочищенного **1**. Выход 22,7 г (92%). ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,36-1,43 (м, 2H), 1,64-1,70 (м, 2H), 2,84-2,98 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 4,00-4,06 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 7,30-7,41 (м, 5H).

Синтез бензил-4-(2-этоксиакрилоил)пиперидин-1-карбоксилата:



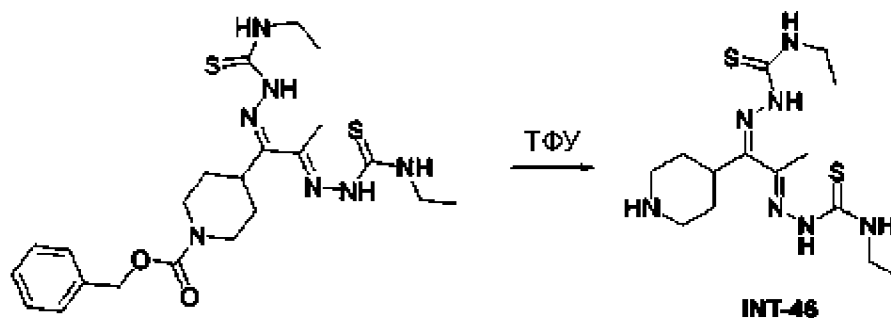
Раствор этилвинилового эфира (2,0 г, 28,1 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (45 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М, 15,6 мл, 25,5 ммоль) в пентане. Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли бензил-4-(метокси(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (2,6 г, 8,5 ммоль) в THF (15 мл), перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в разбавленный NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3 × 100 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,77 г (29%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,58 мин), MS (ИЭР) m/z 318,2 [MH]⁺.

Синтез бензил-4-((6Z,8E)-8-метил-4,11-дитиоксо-3,5,6,9,10,12-гексаазатетрадека-6,8-диен-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата:



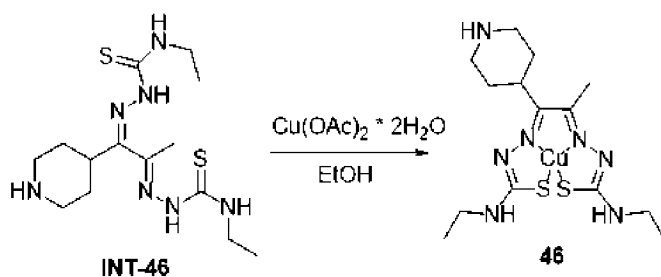
Бензил-4-(2-этоксикарилоил)пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,6 ммоль) растворяли в EtOH (80 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,2 г, 10,1 ммоль) и 3 капли H₂SO₄. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,3 г (14%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,47 мин), МС (ИЭР) m/z 492,2 [МН]⁺.

Синтез INT-46 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиперидин-4-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



Бензил-4-((6Z,8E)-8-метил-4,11-дитиоксо-3,5,6,9,10,12-гексаазатетрадека-6,8-диен-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,35 г, 0,7 ммоль) растворяли в CF₃COOH (5 мл) и раствор нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водн. нас. раствором NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 15мл). Органический слой промывали водой, отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от 100% DCM до 5% MeOH) с получением неочищенного указанного в заголовке продукта. Выход 0,25 г (98%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,11 мин), МС (ИЭР) m/z 358,5 [МН]⁺.

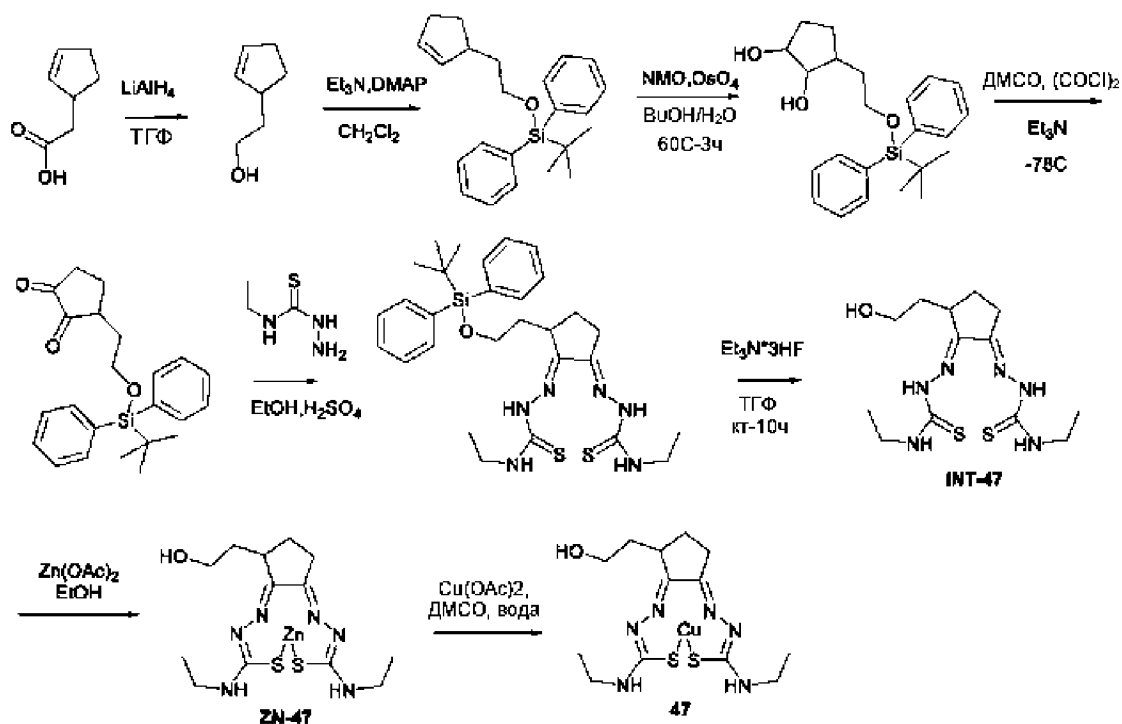
Синтез соединения 46:



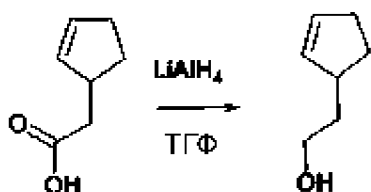
$\text{Cu(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,02 г, 0,09 ммоль) добавляли к **INT-46** (0,03 г, 0,08 ммоль) в метаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,04 г (90%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,85 мин). МС (ИЭР) m/z 419,5 [MН]⁺.

Пример 3: Получение соединений 47-53

Схема 21: Синтез соединения 47



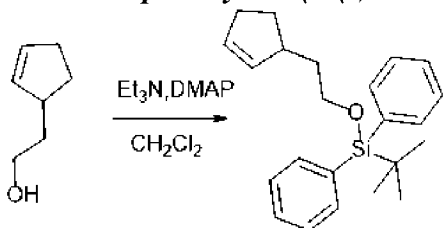
Синтез 2-(циклопент-2-ен-1-ил)этан-1-ола:



К перемешанной суспензии LiAlH_4 (3,76 г, 99,0 ммоль, 2,5 эквив.) в THF (250 мл)

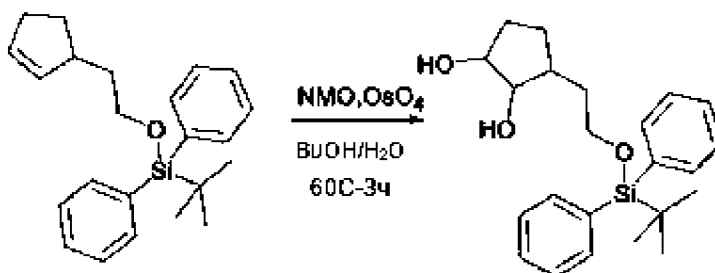
медленно добавляли раствор циклопент-2-енуксусной кислоты (5,0 г, 39,6 ммоль, 1,0 эквив.) в THF (50 мл) при 0°C. Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 ч, а затем охлаждали до 0°C. Реакцию гасили Na₂SO₄ (10%) и экстрагировали Et₂O (3 × 100 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 4,06 г (91%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,40-1,48 (м, 1H), 1,50-1,51 (м, 1H), 1,56-1,64 (м, 1H), 1,67-1,76 (м, 1H), 2,04-2,13 (м, 1H), 2,27-2,37 (м, 2H), 2,78 (ушир. с, 1H), 3,66-3,75 (м, 2H), 5,68-5,71 (м, 1H), 5,74-5,76 (м, 1H).

Синтез трет-бутил(2-(циклопент-2-ен-1-ил)этокси)дифенилсилана:



К раствору 2-(циклопент-2-ен-1-ил)этан-1-ола (4,05 г, 36,1 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли трет-бутилдифенилсилилхлорид (11,9 г, 43,3 ммоль), триэтиламин (4,7 г, 46,9 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (0,22 г, 1,8 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После гашения реакции добавлением 1 н хлористоводородной кислоты смесь экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты промывали водой, водн. бикарбонатом натрия и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали в вакууме. С помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан-этилацетат 50:1) остатка получали соединение **2**. Выход 11,3 г (89%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 0,99 (с, 9H), 1,26-1,35 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 1H), 1,61-1,69 (м, 1H), 1,88-1,97 (м, 1H), 2,13-2,30 (м, 2H), 2,70-2,76 (м, 1H), 3,68 (т, 2H), 5,62-5,65 (м, 1H), 5,66-5,70 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 6H), 7,60-7,62 (м, 4H).

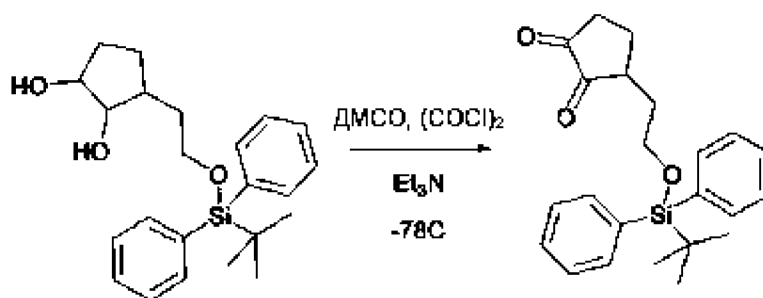
Синтез 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)циклопентан-1,2-диола:



Трет-бутил(2-(циклопент-2-ен-1-ил)этокси)дифенилсилан (9,0 г, 25,6 ммоль) растворяли в смеси H₂O-третБуОН (1:3), затем добавляли N-метилморфолина N-оксид (3,9 г, 33,3 ммоль) и OsO₄ (0,004 г 4% раствора в воде, 0,001 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до завершения, наблюдали с помощью ТСХ (CHCl₃-CH₃OH 20:1), твердый катализатор фильтровали, промывали EtOAc и фильтрат гасили водным

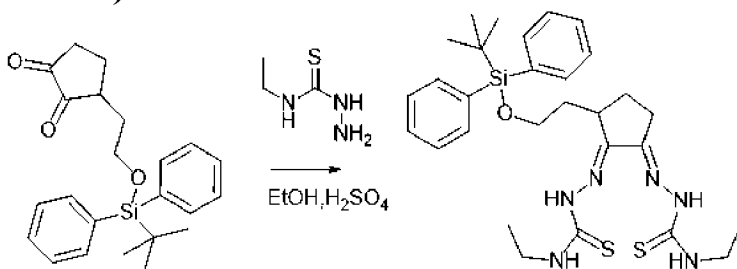
раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%). Водный слой экстрагировали EtOAc , органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ от 1:0 до 95:5) с получением диола **3**. Выход 6,3 г (64%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,99 мин). МС (ИЭР) m/z 385,1 $[\text{MH}]^+$. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMCO-d_6): δ (м. д.) 0,98 (с, 9H), 1,26-1,55 (м, 2H), 1,66-1,68 (м, 1H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,79-1,88 (м, 2H), 3,59-3,60 (м, 1H), 3,67 (к, 2H), 3,74-3,88 (м, 1H), 4,09 (дд, 1H), 4,32 (дд, 1H), 7,41-7,48 (м, 6H), 7,60-7,62 (м, 4H).

Синтез 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)циклопентан-1,2-диола:



Диметилсульфоксид (3,6 г, 46,8 ммоль) добавляли к перемешанному раствору оксалилхлорида (2,97 г, 23,4 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при -78°C . Через 15 мин медленно добавляли раствор 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)циклопентан-1,2-диола (3,0 г, 7,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) (в течение 15 мин) и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли триэтиламин (7,3 г, 70 ммоль), смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C , а затем нагревали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь промывали водой, органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Выход 1,6 г (54%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 2,01 мин). МС (ИЭР) m/z 381,1 $[\text{MH}]^+$. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMCO-d_6): δ (м. д.) 0,97 (с, 9H), 1,90 (т, 1H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,46-2,51 (м, 2H), 3,52-3,46 (м, 2H), 3,63-3,86 (м, 2H), 7,41-7,48 (м, 6H), 7,60-7,62 (м, 4H).

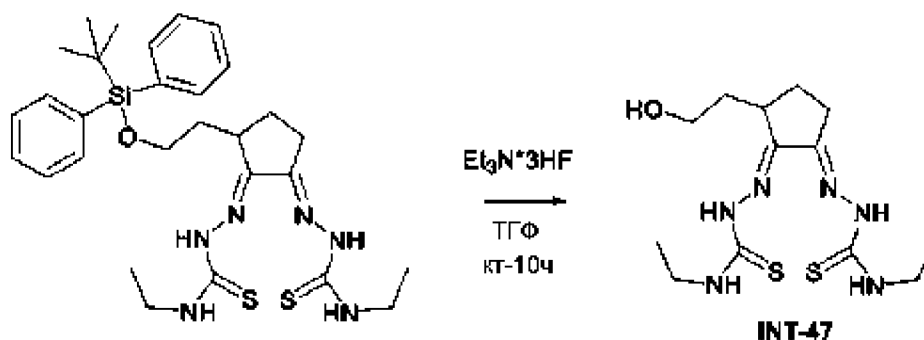
Синтез (2E,2'E)-2,2'-(3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)циклопентан-1,2-диимиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид):



3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)циклопентан-1,2-дион (1,6 г, 4,2 ммоль) растворяли в EtOH (25 мл), добавляли этилтиоосемикарбазид (1,02 г, 4,4 ммоль) и 3 капли

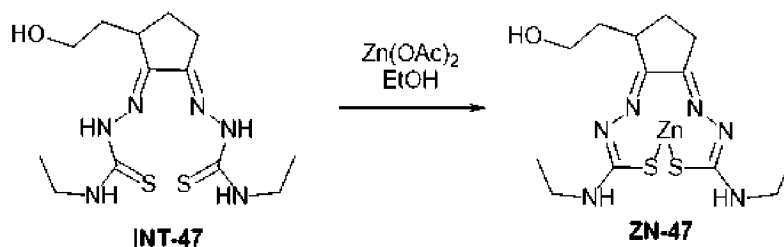
H_2SO_4 и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH , водой, Et_2O и сушили с получением продукта **5**. Выход 1,75 г (74%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 2,58 мин). МС (ИЭР) m/z 583,3 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ (м. д.) 0,99 (с, 9H), 1,11 (т, 3H), 1,20 (т, 3H), 1,41-1,59 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 2H), 2,21-2,29 (м, 1H), 2,71-2,85 (м, 2H), 3,53-3,62 (м, 4H), 3,71-3,83 (м, 2H), 7,41-7,48 (м, 6H), 7,61-7,63 (м, 4H), 7,75 (т, 1H), 8,57 (т, 1H), 10,73 (с, 1H), 12,26 (с, 1H).

Синтез INT-47 ((2E,2'E)-2,2'-(3-(2-гидроксиэтил)циклопентан-1,2-диилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



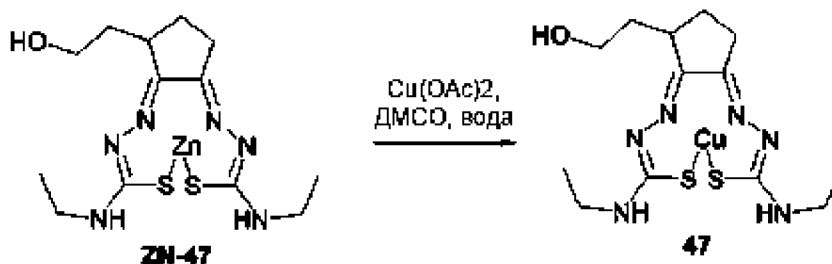
К раствору (2E,2'E)-2,2'-(3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)циклопентан-1,2-диилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид) (0,85 г, 1,46 ммоль) в THF (25 мл) добавляли триэтиламина тригидрофторид при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 ч, обрабатывали нас. водн. хлоридом аммония. Раствор экстрагировали эфиром, промывали водным нас. хлоридом аммония и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта. Выход 0,18 г (36%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,30 мин). МС (ИЭР) m/z 345,0 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ (м. д.) 1,28 (т, 3H), 1,35 (т, 3H), 1,58-1,81 (м, 2H), 1,86-1,95 (м, 1H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,24-2,33 (м, 1H), 2,44-2,57 (м, 1H), 2,65-2,77 (м, 1H), 2,85-2,93 (м, 1H), 3,31-3,53 (м, 1H), 3,68-2,82 (м, 5H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,41-7,48 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 12,27 (с, 1H).

Синтез ZN-47:



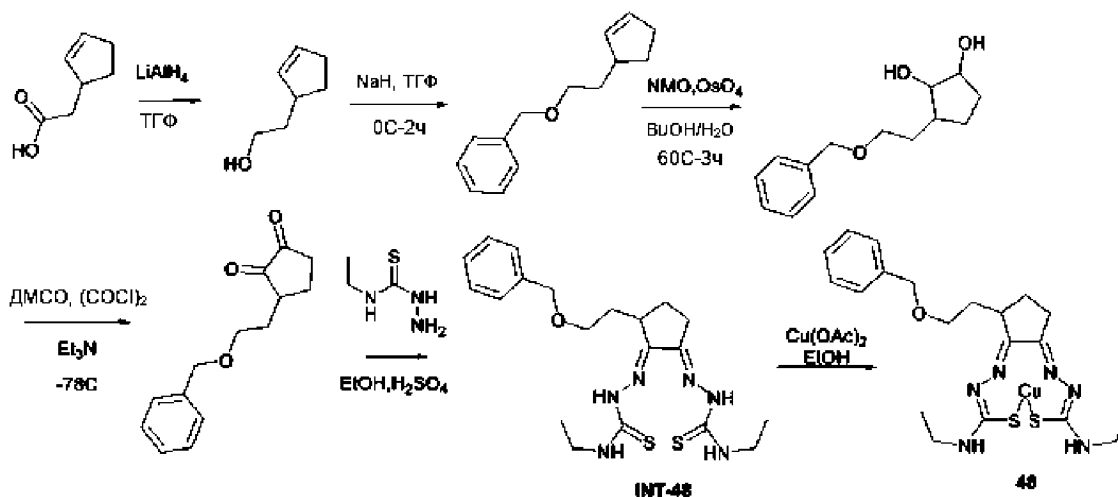
$\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,58 г, 2,7 ммоль) добавляли к **INT-47** (0,61 г, 1,8 ммоль) в этаноле. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде желтого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,72 г (99%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ (м. д.) 1,09 (т, 3H), 1,14 (т, 3H), 1,35-1,48 (м, 2H), 2,01-2,11 (м, 2H), 2,51-2,55 (м, 2H), 2,67-2,73 (м, 1H), 2,76-2,84 (м, 1H), 3,47-3,56 (м, 4H), 4,34 (т, 1H), 4,42 (т, 1H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,85 (т, 1H).

Синтез соединения 47:



ZN-47 (0,72 г, 1,7 ммоль) растворяли в ДМСО (3,6 мл) и добавляли раствор $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,39 г, 1,9 ммоль) в воде (3,6 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, осадок фильтровали и промывали насыщенным раствором карбонат калия, водой и Et_2O . Выход 0,09 г (13%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,81 мин). МС (ИЭР) m/z 406,5 [МН]⁺.

Схема 22: Синтез соединения 48

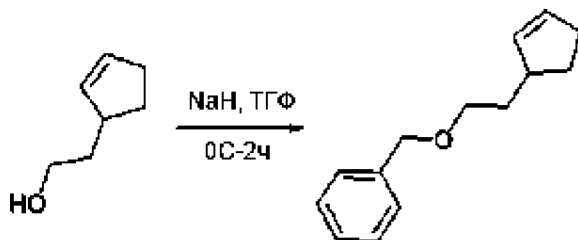


Синтез 2-(циклопент-2-ен-1-ил)этан-1-ола:

К перемешанной суспензии LiAlH_4 (4,14 г, 109,0 ммоль) в THF (250 мл), охлажденной до 0°C, медленно добавляли раствор циклопент-2-енуксусной кислоты (5,5 г, 43,6 ммоль, 1,0 эквив.) в THF (50 мл). Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 ч, а затем охлаждали до 0°C. Реакцию гасили

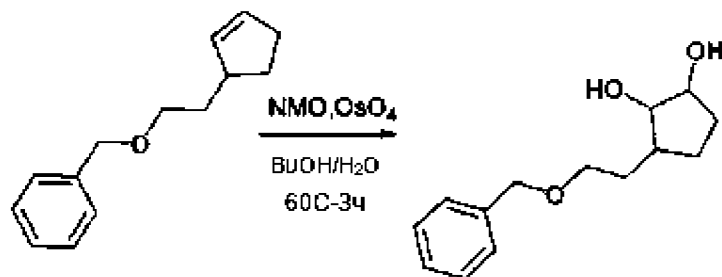
Na_2SO_4 (10%) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 4,4 г (90%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ (м. д.) 1,40-1,49 (м, 1H), 1,50-1,51 (м, 1H), 1,58-1,64 (м, 1H), 1,67-1,76 (м, 1H), 2,04-2,13 (м, 1H), 2,42-2,37 (м, 2H), 2,78 (ушир. с, 1H), 3,69-3,77 (м, 2H), 5,68-5,71 (м, 1H), 5,74-5,77 (м, 1H).

Синтез ((2-(циклопент-2-ен-1-ил)этокси)метил)бензола:



К перемешанному раствору 2-(циклопент-2-ен-1-ил)этан-1-ола (1,0 г, 8,9 ммоль) в DMF (12 мл) при 0°C добавляли одну часть NaH (0,5 г, 13,5 ммоль, 60-65% в минеральном масле). После перемешивания в течение 30 мин к раствору добавляли бензилхлорид (2,03 г, 16,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь, затем гасили водой (15 мл) и трижды экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Неочищенный продукт использовали без очистки. Выход 1,8 г (99%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ (м. д.) 1,33-1,41 (м, 1H), 1,46-1,55 (м, 1H), 1,61-1,69 (м, 1H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,14-2,33 (м, 2H), 2,70 (т, 1H), 3,47 (т, 2H), 4,45 (с, 2H), 5,70 (т, 2H), 7,25-7,32 (м, 3H), 7,34-7,45 (м, 2H).

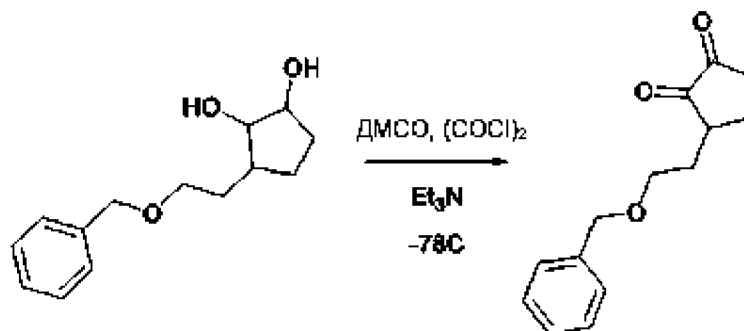
Синтез 3-(2-(бензилокси)этил)циклопентан-1,2-диола:



((2-(циклопент-2-ен-1-ил)этокси)метил)бензол (2,2 г, 11,1 ммоль) растворяли в смеси H_2O - трет-БуОН (1:3), затем добавляли N-метилморфолина N-оксид (1,7 г, 14,4 ммоль) и OsO_4 (0,008 г 4% раствора в воде, 0,001 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до завершения, наблюдали с помощью ТСХ (CHCl_3 - CH_3OH 20:1), твердый катализатор фильтровали, промывали EtOAc и фильтрат гасили водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%). Водный слой экстрагировали EtOAc , органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и твердые вещества выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (CHCl_3 - MeOH градиент от 1:0 до 95:5) с получением указанного в заголовке продукта. Выход 1,64 г (62%). ЖХМС (C18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,20 мин). МС (ИЭР) m/z 237,0 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР

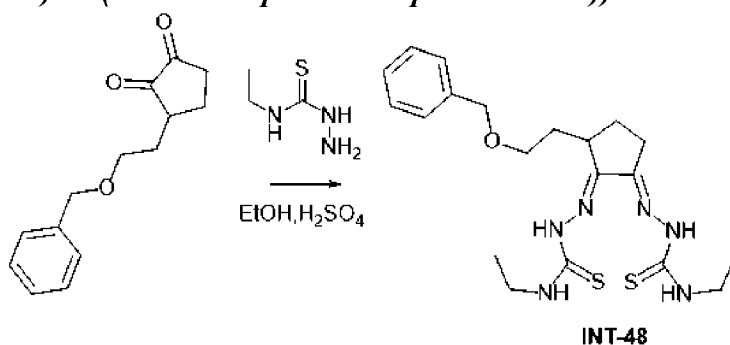
(400 МГц, ДМСО- d_6): δ (м. д.) 0,95-1,03 (м, 1H), 1,29-1,59 (м, 2H), 1,66-1,68 (м, 1H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,79-1,88 (м, 1H), 3,41-3,48 (м, 2H), 3,45 (кк, 1H), 3,75-3,91 (м, 1H), 4,09 (дд, 1H), 4,32 (дд, 1H), 4,41-4,48 (м, 2H), 7,25-7,36 (м, 5H).

Синтез 3-(2-(бензилокси)этил)циклопентан-1,2-диона:



Диметилсульфоксид (6,1 г, 78,0 ммоль) добавляли к перемешанному раствору оксалилхлорида (4,9 г, 39,0 ммоль) в дихлорметане (150 мл) при -78°C . Через 15 мин медленно добавляли раствор 3-(2-(бензилокси)этил)циклопентан-1,2-диола (3,1 г, 13,0 ммоль) в дихлорметане (20 мл) (в течение 15 мин) и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли триэтиламин (11,8 г, 117,0 ммоль), смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C , а затем нагревали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь промывали водой, органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Выход 2,6 г (87%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,26 мин). МС (ИЭР) m/z 233,1 [MН]⁺.

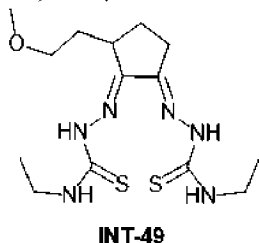
Синтез INT-48 ((2E,2'E)-2,2'-(3-(2-(бензилокси)этил)циклопентан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



3-(2-(бензилокси)этил)циклопентан-1,2-дион (2,6 г, 11,4 ммоль) растворяли в EtOH (35 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (2,86 г, 23,9 ммоль) и 3 капли H_2SO_4 и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et_2O и сушили с получением продукта. Выход 0,40 г (9%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,86 мин). МС (ИЭР) m/z 435,4

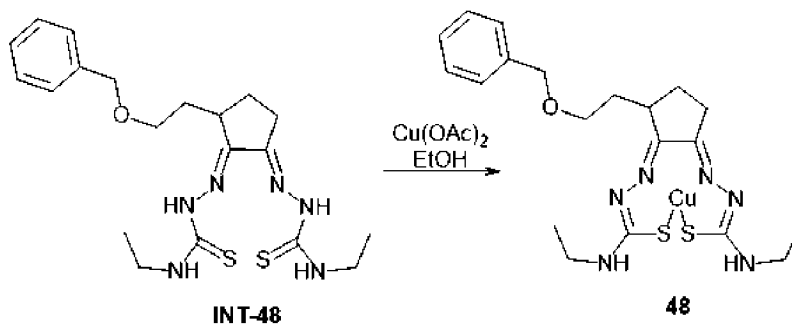
[MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,12 (т, 3H), 1,19 (т, 3H), 1,46-1,58 (м, 2H), 2,05-2,15 (м, 1H), 2,22-2,32 (м, 1H), 2,53-2,58 (м, 1H), 2,74-2,82 (м, 2H), 3,41-3,63 (м, 6H), 4,47 (д, 2H), 7,26-7,37 (м, 5H), 7,77 (т, 1H), 8,66 (т, 1H), 10,74 (с, 1H), 12,25 (с, 1H).

Синтез INT-49 ((2E,2'E)-2,2'-(3-(2-метоксиэтил)циклопентан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



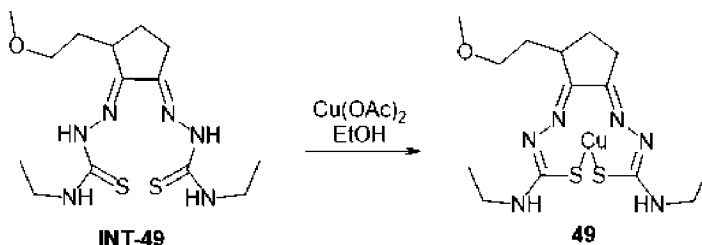
INT-49 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-48**. Выход 1,1 г (72%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,73 (т, 2H), 1,97-2,01 (м, 2H), 2,24-2,27 (м, 1H), 2,36-2,39 (м, 1H), 2,53-2,57 (м, 1H), 2,62-2,67 (м, 1H), 3,12 (д, 3H), 3,38-3,45 (м, 1H).

Синтез соединения 48:



$\text{Cu(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,26 г, 1,12 ммоль) добавляли к **INT-48** (0,4 г, 0,92 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,1 г (22%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,98 мин). МС (ИЭР) m/z 496,5 [MН]⁺.

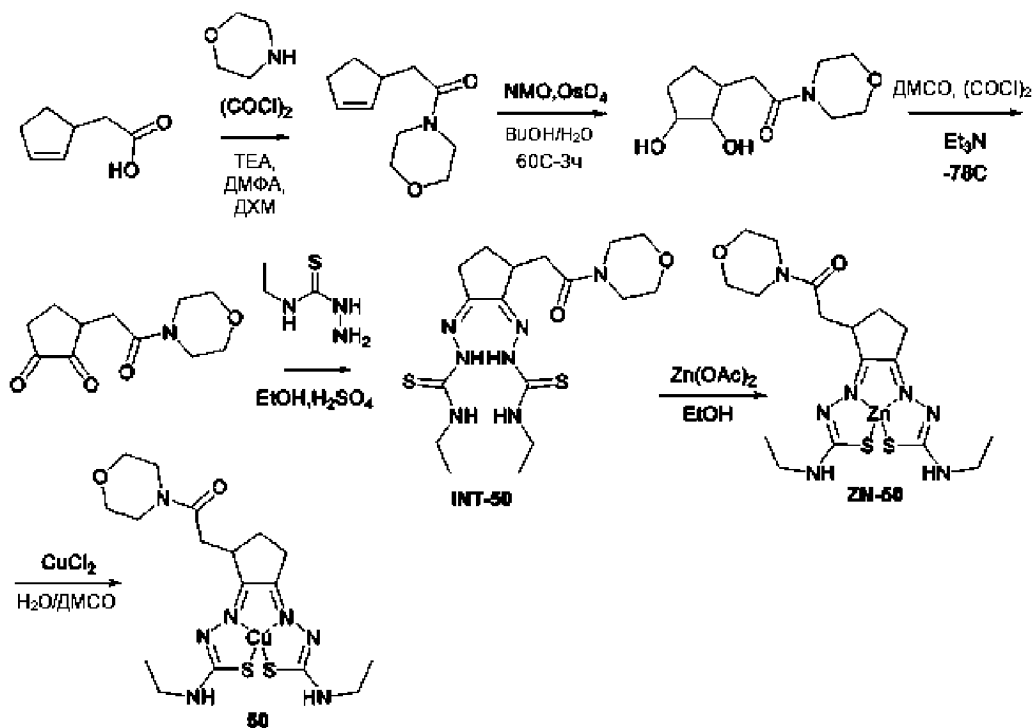
Синтез соединения 49:



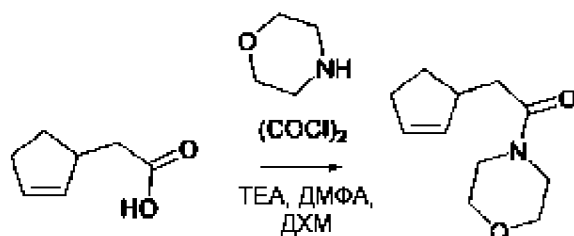
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-49** согласно способу с получением соединения 48. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,03 г (35%). ЖХМС (C18 колонка

20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,33 мин). МС (ИЭР) m/z 420,5 [МН]⁺.

Схема 23: Синтез соединения 50



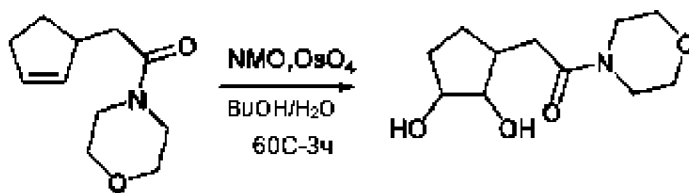
Синтез 2-(циклопент-2-ен-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она:



Оксалилхлорид (2,41 г, 1,2 экв.) добавляли к раствору 2-циклопентен-1-уксусной кислоты (2,0 г, 16 ммоль) в дихлорметане (100 мл), добавляли 1 каплю DMF и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOAc, к раствору добавляли Et₃N (1,92 г, 1,2 экв.) и морфолин (1,38 г, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь промывали водой, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, CH₂Cl₂ - MeOH, 10:1). Выход 2,1 г (67,8%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,16 мин, МС (ИЭР) m/z 196,4 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,41-1,53 (м, 1H), 2,12-2,25 (м, 1H), 2,29-2,46 (м, 4H), 3,09-3,21 (м, 1H), 3,42-3,54

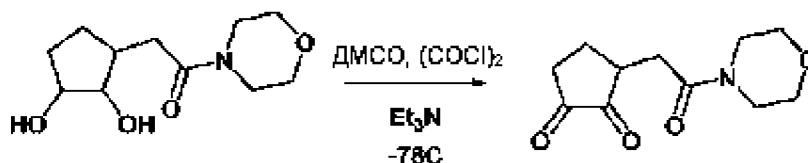
(м, 2H), 3,58-3,76 (м, 6H), 5,70-5,74 (м, 1H), 5,75-5,83 (м, 1H).

Синтез 2-(2,3-дигидроксициклопентил)-1-морфолиноэтан-1-она:



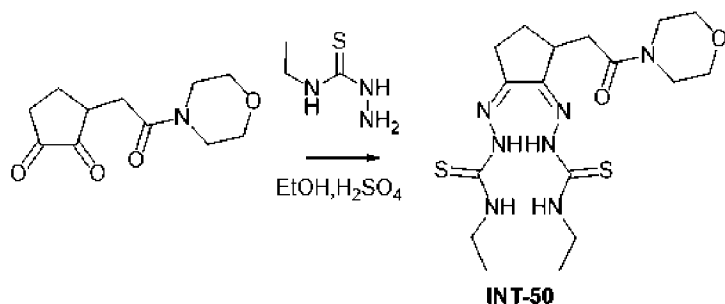
2-(Циклопент-2-ен-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-он (2,1 г, 10,7 ммоль) растворяли в смеси H_2O -*tert*BuOH (1:3) и к перемешанному раствору добавляли N-метилморфолин-N-оксид (1,64 экв.) и OsO_4 (0,035 г 4% раствора в воде, 0,001 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, а затем при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Реакцию гасили $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%) и экстрагировали EtOAc, органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Выход 1,7 г (68,9%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,83 мин, МС (ИЭР) m/z 230,3 [МН]⁺).

Синтез 3-(2-морфолино-2-оксоэтил)циклопентан-1,2-диона:



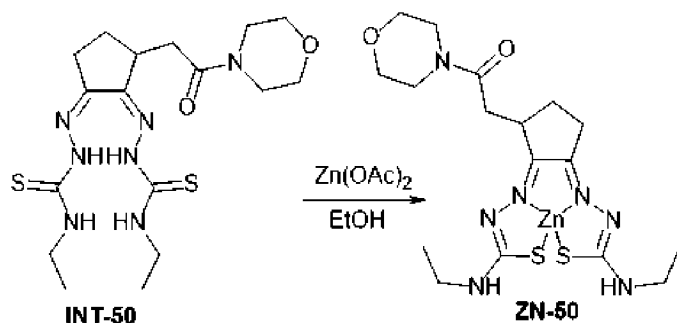
Диметилсульфоксид (1,5 г, 1,4 мл, 4 экв.) добавляли к перемешанному раствору оксалилхлорида (1,83 г, 1,2 мл, 3 экв.) в дихлорметане (40 мл) при -78°C. Через 5 мин медленно добавляли раствор 2-(2,3-дигидроксициклопентил)-1-морфолиноэтан-1-она (1,1 г, 4,8 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (80 мл) (в течение 15 мин) и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли триэтиламин (2,9 г, 4 мл, 6 экв.), смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C, а затем нагревали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь промывали водой, органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Выход 0,89 г (82,3%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,88 мин, МС (ИЭР) m/z 225,9 [МН]⁺).

Синтез INT-50 ((2Z,2'Z)-2,2'-(3-(2-морфолино-2-оксоэтил)циклопентан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



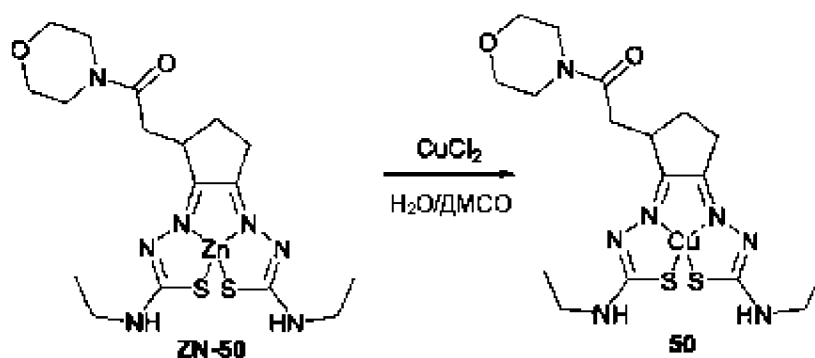
3-(2-Морфолино-2-оксоэтил)циклопентан-1,2-дион (0,89 г, 4 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (25 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,94 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄ и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой и кристаллизовали из изопропилового спирта. Выход 0,6 г (35,5%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,33 мин, МС (ИЭР) m/z 428,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,14 (т, 3H), 1,20 (т, 3H), 1,46-1,56 (м, 1H), 2,14-2,21 (м, 1H), 2,45-2,55 (м, 2H), 2,74-2,87 (м, 1H), 2,89-2,96 (м, 1H), 3,06-3,13 (м, 1H), 3,46 (ушир. с, 4H), 3,53-3,65 (м, 8H), 7,78 (ушир. с, 1H), 8,69 (ушир. с, 1H), 10,75 (ушир. с, 1H), 12,18 (с, 1H).

Синтез ZN-50:



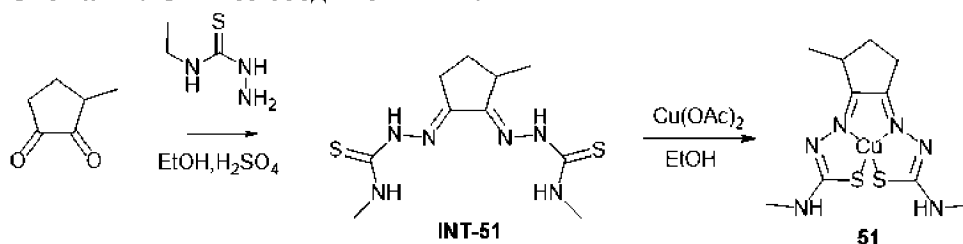
Zn(OAc)₂ · 2H₂O (0,15 г, 1,5 экв.) добавляли к **INT-50** (0,2 г, 0,5 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде желтого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,1 г (43,5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ (м. д.) 1,1 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,37-1,49 (м, 1H), 2,06-2,17 (м, 1H), 2,33-2,47 (м, 2H), 2,77-2,87 (м, 1H), 2,88-2,96 (м, 1H), 3,00-3,09 (м, 1H), 3,40-3,65 (м, 12H), 7,40 (ушир. с, 1H), 7,95 (ушир. с, 1H).

Синтез соединения 50:

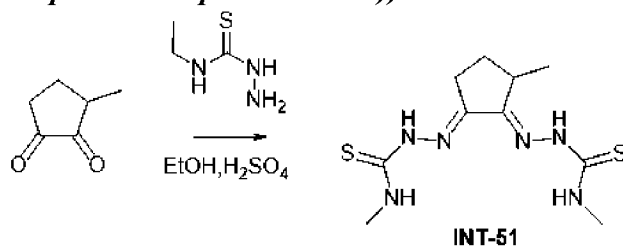


ZN-50 (0,075 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМСО (1,8 мл) и добавляли раствор $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,034 г, 1,1 экв.) в воде (1,8 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, фильтровали и осадок промывали насыщенным раствором карбоната калия, водой и Et_2O . Выход 0,044 г (58,8%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,85 мин). МС (ИЭР) m/z 489,4 $[\text{MH}]^+$.

Схема 24: Синтез соединения 51:

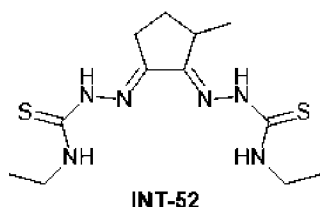


Синтез INT-51 ((2E,2'E)-2,2'-(3-метилциклопентан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



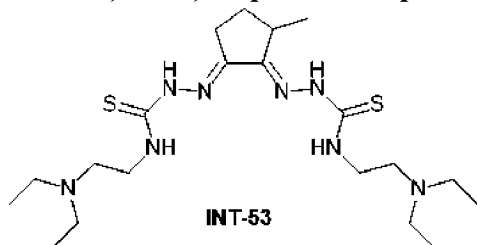
3-Метил-1,2-циклопентандион (2 г, 17,8 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (100 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (3,75 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH , водой, Et_2O и сушили. Выход 3,87 г (80%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,34 мин, МС (ИЭР) m/z 287,0 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ (м. д.) 1,05-1,27 (м, 9H), 1,35-1,48 (м, 1H), 2,01-2,15 (м, 1H), 2,47-2,56 (м, 1H), 2,71-2,82 (м, 2H), 3,49-3,63 (м, 4H), 7,74 (ушир. с, 1H), 8,65 (ушир. с, 1H), 10,74 (с, 1H), 12,23 (с, 1H).

Синтез INT-52 ((2E,2'E)-2,2'-(3-метилциклопентан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



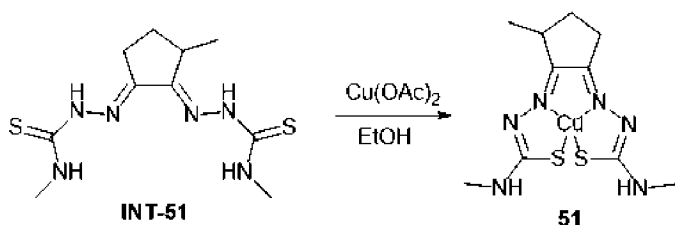
INT-52 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-51**. Выход 5 г (90,5%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,59 мин, МС (ИЭР) m/z 315,1 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,16 (д, 3H), 1,36-1,47 (м, 1H), 2,09-2,16 (м, 1H), 2,45-2,65 (м, 1H), 2,69-2,82 (м, 2H), 3,02 (ушир. с, 6H), 7,88 (ушир. с, 1 H), 8,60 (ушир. с, 1H), 10,82 (с, 1H), 12,33 (с, 1H).

Синтез INT-53 ((2E,2'E)-2,2'-(3-метилциклопентан-1,2-дилиден)бис(N-(2-(диэтиламино)этил)гидразин-1-карботиоамид)):



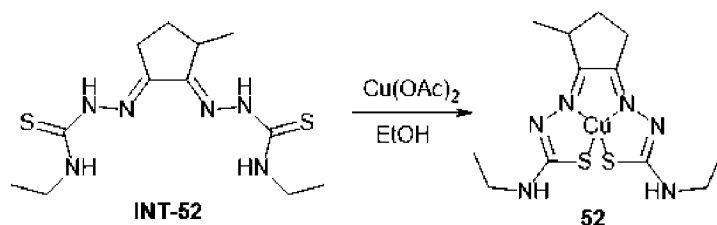
INT-53 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-51**. Выход 0,5 г (25%). ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 0,92-0,99 (м, 12H), 1,17 (д, 3H), 1,38-1,47 (м, 1H), 2,10-2,18 (м, 1H), 2,58-2,67 (м, 4H), 2,74-2,82 (м, 2H), 3,54-3,63 (м, 4H), 7,79 (ушир. с, 1 H), 8,50 (ушир. с, 1H), 10,80 (с, 1H), 12,21 (с, 1H).

Синтез соединения 51:



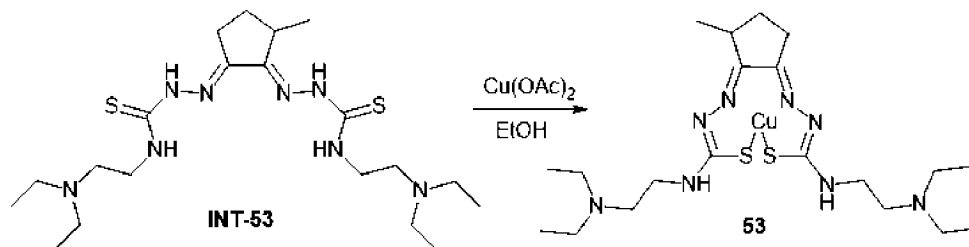
$\text{Cu(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,61 г, 1,1 экв.) добавляли к тиосемикарбазону **1** (0,73 г, 2,5 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили в вакууме. Выход 0,46 г (51,9%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,51 мин). МС (ИЭР) m/z 348,0 [МН]⁺.

Синтез соединения 52:



Указанное в заголовке соединение получали из **INT-52** согласно способу с получением соединения 51. Комплекс осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,7 г (79%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100Å, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,62 мин). МС (ИЭР) m/z 376,3 [МН]⁺.

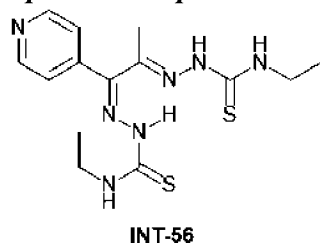
Синтез соединения 53:



Указанное в заголовке соединение получали из **INT-53** согласно способу с получением соединения 51. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,07 г (15%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100Å, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,25 мин). МС (ИЭР) m/z 518,3 [МН]⁺.

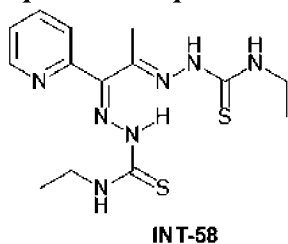
Пример 4: Получение соединений 54-65

Синтез INT-56 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-4-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



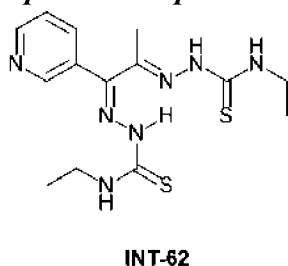
INT-55 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1** примера 1. Выход 0,030 г (5%). ЖХМС (С18 колонка 100 × 4,6 мм, 5,0 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 10 мин, время удерживания 5,01 мин). МС (ИЭР) m/z 352,6 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 0,89 (т, 3H), 1,16 (т, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,60 (м, 4H), 6,82 (т, 1H), 7,32 (д, 2H), 7,73 (д, 1H), 8,73 (д, 2H), 9,37 (с, 1H), 10,77 (с, 1H).

Синтез INT-58 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



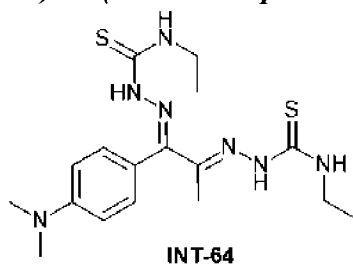
INT-58 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1** примера 1. Выход 0,75 г (76,4%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО D₆): δ (м. д.) 0,99 (т, 3H), 1,16 (т, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,36-3,46 (м, 2H), 3,56-3,66 (м, 2H), 7,36 (т, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 8,01 (т, 1H), 8,73-8,75 (м, 2H), 10,58 (с, 1H), 11,82 (с, 1H).

Синтез INT-62 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-3-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):

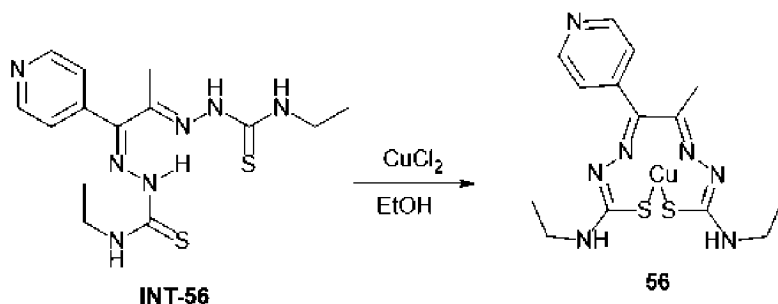


INT-62 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1** примера 1. Выход 0,69 г (65%). ЖХМС (C18 колонка 100 × 4,6 мм, 5,0 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 10 мин, время удерживания 4,71 мин). МС (ИЭР) m/z 352,1 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 0,90 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,60 (м, 4H), 6,81 (т, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,71 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,65-8,70 (м, 2H), 9,73 (ушир. с, 1H), 10,65 (ушир. с, 1H).

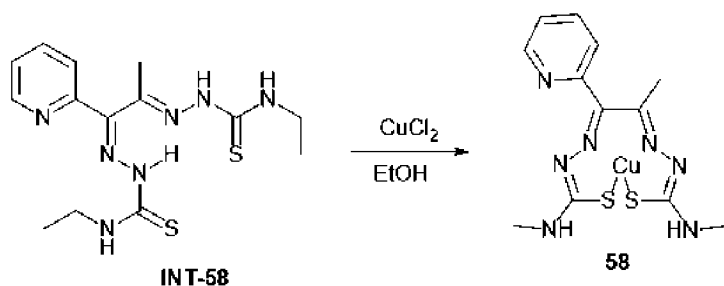
Синтез INT-64 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(4-(диметиламино)фенил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



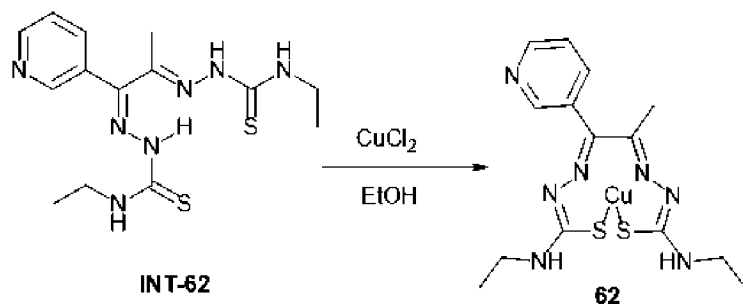
INT-64 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-1** примера 1. Выход 0,67 г (68,4%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,54 мин, МС (ИЭР) m/z 394,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 0,94 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,87 (с, 6H), 6,85 (д, 2H), 7,02 (ушир. с), 7,11 (д, 2H), 8,71 (ушир. с, 1H), 10,72 (с, 1H).

Синтез соединения 56:

Указанное в заголовке соединение получали из **INT-56** согласно способу с получением соединения 1 примера 1. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Продукт собирали фильтрацией после охлаждения, промывали водой (2 × 15 мл), этанолом (2 × 15 мл) и затем сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,010 г (28%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 3,41 мин). МС (ИЭР) m/z 413,5 [MН]⁺.

Синтез соединения 58:

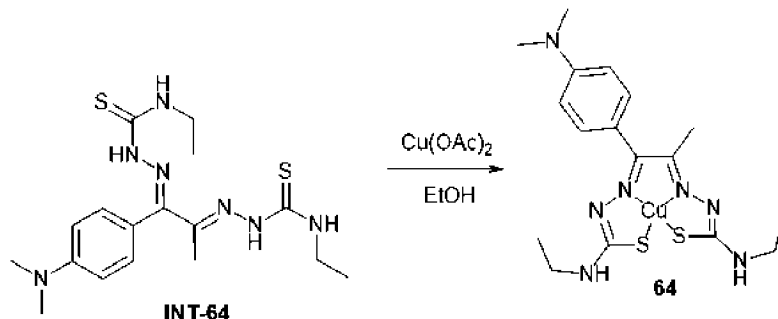
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-58** согласно способу с получением соединения 1 примера 1. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и затем сушили *in vacuo*. Выход 0,044 г (18,6%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,36 мин). МС (ИЭР) m/z 413,4 [MН]⁺.

Синтез соединения 62:

Указанное в заголовке соединение получали из **INT-62** согласно способу с получением соединения 1 примера 1. Продукт выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок собирали фильтрацией после охлаждения, промывали

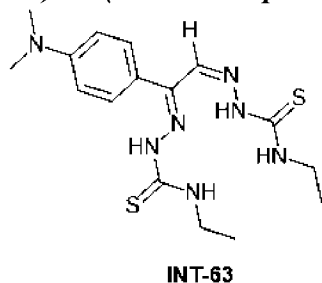
водой (2 × 15 мл), этанолом (2 × 15 мл) и затем сушили *in vacuo*. Выход 0,094 г (27%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,72 мин). МС (ИЭР) m/z 413,5 [МН]⁺.

Синтез соединения 64



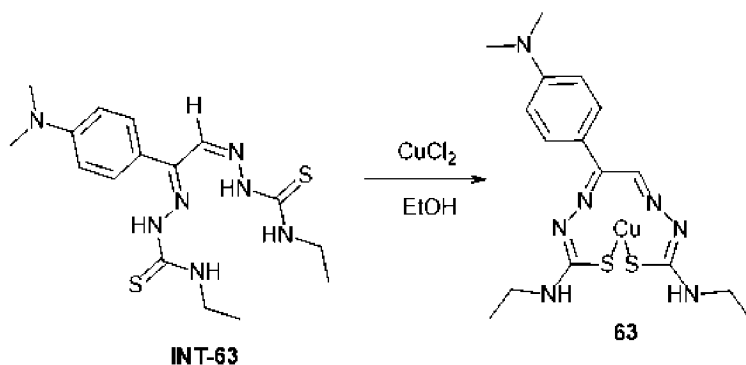
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-64** согласно способу с получением соединения 1 примера 1. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,037 г (18%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100Å, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,31 мин). МС (ИЭР) m/z 455,1 [МН]⁺.

Синтез INT-63 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(4-(диметиламино)фенил)этан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



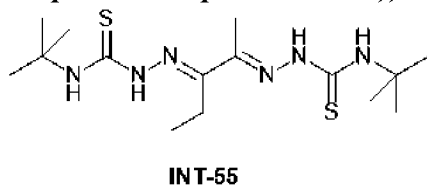
INT-63 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-34** примера 2. Выход 0,57 г (35%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100Å, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,63 мин, МС (ИЭР) m/z 380,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,12-1,24 (м, 6H), 2,96 (с, 6H), 3,53-3,67 (м, 4H), 6,75 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,88 (ушир. с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,76 (ушир. с, 1H), 11,73 (с, 1H), 12,18 (с, 1H).

Синтез соединения 63:



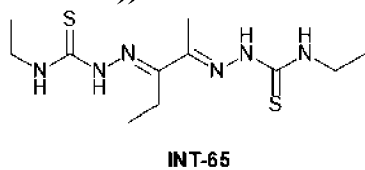
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-63** согласно способу с получением соединения 43 примера 2. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,075 г (47%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,07 мин). МС (ИЭР) m/z 441,1 [MН]⁺.

Синтез INT-55 ((2E,2'E)-2,2'-(пентан-2,3-дилиден)бис(N-(трет-бутил)гидразин-1-карботиоамид)):



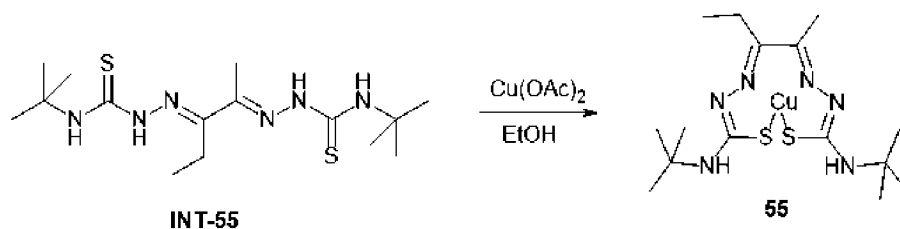
INT-55 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-51** примера 3. Выход 1,97 г (34%). ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,96 (с, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,52 (с, 9H), 2,10 (с, 3H), 2,74 (к, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 10,30-10,48 (м, 2H).

Синтез INT-65 ((2E,2'E)-2,2'-(пентан-2,3-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



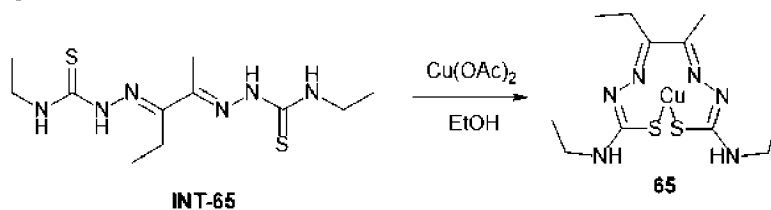
INT-65 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-51** примера 3. Выход 2,37 г (49%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 0,91 (т, 3H), 1,14 (т, 6H), 2,19 (с, 3H), 2,80 (к, 2H), 3,54 (к, 4H), 8,25-8,40 (м, 2H), 10,15 (с, 1H), 10,27 (с, 1H).

Синтез соединения 55:



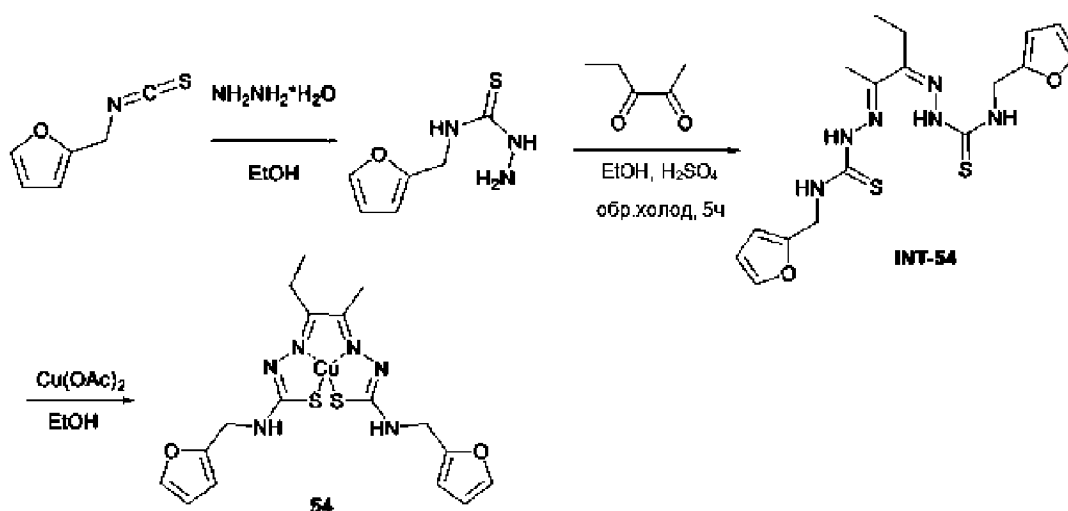
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-55** согласно способу с получением соединения 51 примера 3. Продукт осаждали из реакционной смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,4 г (82%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 3,41 мин). МС (ИЭР) m/z 420,6 [МН]⁺.

Синтез соединения 65:

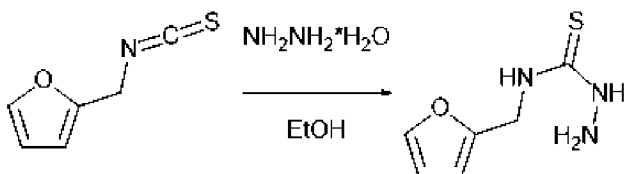


Указанное в заголовке соединение получали из **INT-65** согласно способу с получением соединения 51 примера 3. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,4 г (82%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,68 мин). МС (ИЭР) m/z 364,3 [МН]⁺.

Схема 25: Синтез соединения 54

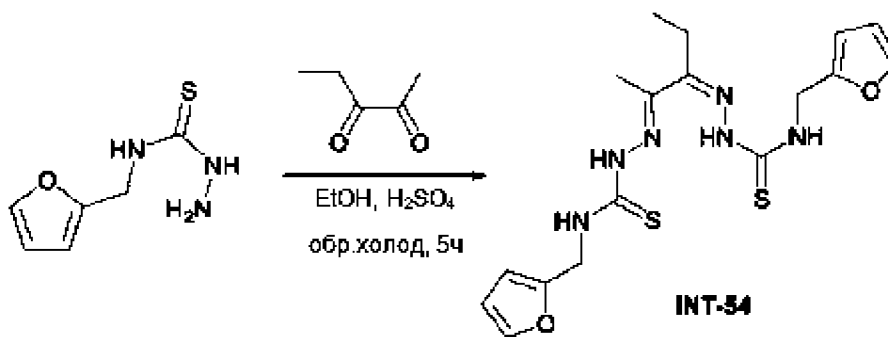


Синтез N-(фуран-2-илметил)гидразинкарботиоамида:



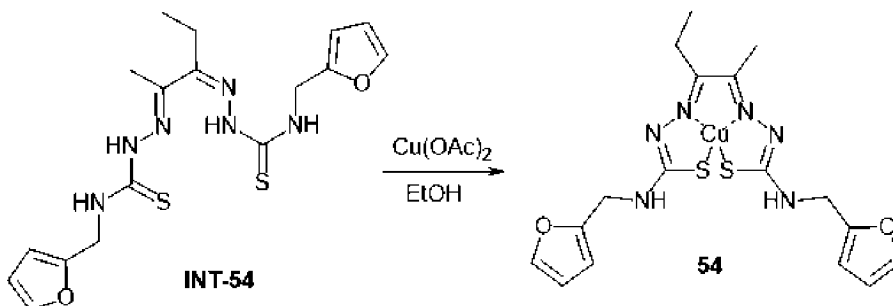
К раствору 2-(изотиоцианатометил)тетрагидрофурана (10 г, 71,8 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли при 0°C гидразина гидрат (4,5 г, 89,75 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч. Образованный осадок собирали фильтрацией, промывали этанолом (2 × 150 мл) и сушили с получением **1**. Выход 9,3 г (76%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,52-1,60 (м, 1H), 1,76-1,90 (м, 3H), 3,39-3,45 (м, 1H), 3,59-3,66 (м, 2H), 3,76 (к, 1H), 3,93-3,99 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,67 (с, 1H).

Синтез INT-54 ((2Z,2'E)-2,2'-(пентан-2,3-диилден)бис(N-(фуран-2-илметил)гидразин-1-карботиоамид)):



2,3-Пентандион (0,4 г, 4 ммоль) растворяли в EtOH (60 мл), добавляли N-(фуран-2-илметил)гидразинкарботиоамид (1,37 г, 8 ммоль) и 3 капли H₂SO₄ и реакцию смесь перемешивали в течение 4 ч с обратным холодильником и дополнительно всю ночь при к. т. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ (CHCl₃-MeOH 10:1). Осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,9 г (55%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100А, вода-ацетонитрил+0,1% ТФА, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,70 мин). МС (ИЭР) m/z 407,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 0,90 (т, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,90 (к, 2H), 4,82 (д, 4H), 6,27-6,29 (м, 2H), 6,40 (с, 2H), 7,58 (с, 2H), 8,65 (т, 1H), 8,73 (т, 1H), 10,42 (с, 1H), 10,53 (с, 1H).

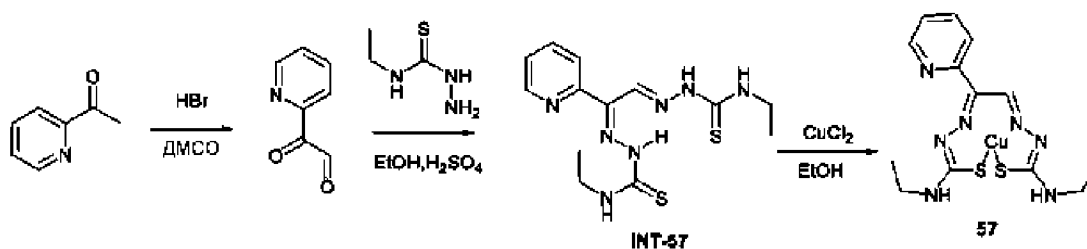
Синтез соединения 54:



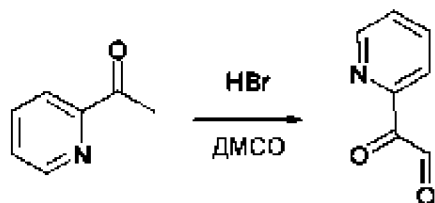
Cu(OAc)₂·2H₂O (0,12 г, 1,1 экв.) добавляли к **INT-54** (0,2 г, 0,5 ммоль, 1 экв.) в

этанол. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром, а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,022 г (9,5%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, размер частиц 2,5 мкм, размер пор 100Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 2,62 мин). МС (ИЭР) m/z 468,4 [МН]⁺.

Схема 26: Синтез соединения 57

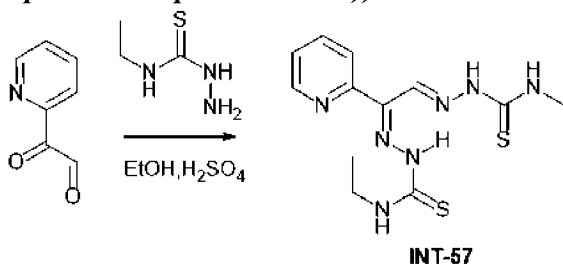


Синтез 2-оксо-2-(пиридин-2-ил)ацетальдегида:



К раствору 1-(пиридин-2-ил)этан-1-она (10,0 г, 82,5 ммоль) в ДМСО (150 мл) добавляли 47% НВr (28 мл, 247,5 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C всю ночь. Реакцию гасили NaHCO₃ и разбавляли водой до общего объема 1000 мл. Продукт экстрагировали EtOAc (3×150 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Выход 2,8 г (23%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 0,32 мин). МС (ИЭР) m/z 136,1 [МН]⁺.

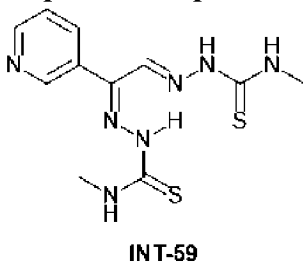
Синтез INT-57 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



Этилтиосемикарбазид (1,76 г, 14,0 ммоль) и 1 каплю H₂SO₄ добавляли к раствору 2-оксо-2-(пиридин-2-ил)ацетальдегида (1,0 г, 7,0 ммоль) в EtOH (50 мл), реакционную смесь

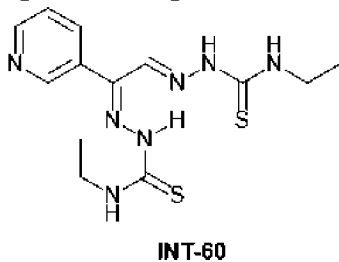
нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Осадок фильтровали, промывали EtOH, Et₂O и сушили. Выход 0,123 г (5,9%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 3 мин, время удерживания 1,41 мин). МС (ИЭР) m/z 338,3 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,21 (дт, 6H), 3,56-3,70 (м, 4H), 7,42 (дд, 1H), 7,86-7,93 (м, 2H), 8,41 (д, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,89(с, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,20 (т, 1H), 12,01 (с, 1H), 12,80 (с, 1H).

Синтез INT-59 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-3-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



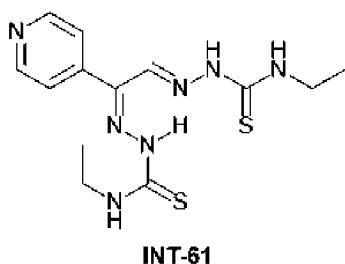
INT-59 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-57**. Выход 0,53 г (19%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 10 мин, время удерживания 4,49 мин). МС (ИЭР) m/z 310,4 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 3,0 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 7,80 (дд, 1H), 8,2(с, 1H), 8,58(д, 1H), 8,78(д, 1H), 8,89(с, 1H), 8,92-8,98(м, 1H), 9,16(с, 1H), 11,78(с, 1H), 12,09(с, 1H).

Синтез INT-60 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-3-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



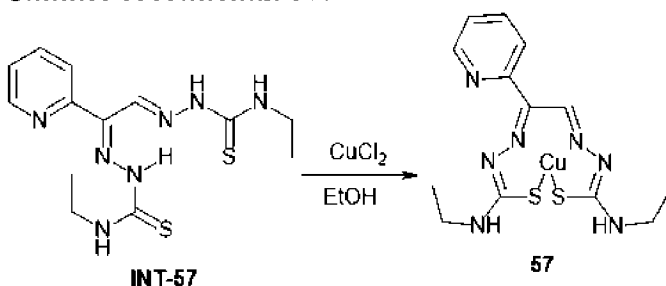
INT-60 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-57**. Выход 0,90 г (30%). ЖХМС (C18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 10 мин, время удерживания 5,26 мин). МС (ИЭР) m/z 338,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м. д.) 1,17 (т, 6H), 3,61 (к, 4H), 7,47 (дд, 1H), 8,0(т, 1H), 8,18(д, 1H), 8,22(с, 1H), 8,62(д, 1H), 8,98-9,07(м, 1H), 11,77(с, 1H), 12,31(с, 1H).

Синтез INT-61 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-4-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



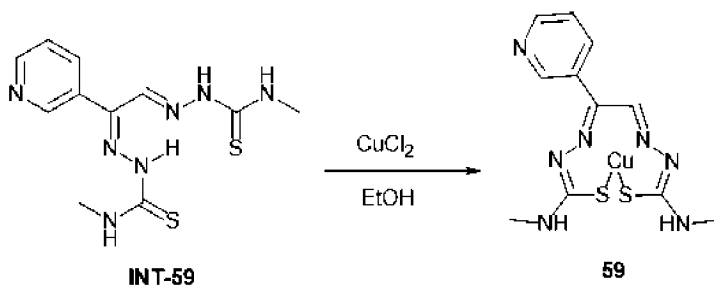
INT-61 получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре для получения **INT-57**. Выход 180 мг (7%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 10 мин, время удерживания 4,97 мин). МС (ИЭР) m/z 338,5 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м. д.) 1,18 (т, 3H), 1,20 (т, 3H), 3,58 (к, 2H), 3,64 (к, 2H), 7,80 (д, 1H), 8,04(т, 1H), 8,24(с, 1H), 8,65(д, 1H), 9,12(т, 1H), 11,79(с, 1H), 12,47(с, 1H).

Синтез соединения 57:



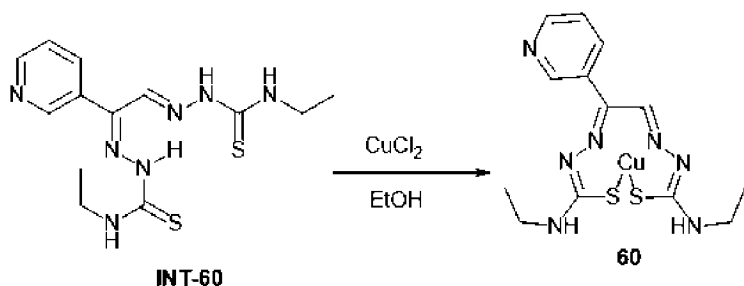
К раствору **INT-57** (0,123 г, 0,365 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли раствор CuCl₂·2H₂O (0,062 г, 0,365 ммоль) в EtOH (2 мл). Смесь перемешивали всю ночь при к. т. Образованный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (2×10 мл), этанолом (2×10 мл), диэтиловым эфиром (5×5 мл) и сушили в вакууме. Выход 0,06 г (41,4%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,39). МС (ИЭР) m/z 399,0 [МН]⁺.

Синтез соединения 59:



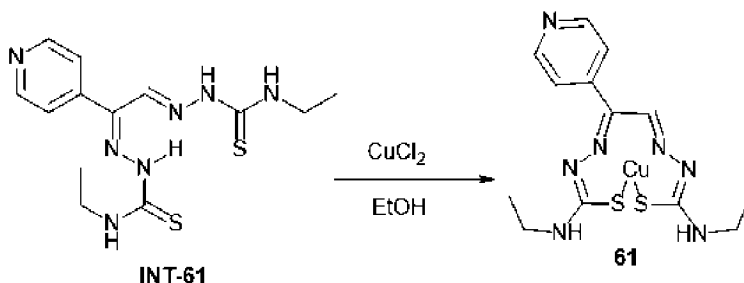
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-59** согласно способу с получением соединения 57. Указанный в заголовке продукт собирали фильтрацией, промывали водой (2 × 50 мл), этанолом (2 × 50 мл) и диэтиловым эфиром (5 × 50 мл), а затем сушили в вакууме. Выход 230 мг (95%). ЖХМС (С18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,34, 1,47 мин. МС (ИЭР) m/z 371,0 [МН]⁺.

Синтез соединения 60:



Указанное в заголовке соединение получали из **INT-60** согласно способу с получением соединения 57. Указанный в заголовке продукт собирали фильтрацией, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и диэтиловым эфиром (5×50 мл), а затем сушили в вакууме. Выход 218 мг (92%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,58, 1,73 мин. МС (ИЭР) m/z 399,0 [МН]⁺.

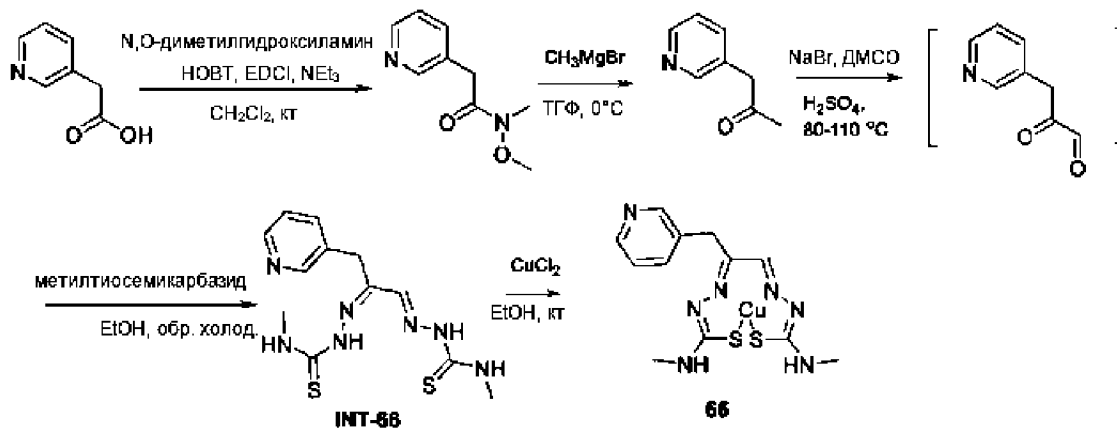
Синтез соединения 61:



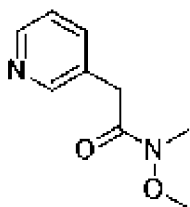
Указанное в заголовке соединение получали из **INT-61** согласно способу с получением соединения 57. Продукт собирали фильтрацией, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и диэтиловым эфиром (5×50 мл), а затем сушили в вакууме. Выход 140 мг (66%). ЖХМС (С18 колонка 20×2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 4 мин, время удерживания 1,48, 1,66 мин. МС (ИЭР) m/z 399,0 [МН]⁺.

Пример 5: Получение соединений 66-78

Синтез 27: соединения 66

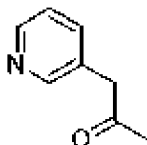


Синтез N-метокси-N-метил-2-(пиридин-3-ил)ацетамида:



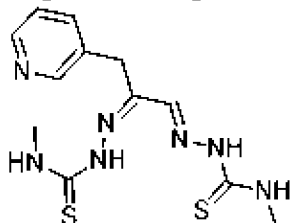
К смеси 3-пиридинуксусной кислоты (25,0 г, 0,144 моль), амина Вайнреба (16,8 г, 0,172 моль), НОВт (23,3 г, 0,172 моль) и триэтиламина (71 мл, 0,5 моль) в DCM (400 мл) при 5°C добавляли EDCI (33,2 г, 172 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Смесь промывали водой (150 мл) и солевым раствором (250 мл). Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент EtOAc-гексан, 2:1) с получением соединения **1**. Выход 20,0 г (77%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 8,63-8,27 (м, 2H), 7,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,28-7,03 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,19 (с, 3H).

Синтез 1-(пиридин-3-ил)пропан-2-она:



Раствор N-метокси-N-метил-2-(пиридин-3-ил)ацетамида (9,5 г, 52,7 ммоль, 1 экв.) в THF (200 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (1,4 М в THF, 46,5 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Соединение **2** использовали на следующей стадии без очистки. Выход 6,1 г (86%). ЖХ-МС 0,27 мин, m/z 136,6 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 8,48 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,50 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31-7,12 (м, 1H), 3,67 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H).

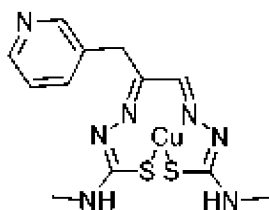
Синтез INT-66 ((2Z,2'E)-2,2'-(3-(пиридин-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



Смесь 1-(пиридин-3-ил)пропан-2-она (1,3 г, 6,9 ммоль, 1 экв.), NaBr (0,7 г, 1 экв.) и ДМСО (2 мл) нагревали до 85°C и добавляли H₂SO₄ (6 капель) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали при 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое масло растворяли в EtOH и добавляли метилтиосемикарбазид (2,023 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в

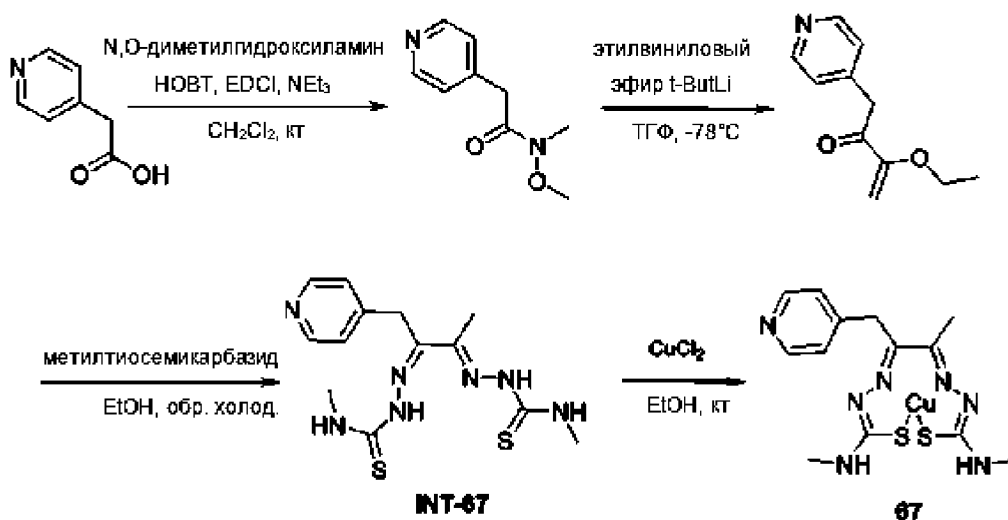
течение 4 ч, затем перемешивали всю ночь при к. т. Осадок собирали фильтрацией, промывали EtOH, MeCN, водой, Et₂O и сушили с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,95 г (30%). ЖХ-МС 0,97 мин, m/z 324,6 [MH]⁺.

Синтез соединения 66:

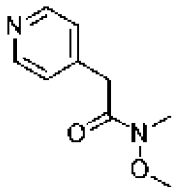


Дигидрат ацетата меди (II) (0,72 г, 1,1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-66 (0,12 г, 0,38 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,14 г (99%).

Схема 28: Синтез соединения 67



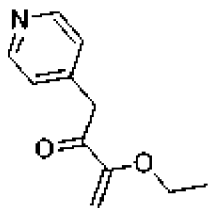
Синтез N-метокси-N-метил-2-(пиридин-4-ил)ацетамида:



К смеси 4-пиридинуксусной кислоты (4,2 г, 24,2 ммоль), амина Вайнреба (2,8 г, 29,0 ммоль), HOBT (3,9 г, 29,0 ммоль) и триэтиламина (11,9 мл, 84,7 ммоль) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (5,6 г, 29,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой (150 мл) и солевым раствором (250 мл). Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент EtOAc-гексан 2:1) с получением указанного в заголовке соединения.

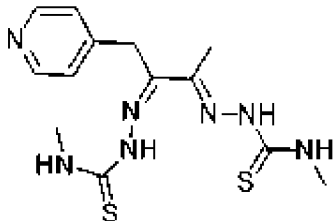
Выход 2,9 г (66%). ЖХ-МС 0,97 мин, m/z 324,6 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 8,55 (д, J=5,3 Гц, 2H), 7,36-7,08 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,21 (с, 3H).

Синтез 3-этокси-1-(пиридин-4-ил)бут-3-ен-2-она:



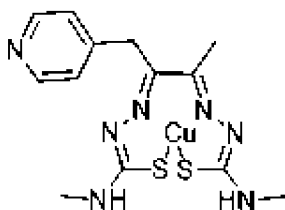
Раствор этилвинилового эфира (4,1 мл, 41,8 ммоль) в сухом THF (30 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 23 мл, 38,8 ммоль). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C. Добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метил-2-(пиридин-4-ил)ацетамида (0,7 г, 3,8 ммоль) в THF (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали Et₂O (3 × 50 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,2 г (27%). ЖХ-МС 0,66 мин, m/z 192,4 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 8,54 (дд, J=4,4, 1,6 Гц, 2H), 7,23-7,06 (м, 2H), 5,23 (т, J=11,8 Гц, 1H), 4,42 (т, J=14,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,83 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Синтез INT-67 ((2*Z*,2'*E*)-2,2'-(1-(пиридин-4-ил)бутан-2,3-диилден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



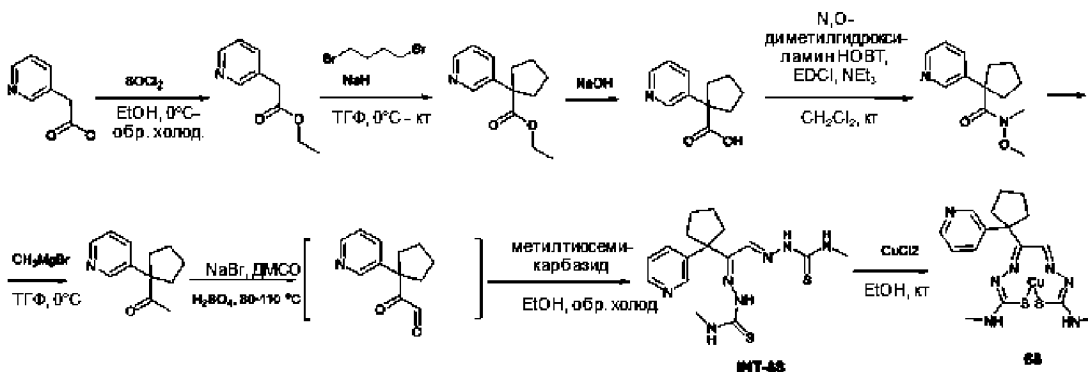
3-Этокси-1-(пиридин-4-ил)бут-3-ен-2-он (0,2 г, 1,05 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (20 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,22 г, 2,1 ммоль, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄ и реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,21 г (60,2%). ЖХ-МС 0,91 мин, m/z 338,9 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО), δ (м. д.) : 10,85 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,78 (д, J=6,6 Гц, 2H), 8,51 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,34 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,00 (дд, J=14,4, 4,6 Гц, 6H), 2,28 (с, 3H).

Синтез соединения 67:

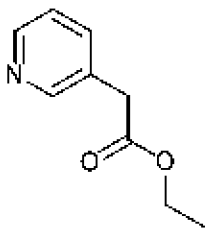


Дигидрат ацетата меди (II) (0,09 г, 0,46 ммоль) добавляли к перемешанному раствору тиосемикарбазона **3** (0,15 г, 0,44 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,075 г (42,3%).

Схема 29: Синтез соединения 68

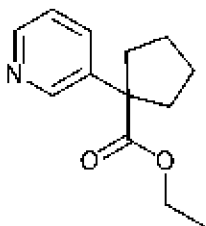


Синтез этил-2-(пиридин-3-ил)ацетата:



К перемешанному раствору 3-пиридинуксусной кислоты (25,0 г, 145 ммоль) в EtOH (250 мл) при 0-5°C небольшими частями добавляли SOCl₂ (11,6 мл, 160 ммоль) с интервалом 15 мин. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение дополнительных 16 ч и EtOH выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 2 М водный Na₂CO₃ (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **1** в виде бесцветной жидкости. Выход 22,3 г (93%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 1,26 (т, 3 H), 3,62 (с, 2 H), 4,17 (к, 2 H), 7,27-7,28 (м, 1 H), 7,64-7,65 (м, 1 H), 8,53 (м, 2 H).

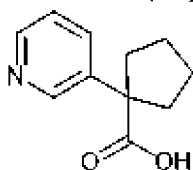
Синтез этил-1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоксилата:



К перемешанной суспензии гидроксида натрия (7,3 г, 181 ммоль, 60% в минеральном масле) в сухом THF (160 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор этил-2-(пиридин-3-

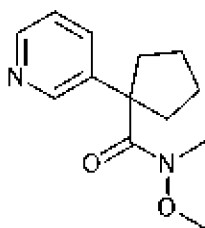
ил)ацетата (10,0 г, 60,5 ммоль) в сухом THF (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C до прекращения бурного выделения газов. Затем при 0°C добавляли 1,4-дибромбутан (19,6 г, 90,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при к. т. Впоследствии реакционную смесь гасили водным насыщенным хлоридом аммония (60 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Неочищенный материал (19 г) получали в виде темного твердого вещества, а затем очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюент гексан/этилацетат от 4:1 до 1:1). Выход 9,8 г (74%). ЖХ-МС 1,01 мин, m/z 220,6 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 1,16 (т, 3H), 1,74-1,78 (м, 4H), 1,88-1,98 (м, 2H), 2,67-2,73 (м, 2H), 4,09 (к, 2H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,67-7,71 (м, 1H), 8,49 (дд, 1H), 8,65 (дд, 1H).

Синтез 1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты:



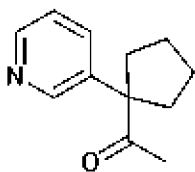
Раствор этил-1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоксилата (8,4 г, 38,5 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли к раствору LiOH (2,5 г, 96,2 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли сушкой сублимацией и соответствующий неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 7 г (80%). ЖХ-МС 0,82 мин, m/z 192,1 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ (м. д.): 1,66-1,70 (м, 4H), 1,85-1,92 (м, 2H), 2,52-2,58 (м, 2H), 7,56 (дд, 1H), 7,98-8,02 (м, 1H), 8,58 (дд, 1H), 8,66 (д, 1H), 12,66 (ушир. с, 1H).

Синтез N-метокси-N-метил-1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоксамиды:



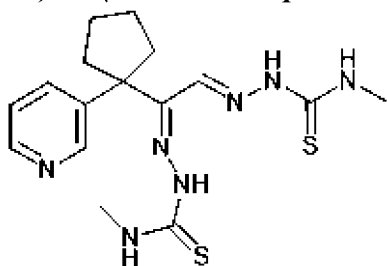
К смеси 1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (5,0 г, 22,0 ммоль), амина Вайнреба (2,6 г, 26,4 ммоль), HOBt (3,6 г, 26,4 ммоль) и триэтиламина (10,8 мл, 77 ммоль) в DCM (150 мл) при 4°C добавляли EDCI (5,1 г, 26,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Затем смесь промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от DCM 100% до DCM/MeOH 95:5 объем/объем) с получением неочищенного продукта. Выход 2,5 г (49%). ЖХ-МС 0,84 мин, m/z 235,3 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 1,66-1,81 (м, 4H), 2,05-2,11 (м, 2H), 2,42-2,48 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 7,34 (к, 1H), 7,65 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,59 (д, 1H).

Синтез 1-(1-(пиридин-3-ил)циклопентил)этан-1-она:



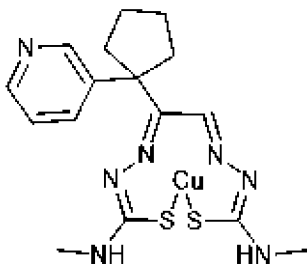
Раствор N-метокси-N-метил-1-(пиридин-3-ил)циклопентан-1-карбоксамид (1,27 г, 5,42 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (1,4 М в THF, 39,1 мл, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Указанный в заголовке продукт использовали на следующей стадии без очистки. Выход 1 г (97%). ЖХ-МС 1,14 мин, m/z 190,6 [MН]⁺.

Синтез INT-68 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(1-(пиридин-3-ил)циклопентил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид))



Соединение 6. Смесь 1-(1-(пиридин-3-ил)циклопентил)этан-1-она (1,3 г, 6,9 ммоль, 1 экв.), NaBr (0,7 г, 1 экв.) и ДМСО (2 мл) нагревали до 85°C и добавляли H₂SO₄ (6 капель) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали при 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое масло растворяли в EtOH и добавляли метилтиосемикарбазид (1,44 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, затем перемешивали всю ночь при к. т. Осадок собирали фильтрацией, промывали EtOH, MeCN, водой, Et₂O и сушили с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,5 г (19%). ЖХ-МС 1,10 мин, m/z 378,8 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО), δ (м. д.): 12,05 (с, 1H), 11,51 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,44 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=24,5, 5,8 Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,36 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=46,9, 4,3 Гц, 6H), 2,50 (с, 1H), 2,46 (с, 2H), 2,00 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,64 (с, 4H).

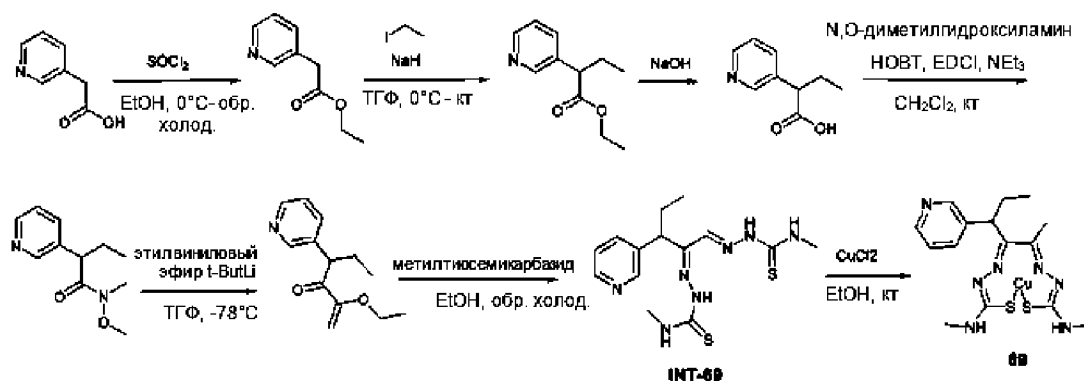
Синтез соединения 68



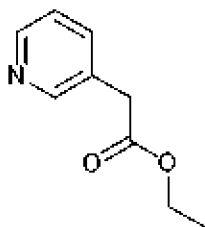
Дигидрат хлорида меди (II) (0,078 г, 0,46 ммоль) добавляли к перемешанному раствору INT-68 (0,16 г, 0,42 ммоль) в этаноле (30 мл). Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок

фильтровали, промывали водой (2 × 50 мл), этанолом (2 × 50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5 × 50 мл), а затем сушили *in vacuo*. Выход 0,04 г (22%).

Схема 30: Синтез соединения 69

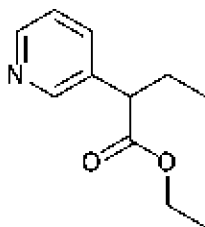


Синтез этил-2-(пиридин-3-ил)ацетата:



К перемешанному раствору 3-пиридинуксусной кислоты (25,0 г, 145 ммоль) в EtOH (250 мл) при 0-5°C добавляли SOCl₂ (11,6 мл, 160 ммоль) с интервалом 15 мин. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником дополнительно 16 ч, затем EtOH выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 2 М водный Na₂CO₃ (30 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветной жидкости. Выход 22,3 г (93%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 1,26 (т, 3 H), 3,62 (с, 2 H), 4,17 (к, 2 H), 7,27-7,28 (м, 1 H), 7,64-7,65 (м, 1 H), 8,53 (м, 2 H).

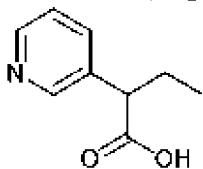
Синтез этил-2-(пиридин-3-ил)бутаноата:



К раствору этил-2-(пиридин-3-ил)ацетата (10,08 г, 61 ммоль) в THF (100 мл) небольшими частями добавляли гидрид натрия (2,54 г, 66 ммоль, 60% дисперсии в минеральном масле) После перемешивания при к. т. в течение 10 мин добавляли йодэтан (5,1 мл, 66 ммоль) и полученную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над

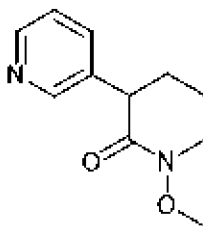
безв. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **2** в виде бесцветной жидкости. Выход 10,6 г (86%). ЖХ-МС 0,77 мин, m/z 194,1 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 0,91 (т, J=8Гц, 3H), 1,22 (т, J=8Гц, 3H), 1,74-1,85 (м, 1H), 2,07-2,18 (м, 1H), 3,46 (т, J=7,6Гц, 1H), 4,07-4,21 (м, 2H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,67-7,70 (м, 1H), 8,51-8,54 (м, 2H).

Синтез 2-(пиридин-3-ил)бутановой кислоты:



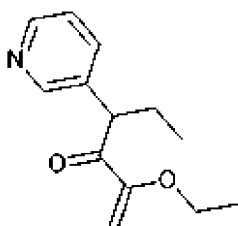
Раствор этил-2-(пиридин-3-ил)бутаноата (10,6 г, 54,8ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли к раствору NaOH (5,5 г, 137,2 ммоль) в воде (22 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при к. т. Затем растворитель удаляли сушкой сублимацией и соответствующий неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 10,3 г (93%). ЖХ-МС 0,51 мин, m/z 166,1 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 0,81 (т, J=6,8Гц, 3H), 1,67-1,78 (м, 1H), 1,96-2,05 (м, 1H), 2,08 (с, 1H), 3,60 (т, J=7,6Гц, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H), 7,92-7,95 (м, 1H), 8,56-8,61 (м, 2H).

Синтез N-метокси-N-метил-2-(пиридин-3-ил)бутанамида:



К смеси 2-(пиридин-3-ил)бутановой кислоты (10,3 г, 51,0 ммоль), амина Вайнреба (5,9 г, 61,2 ммоль), HOBt (8,3 г, 61,2ммоль) и триэтиламина (25 мл, 176 ммоль) в DCM (150 мл) при 4°C добавляли EDCI (11,7 г, 61,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Смесь промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от DCM 100% до DCM/MeOH 95:5 объем/объем) с получением неочищенного продукта. Выход 7,3 г (68%). ЖХ-МС 0,76 мин, m/z 208,9 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 0,90 (т, J=7,6Гц, 3H), 1,73-1,80 (м, 1H), 2,08-2,15 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,91-3,96 (м, 1H), 7,26-7,28 (м, 1H), 7,74-7,77 (м, 1H), 8,48-8,50 (м, 1H), 8,53 (д, J=2Гц, 1H).

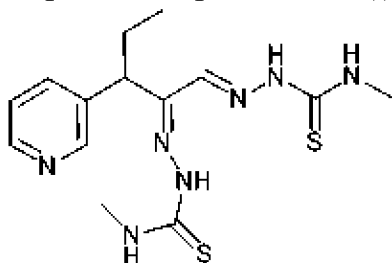
Синтез 2-этокси-4-(пиридин-3-ил)гекс-1-ен-3-она:



Раствор этилвинилового эфира (4,3 мл, 45,1 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30

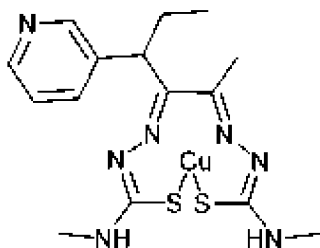
мл) охлаждали до -78°C и добавляли *tert*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 24 мл, 41 ммоль). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C . Добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метил-2-(пиридин-3-ил)бутанамида (1,7 г, 8,2 ммоль) в THF (35 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали Et_2O (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,15 г (64%). ЖХ-МС 1,15 мин, m/z 219,9 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 0,86 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,34 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,68-1,79 (м, 1H), 2,04-2,15 (м, 1H), 3,62-3,70 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 1H), 4,27 (т, $J=8$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J=2$ Гц, 1H), 5,20(д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,55-7,58 (м, 1H), 8,47-8,49 (м, 1H), 8,52 (д, $J=2$ Гц, 1H).

Синтез INT-69 ((2*Z*,2'*E*)-2,2'-(3-(пиридин-3-ил)пентан-1,2-диилден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



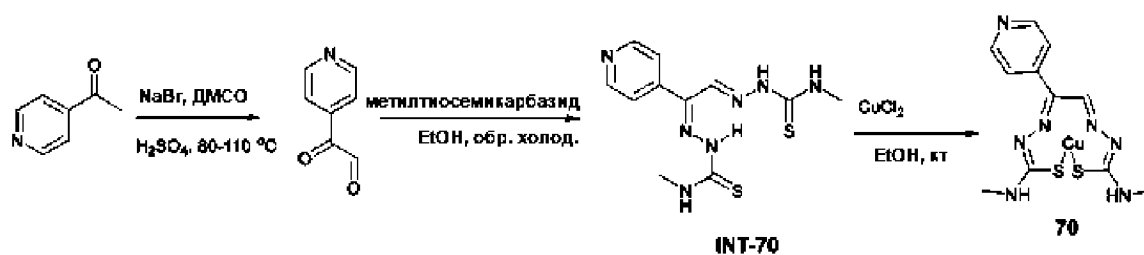
Соединение 6. К перемешанному раствору 2-этокси-4-(пиридин-3-ил)гекс-1-ен-3-она (0,89 г, 4,05 ммоль, 1 экв.) в EtOH (20 мл) добавляли метилтиосемикарбазид (0,85 г, 8,1 ммоль, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 и реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,67 г (45%). ЖХ-МС 1,01 мин, m/z 366,3 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 69

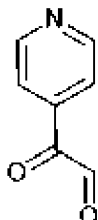


Дигидрат хлорида меди (II) (0,12 г, 0,73 ммоль) добавляли к перемешанному раствору **INT-69** (0,24 г, 0,67 ммоль) в этаноле (30 мл). Смесь перемешивали всю ночь при к. т. Комплекс выделяли в виде красно-коричневого порошка. Образованный осадок фильтровали, промывали водой (2×50 мл), этанолом (2×50 мл) и большим количеством диэтилового эфира (5×50 мл), а затем сушили в вакууме. Выход 0,13 г (45%).

Схема 31: Синтез соединения 70

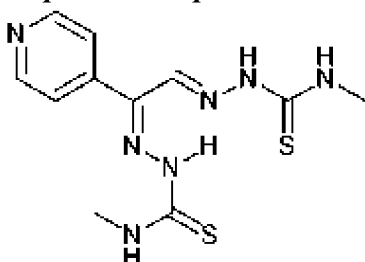


Синтез 2-оксо-2-(пиридин-4-ил)ацетальдегида:



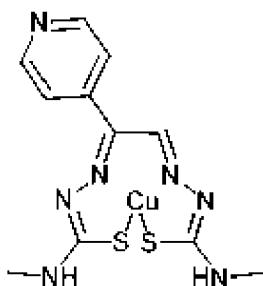
К раствору 1-пиридин-4-илэтанона (10,0 г, 82,5 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли конц. НВг (28 мл, 247,5 ммоль) и смесь перемешивали при 50°С всю ночь. Реакционную смесь гасили NaHCO_3 , затем разбавляли водой до полного объема 1000 мл. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×150 мл), объединенные органические слои сушили над водн. Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением продукта **1** в виде желтого масла. Выход 2,0 г (18%). ЖХ-МС 0,35 мин, m/z 136,1 $[\text{MH}]^+$.

Синтез INT-70 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(пиридин-4-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



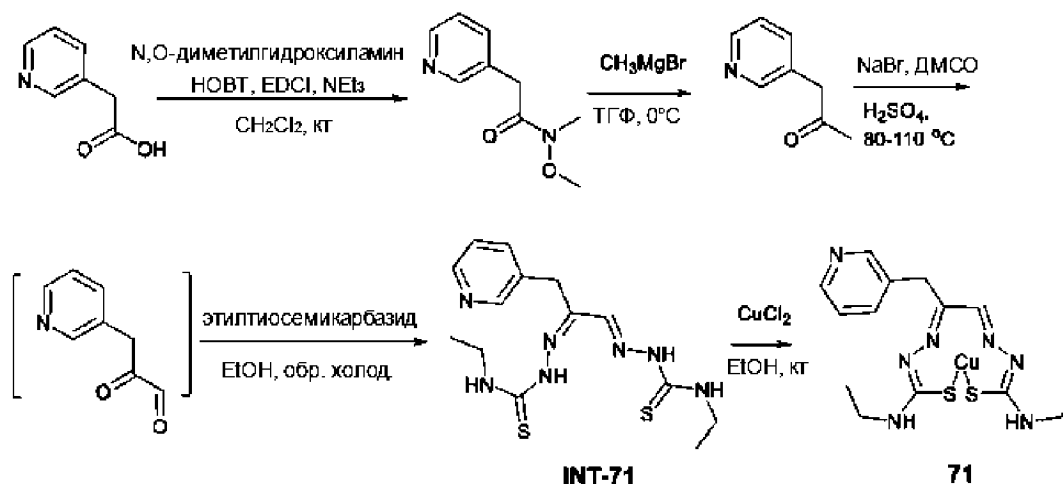
К раствору 2-оксо-2-(пиридин-4-ил)ацетальдегида (1,2 г, 8,9 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли метилтиосемикарбазид (1,87 г, 19,8 ммоль), а затем 2 капли H_2SO_4 , затем реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч и перемешивали всю ночь при к. т. Осадок фильтровали, промывали EtOH , Et_2O и сушили с получением соединения **2**. Выход 70 мг (4%). ЖХ-МС (обращенно-фазовая C18 колонка 20 × 2 мм, 2,5 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% TFA, градиент от 5 до 87% в течение 10 мин) 4,27 мин, (ESI) m/z 310,1 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 70

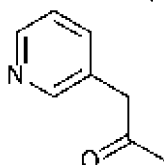


К раствору **INT-70** (70 мг, 0,2 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли раствор дигидрата хлорида меди (II) (42 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (2 мл). Смесь перемешивали всю ночь при к. т. Образованный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (2 × 5 мл), этанолом (2 × 5 мл), диэтиловым эфиром (5 × 5 мл) и затем сушили в вакууме с получением продукта в виде сухого порошка. Выход 42 мг (50%).

Схема 32: Синтез соединения 71

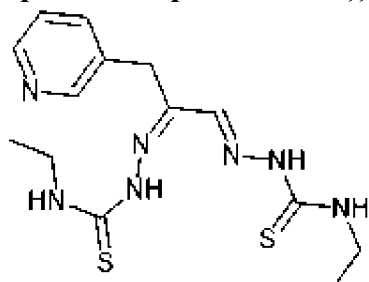


Синтез 1-(пиридин-3-ил)пропан-2-она:



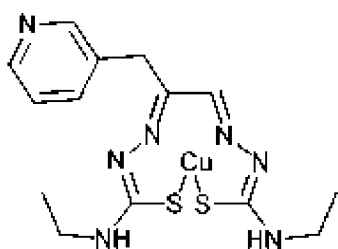
Раствор N-метокси-N-метил-2-(пиридин-3-ил)ацетамида (9,5 г, 52,7 ммоль, 1 экв.) в THF (200 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (1,4 М в THF, 46,5 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Указанный в заголовке продукт использовали на следующей стадии без очистки. Выход 6,1 г (86%). ЖХ-МС 0,27 мин, m/z 136,6 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 8,48 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,50 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31-7,12 (м, 1H), 3,67 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H).

Синтез INT-71 ((2Z,2'E)-2,2'-(3-(пиридин-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



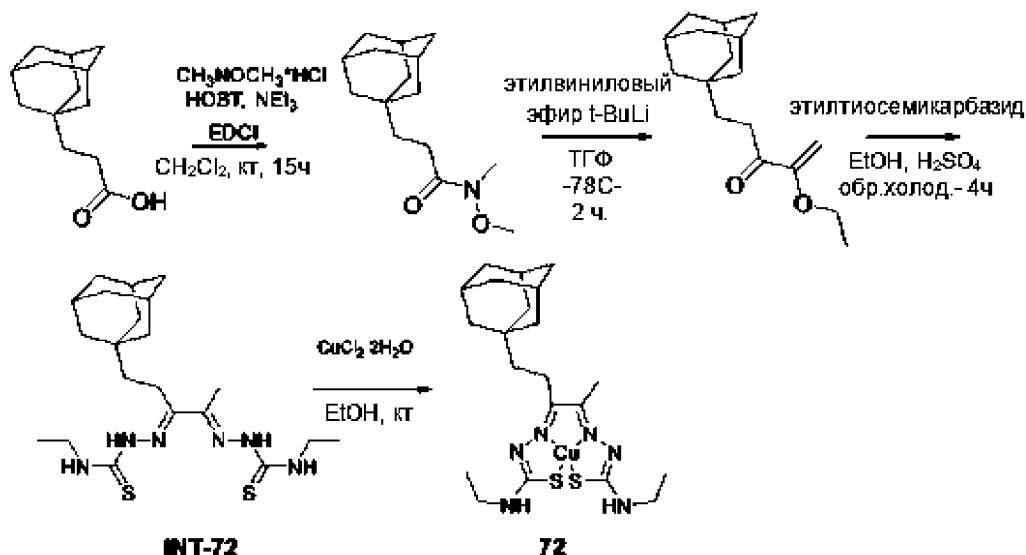
Смесь 1-(пиридин-3-ил)пропан-2-она (1,5 г, 11,1 ммоль, 1 экв.), NaBr (1,14 г, 1 экв.) и ДМСО (2 мл) нагревали до 85°C и добавляли H₂SO₄ (6 капель) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали при 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое масло растворяли в EtOH и добавляли этилтиосемикарбазид (2,64 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, затем перемешивали всю ночь при к. т. Осадок собирали фильтрацией, промывали EtOH, MeCN, водой, Et₂O и сушили с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,175 г (4,5%). ЖХ-МС 1,19 мин, m/z 352,8 [MН]⁺.

Синтез соединения 71:

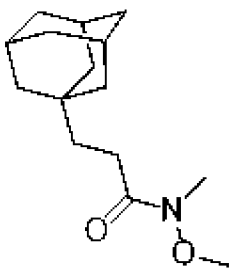


Дигидрат ацетата меди (II) (0,055 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-71 (0,175 г, 0,5 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 0,14 г (69%).

Схема 33: Синтез соединения 72

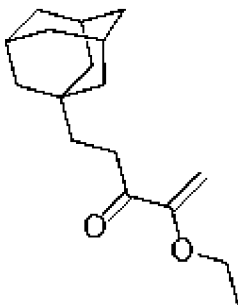


Синтез 3-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)-N-метокси-N-метилпропанамида:



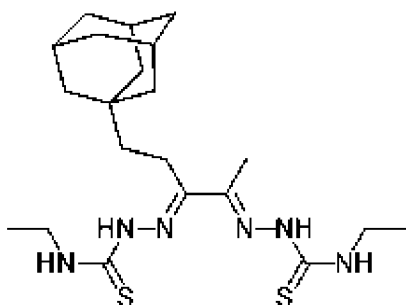
К перемешанной смеси 3-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)пропановой кислоты (5 г, 24 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (2,81 г, 1,2 экв.), HOBt (3,89 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (8,5 мл, 6,11 г, 2,5 экв.) в DCM (50 мл) при 5°C добавляли EDCI (5,52 г, 1,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент CCl₄ 100%, затем CCl₄/EtOAc 8:2). Выход 3,5 г (58%). ЖХ-МС 1,88 мин, m/z 252,4 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 3,71 (д, J=1,6 Гц, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,42-2,31 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,72 (д, J=11,9 Гц, 3H), 1,68-1,58 (м, 4H), 1,50 (с, 6H), 1,43 (дд, J=9,8, 7,1 Гц, 2H).

Синтез 5-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)-2-этоксипент-1-ен-3-она:



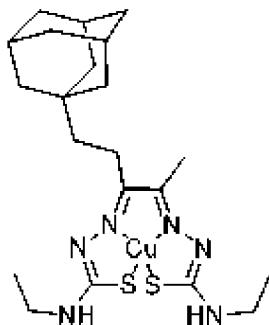
Раствор этилвинилового эфира (2,01 г, 2,7 мл, 3,3 экв.) в сухом THF (150 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 16 мл, 3 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли раствор 3-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)-N-метокси-N-метилпропанамида (2,12 г, 8,4 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 2,2 г (99,9%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 5,18 (с, 1H), 4,36 (д, J=33,6 Гц, 1H), 3,82 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,64 (дд, J=20,9, 13,1 Гц, 2H), 1,97 (с, 4H), 1,79-1,53 (м, 8H), 1,56-1,15 (м, 13H).

Синтез INT-72 ((2E,2'E)-2,2'-(5-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)пентан-2,3-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид):



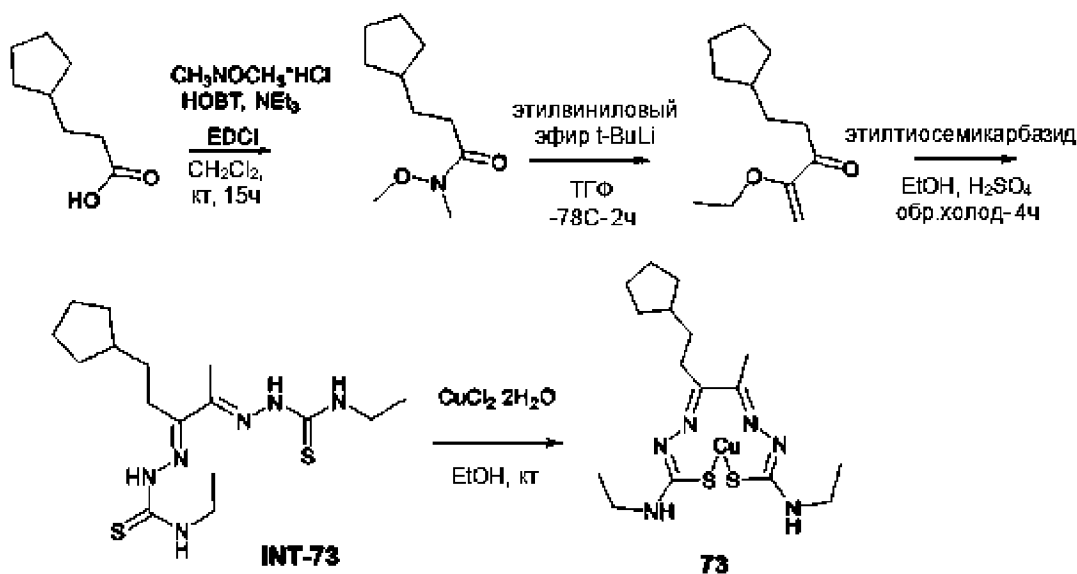
5-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)-2-этоксипент-1-ен-3-он (2,21 г, 8,4 ммоль) растворяли в EtOH (60 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (2,01 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакцию смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 2,2 г (59,6%). ЖХ-МС 2,17 мин, m/z 437,5 [MН]⁺.

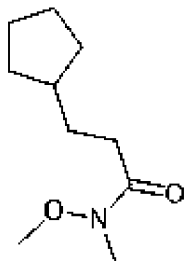
Синтез соединения 72



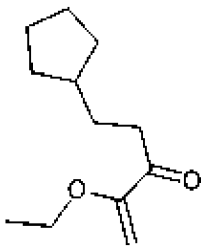
Дигидрат хлорида меди (II) (0,23 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-72 (0,59 г) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,61 г (90,8%).

Схема 34: Синтез соединения 73



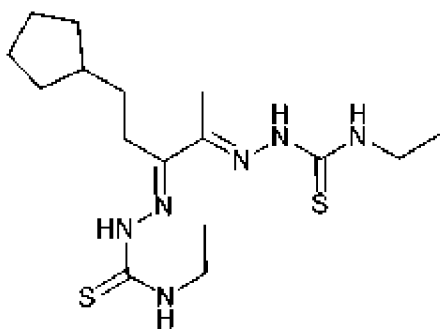
Синтез 3-циклопентил-N-метокси-N-метилпропанамида:

К перемешанной смеси 3-циклопентилпропановой кислоты (3,12 г, 21,9 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (2,57 г, 1,2 экв.), HOBT (4,03 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (6,1 мл, 4,43 г, 2 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (5,05 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от DCM 100% до DCM/MeOH 99:1). Выход 3,11 г (76,5%). ЖХ-МС 1,63 мин, m/z 186,4 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 3,69 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,42 (дд, J=18,1, 10,2 Гц, 2H), 2,53-2,33 (м, 2H), 1,87-1,73 (м, 4H), 1,70-1,57 (м, 5H), 1,58-1,44 (м, 2H), 1,19-1,01 (м, 2H).

Синтез 5-циклопентил-2-этоксипент-1-ен-3-она:

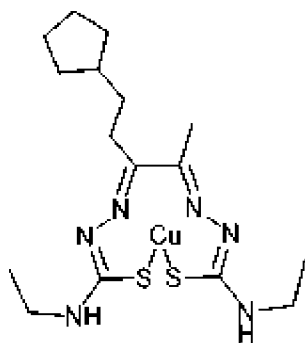
Раствор этилвинилового эфира (3,85 г, 5,1 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (100 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 28 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли раствор 3-циклопентил-N-метокси-N-метилпропанамида (1,5 г, 8 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,05 г (99,0%). ЖХ-МС 0,91 мин, m/z 180,9 [MH]⁺.

Синтез INT-73 ((2E,2'E)-2,2'-(5-циклопентилпентан-2,3-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



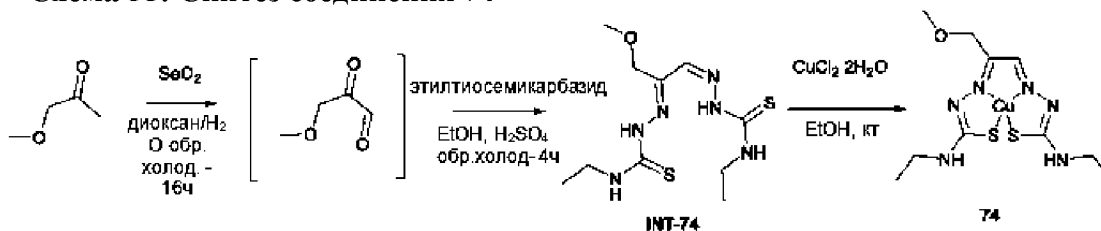
5-циклопентил-2-этоксипент-1-ен-3-он (1,05 г, 8 ммоль) растворяли в EtOH (25 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,93 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 2 г (68%). ЖХ-МС 1,83 мин, m/z 371,5 [MH]⁺.

Синтез соединения 73:

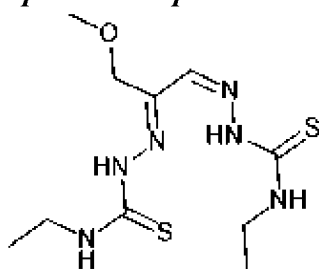


Дигидрат хлорида меди (II) (0,23 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-73 (0,5 г, 1,3 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,5 г (88,7%).

Схема 35: Синтез соединения 74

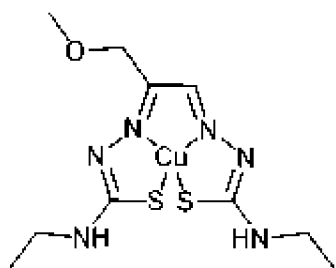


Синтез INT-74 ((2Z,2'Z)-2,2'-(3-метоксипропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



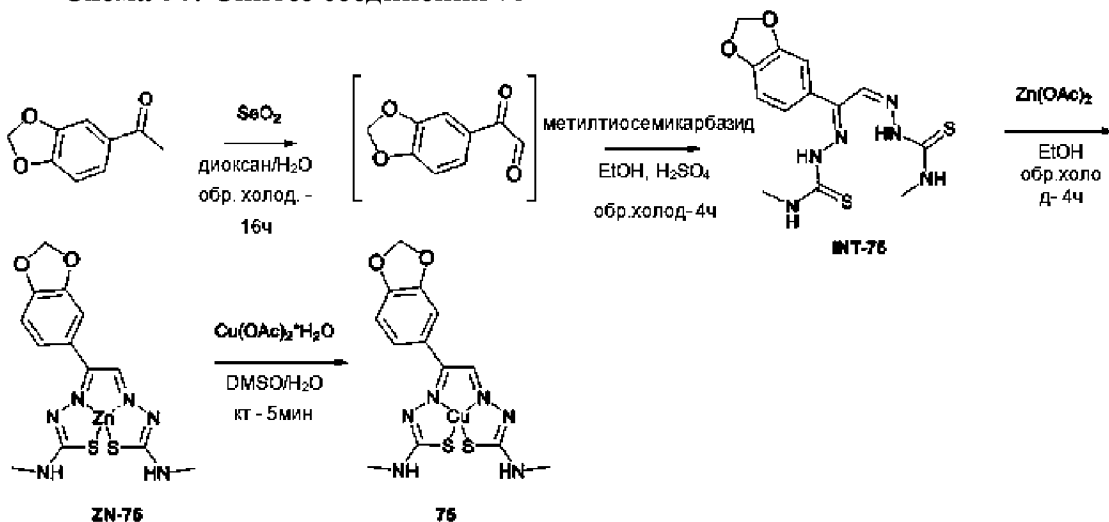
Трехгорлую колбу заполняли SeO_2 (3,6 г, 1,05 экв.), 1,4-диоксаном (70 мл) и водой (14 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO_2 . Добавляли 1-метоксипропан-2-он (2,72 г, 30,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником всю ночь. Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат выпаривали досуха и растворяли в EtOH (100 мл). Добавляли этилтиосемикарбазид (7,35 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 2,4 г (25,5%). ЖХ-МС 1,37 мин, m/z 305,5 [MH]⁺.

Синтез соединения 74:

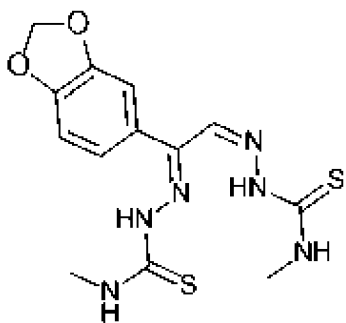


Дигидрат хлорида меди (II) (0,1 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-74 (0,184 г, 0,6 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,1 г (45,2%).

Схема 36: Синтез соединения 75

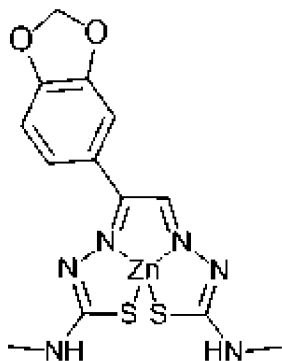


Синтез INT-75 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



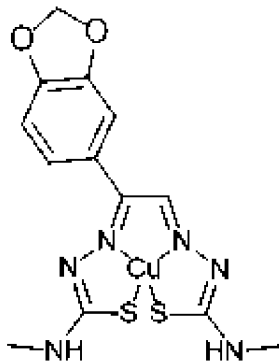
Трехгорлую колбу заполняли SeO_2 (2,12 г, 1,05 экв.), 1,4-диоксаном (41 мл) и водой (9 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO_2 . Добавляли 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-он (2,72 г, 30,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником всю ночь. Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат выпаривали досуха и растворяли в EtOH (100 мл). Добавляли метилтиосемикарбазид (3,84 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 2,16 г (33,5%). ЖХ-МС 1,53 мин, m/z 353,3 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ (м. д.): 12,13 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,82 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,21-8,04 (м, 2H), 7,60 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 3,04 (дд, $J=15,0, 4,5$ Гц, 6H).

Синтез ZN-75:



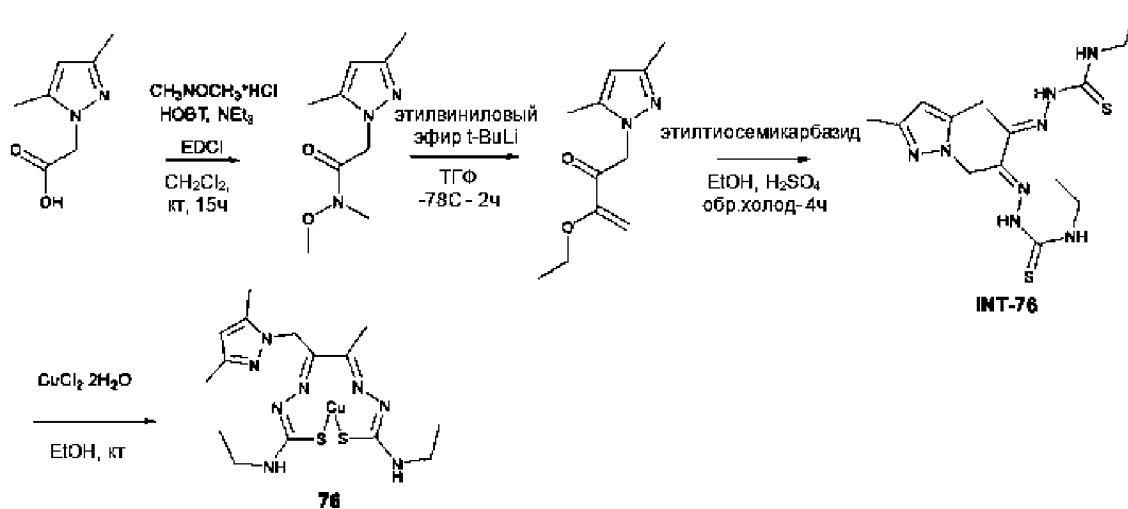
Ацетат цинка (0,28 г, 1,5 экв.) добавляли к **INT-75** (0,36 г, 1 ммоль) в этаноле. Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный комплекс осаждали в виде желтого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,33 г (76,8%).

Синтез соединения 75:

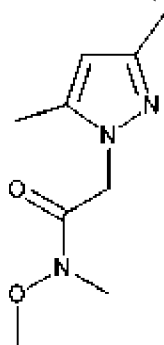


ZN-75 (0,32 г, 0,8 ммоль) растворяли в ДМСО (9 мл) и добавляли раствор $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,17 г, 1,1 экв.) в воде (9 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, фильтровали и осадок промывали насыщенным раствором карбоната калия, водой и Et_2O . Выход 0,15 г (48,5%).

Схема 37: Синтез соединения 76:



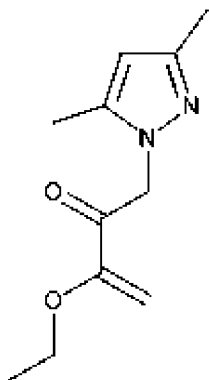
Синтез 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамида:



К перемешанной смеси 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (1,95 г, 12,6 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,48 г, 1,2 экв.), HOBT (2,32 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (3,5 мл, 2,54 г, 2 экв.) в DCM (80 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,9 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали далее без дополнительной очистки. Выход 1,7 г (68,1%). ЖХ-МС 0,88 мин, m/z 198,3 $[\text{MH}]^+$. ^1H -

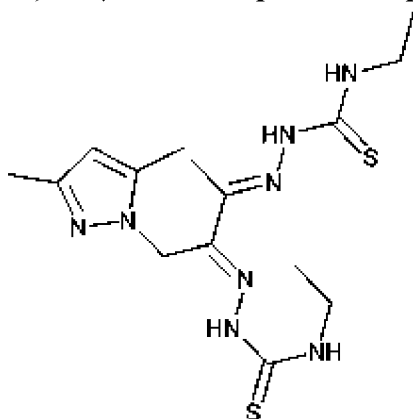
ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 5,88 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,23 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Синтез 1-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-этоксипут-3-ен-2-она:



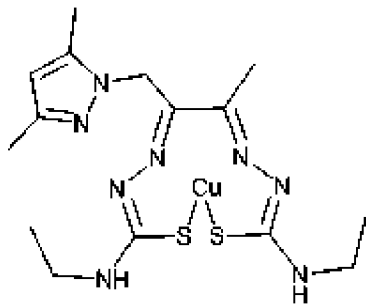
Раствор этилвинилового эфира (6,83 г, 9 мл, 11 экв.) в сухом THF (150 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 50 мл, 10 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли раствор 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамида (1,7 г, 8,6 ммоль) в THF (20 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,4 г (22,2%). ЖХ-МС 1,15 мин, m/z 209,1 [MН]⁺.

Синтез INT-76 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2,3-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



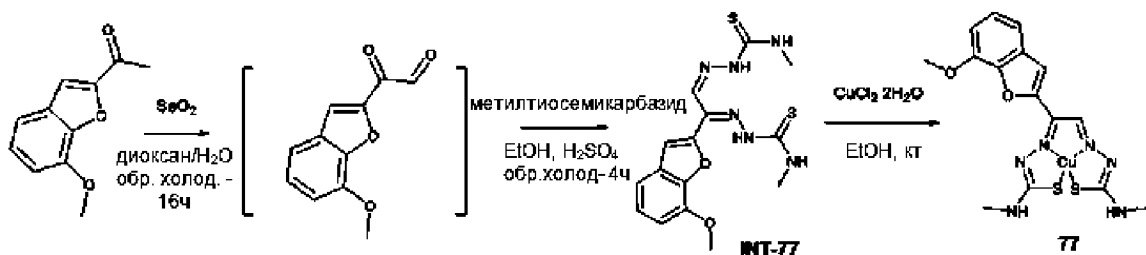
1-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-этоксипут-3-ен-2-он (0,4 г, 1,9 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,46 г, 2 экв.) и 1 каплю H₂SO₄. Перемешанную реакцию смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,05 г (6,8%). ЖХ-МС 1,62 мин, m/z 383,5 [MН]⁺.

Синтез соединения 76:

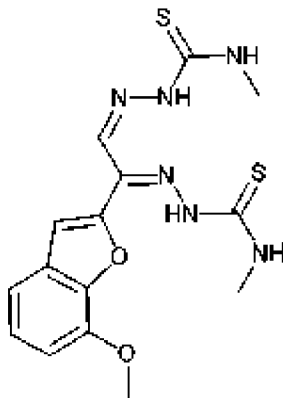


Дигидрат хлорида меди (II) (0,23 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-76 (0,5 г, 1,3 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,5 г (88,7%).

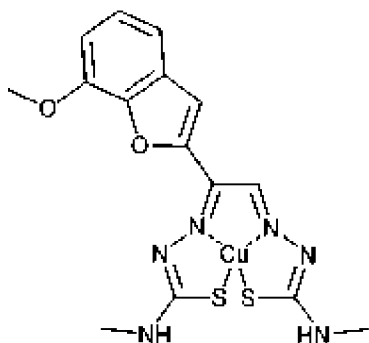
Схема 38: Синтез соединения 77:



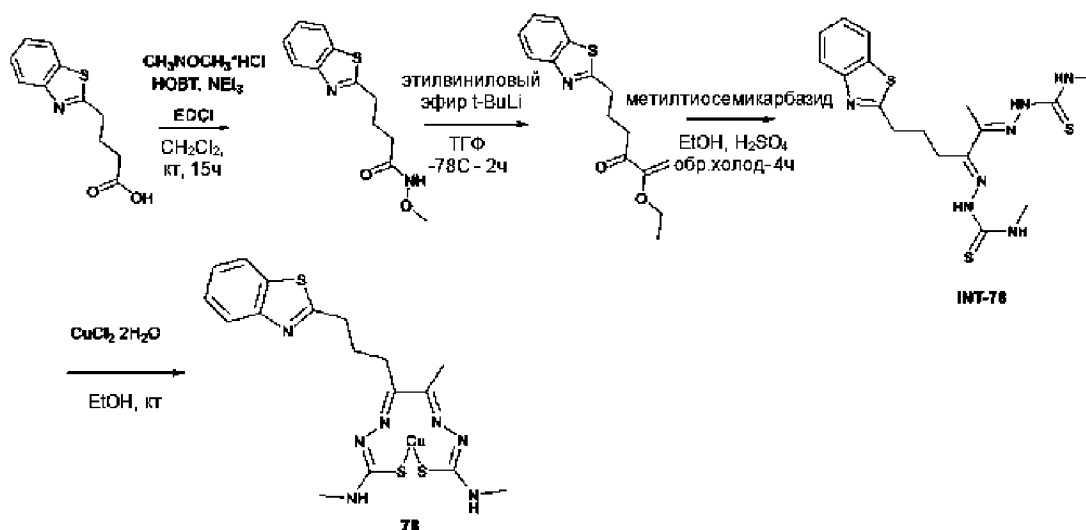
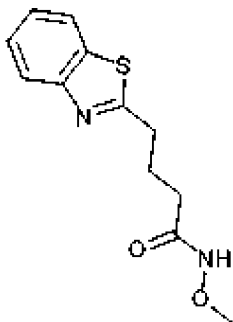
Синтез INT 77 ((2Z,2'Z)-2,2'-(1-(7-метоксибензофуран-2-ил)этан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



Трехгорлую колбу заполняли SeO_2 (1,84 г, 1,05 экв.), 1,4-диоксаном (36 мл) и водой (8 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO_2 . Добавляли 1-(7-метоксибензофуран-2-ил)этан-1-он (3 г, 15,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником всю ночь. Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат выпаривали досуха и растворяли в EtOH (100 мл). Добавляли метилтиосемикарбазид (3,32 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 2,15 г (36%). ЖХ-МС 1,63 мин, m/z 379,3 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 77:

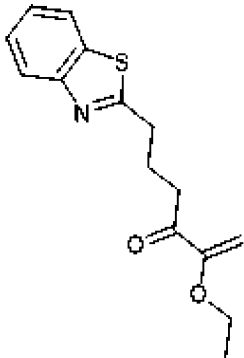
Дигидрат хлорида меди (II) (0,15 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-77 (0,34 г, 0,89 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,34 г (86,8%).

Схема 39: Синтез соединения 78**Синтез 4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-метоксибутанамида:**

К перемешанной смеси 4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бутановой кислоты (1,22 г, 5,5 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (0,65 г, 1,2 экв.), HOBT (0,89 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (2 мл, 1,44 г, 2,5 экв.) в DCM (50 мл) при 5°C добавляли EDCI (1,27 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали далее без

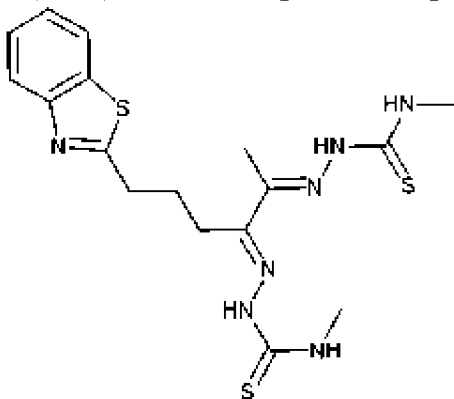
дополнительной очистки. Выход 1,46 г (99,9%). ЖХ-МС 1,3 мин, m/z 265,1 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 7,92 (дд, $J=46,1, 8,1$ Гц, 2H), 7,41 (дт, $J=15,2, 7,3$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,33-3,11 (м, 5H), 2,60 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,25 (р, $J=7,3$ Гц, 2H).

Синтез 6-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-этоксигекс-1-ен-3-она:



Раствор этилвинилового эфира (1,2 г, 1,6 мл, 5,5 экв.) в сухом THF (40 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 9,4 мл, 5 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли раствор 4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-*N*-метоксибутанамида (0,8 г, 3 ммоль) в THF (5 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали Et₂O (3×25 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,83 г (99,6%). ЖХ-МС 1,62 мин, m/z 276,3 [МН]⁺.

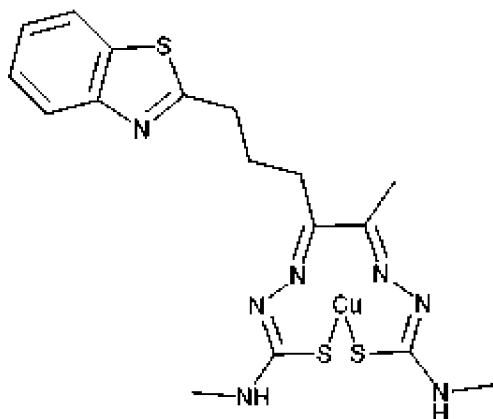
Синтез INT-78 ((2E,2'E)-2,2'-(6-(бензо[d]тиазол-2-ил)гексан-2,3-диилден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



6-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-этоксигекс-1-ен-3-он (086 г, 3,1 ммоль) растворяли в EtOH (30 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,66 г, 2 экв.) и 1 каплю H₂SO₄. Перемешанную реакцию смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,79 г (60,1%). ЖХ-МС 1,57 мин, m/z 422,3 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.) : 10,61 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,40 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=25,5, 8,0$ Гц, 2H), 7,44 (дт, $J=33,7, 7,7$ Гц, 2H), 3,21 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,14-

2,92 (м, 8H), 2,21 (с, 3H), 1,89 (д, J=7,3 Гц, 2H).

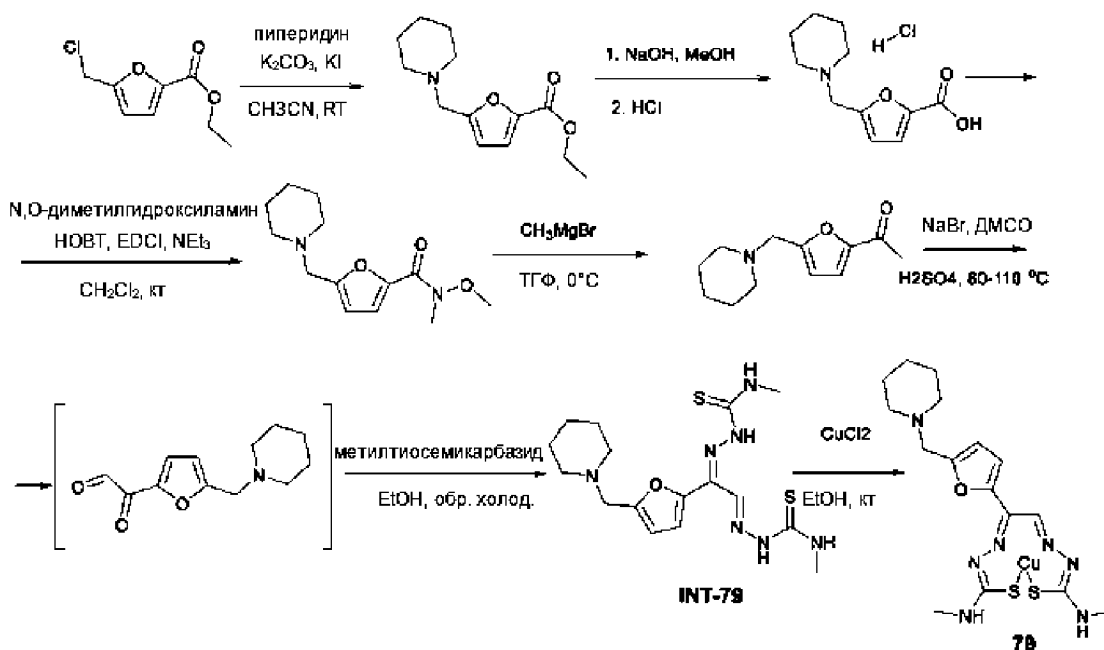
Синтез соединения 78:



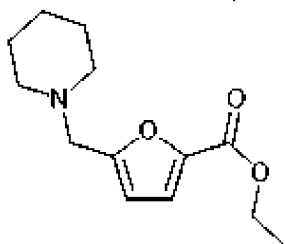
Дигидрат хлорида меди (II) (0,32 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору **INT-78** (0,79 г, 1,3 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,66 г (73,2%).

Пример 6: Получение соединений 79-127

Схема 40: Синтез соединения 79



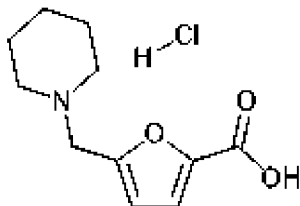
Синтез этил-5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-карбоксилата:



К раствору этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (5 г, 27 ммоль) в CH_3CN (150

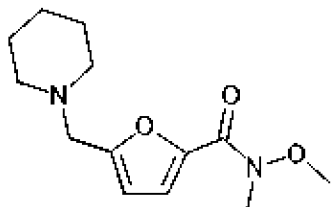
мл) добавляли пиперидин (2,56 г, 1 экв.), карбонат калия (7,33 г, 2 экв.) и йодид калия (1,3 г, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Выход 3,6 г (57%). ЖХ-МС 0,87 мин, m/z 238,3 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.) : 7,22 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,26 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,34 (с, 4H), 1,56-1,42 (м, 4H), 1,40-1,22 (м, 5H).

Синтез 5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-карбоновой кислоты:



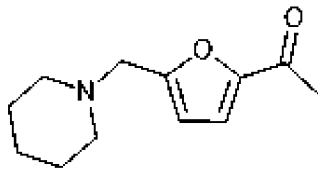
К раствору этил-5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-карбоксилата (3,6 г, 15 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляли раствор NaOH (1,52 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 2,94 г (79%). ЖХ-МС 0,61 мин, m/z 210,4 [MH]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.) : 13,31 (ушир. с, 1H), δ 10,96 (ушир. с, 1H), 7,26 (с, 1H), δ 6,92 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,14-3,41 (ушир. с, 2H), 2,76-3,10 (ушир. с, 2H), 1,34-1,91 (м, 6H).

Синтез N-метокси-N-метил-5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-карбоксамида:



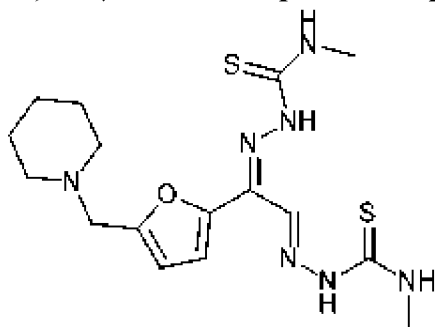
К перемешанной смеси 5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-карбоновой кислоты (2,94 г, 12 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,4 г, 1,2 экв.), HOBT (2,2 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (6,7 мл, 4,84 г, 4 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,75 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 2,2 г (73%). ЖХ-МС 0,76 мин, m/z 253,4 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 7,09 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,36 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,42 (д, J=68,1 Гц, 4H), 1,61 (дт, J=11,1, 5,6 Гц, 4H), 1,42 (д, J=5,4 Гц, 2H).

Синтез 1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)этан-1-она:



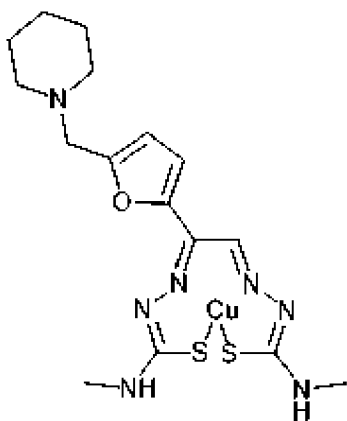
Раствор N-метокси-N-метил-5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-карбоксамид (2,2 г, 8,7 ммоль) в THF (100 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (1,4 М в THF, 19 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Соединение **5** использовали на следующей стадии без очистки. Выход 1,7 г (94,6%). ЖХ-МС 0,74 мин, m/z 208,1 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,14 (д, J=3,5 Гц, 1H), δ 6,37 (д, J=3,4 Гц, 1H), δ 3,61 (с, 2H), δ 2,47 (с, 7H), δ 1,60 (дт, J=11,0, 5,6 Гц, 4H), δ 1,48-1,39 (м, 2H).

Синтез INT-79 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



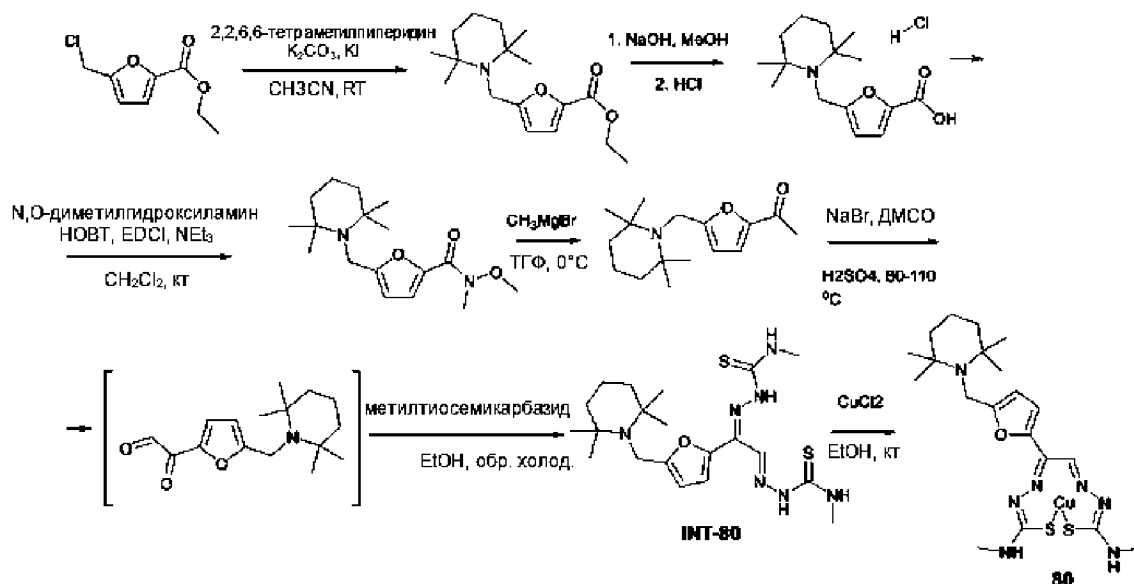
Смесь 1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)этан-1-она (1,15 г, 5,5 ммоль), NaBr (0,57 г, 1 экв.) и ДМСО (3 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (6 капель) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли метилтиосемикарбазид (1,16 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением указанного в заголовке продукта. Выход 1,16 г (52,8%). ЖХ-МС 1,08 мин, m/z 396,1 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.): 11,67 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,93 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 3,45 (д, J=22,7 Гц, 2H), 3,33 (м, 3H), 2,76 (д, J=4,2 Гц, 3H), 2,35 (с, 4H), 1,41-1,55 (м, 6H).

Синтез соединения 79:

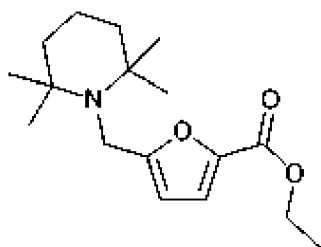


Дигидрат хлорида меди (II) (0,08 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-79 (0,186 г, 0,47 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,1 г (46,5%).

Схема 41: Синтез соединения 80



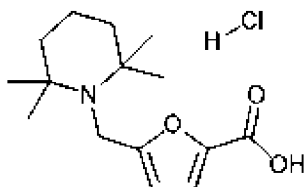
Синтез этил-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилата:



К раствору этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (6,75 г, 35,8 ммоль) в CH_3CN (150 мл) добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (5,06 г, 1 экв.), карбонат калия (9,89 г, 2 экв.) и йодид натрия (1,07, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т.

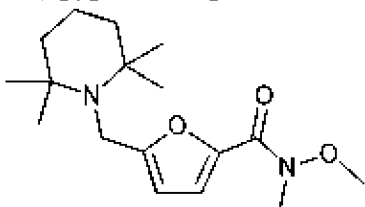
Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Выход 10,5 г (99,9%). ЖХ-МС 1,01 мин, m/z 294,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.) : 7,19 (т, J=10,1 Гц, 1H), 6,43 (т, J=16,6 Гц, 1H), 4,24 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,53 (д, J=3,3 Гц, 2H), 1,45-1,39 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (с, 12H).

Синтез 5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты:



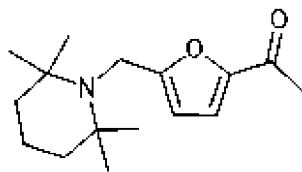
К раствору этил-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилата (10,5 г, 354,8 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли раствор NaOH (3,58 г, 2,5 экв.) в воде (20 мл) и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли конц. HCl до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 10,8 г (99,8%). ЖХ-МС 0,88 мин, m/z 266,5 [MH]⁺.

Синтез N-метокси-N-метил-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксамид:



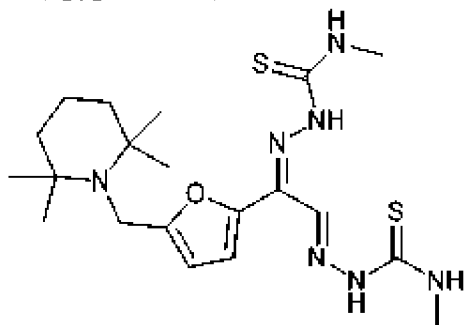
К перемешанной смеси 5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (10,8 г, 35,8 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (4,18 г, 1,2 экв.), HOBT (5,8 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (18 мл, 12,94 г, 3,5 экв.) в DCM (200 мл) при 5°C добавляли EDCI (8,38 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент CCl₄/EtOAc от 8:2 до 7:3, затем CHCl₃/MeOH от 99:1 до 98:2). Выход 7,42 г (75,9%). ЖХ-МС 0,74 мин, m/z 269,5 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 7,08 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,71 (м, 6H), 3,33 (с, 3H), 3,16-2,98 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,5 Гц, 12H).

Синтез 1-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1-она:



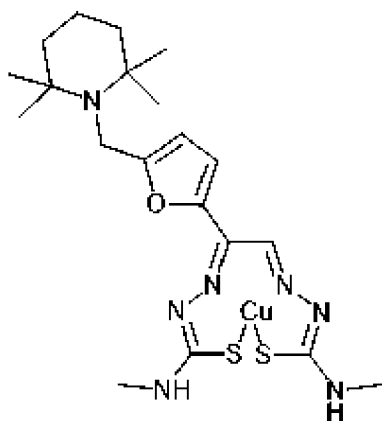
Раствор N-метокси-N-метил-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксамида (6 г, 19,4 ммоль) в THF (120 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (3,4 М в THF/толуоле, 17 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Соединение **5** использовали на следующей стадии без очистки. Выход 4,2 г (82%). ЖХМС 0,67 мин, m/z 264,6 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 7,12 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,52-6,35 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,43 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,63-1,55 (м, 2H), 1,48 (дд, J=15,2, 10,0 Гц, 4H), 1,03 (т, J=2,1 Гц, 12H).

Синтез INT-80 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



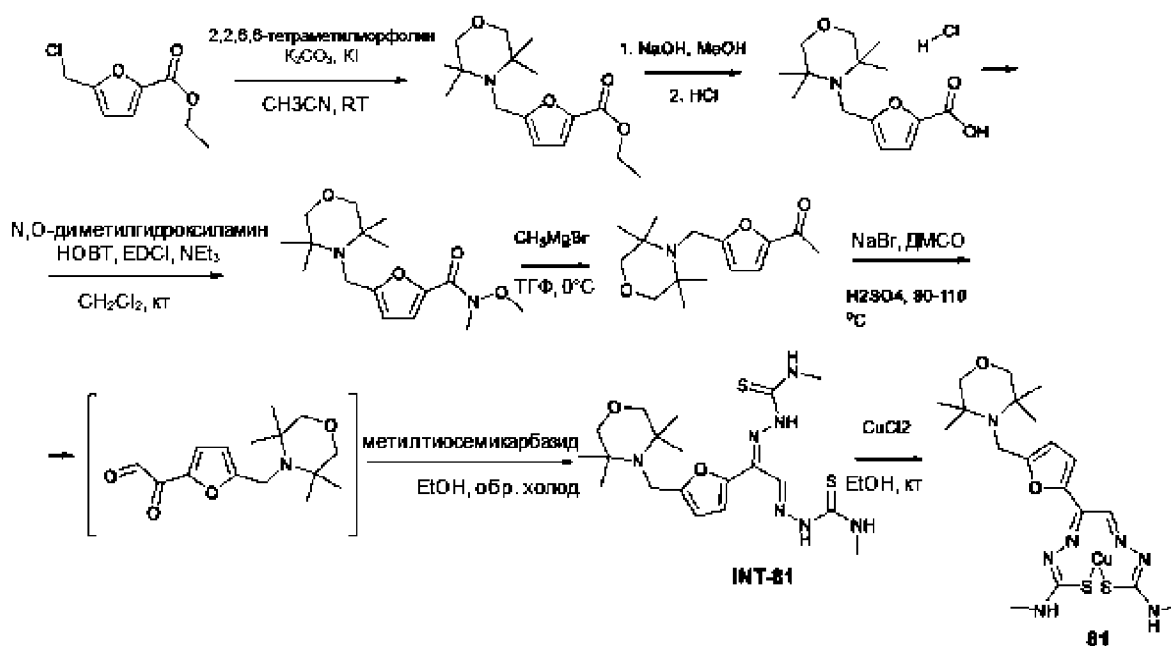
Смесь 1-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (0,93 г, 3,5 ммоль), NaBr (0,36 г, 1 экв.) и ДМСО (1,8 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (6 капель) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли метилтиосемикарбазид (1,16 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 60 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением указанного в заголовке продукта. Выход 1,05 г (65,8%). ЖХ-МС 1,17 мин, m/z 452,3 [MН]⁺.

Синтез соединения 80:

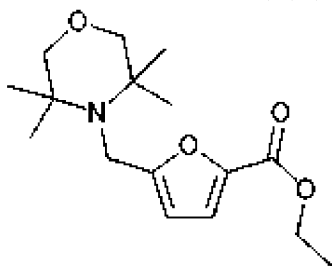


Дигидрат хлорида меди (II) (0,036г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-80 (0,099 г, 4,7 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 0,08 г (71,2%).

Схема 42: Синтез соединения 81



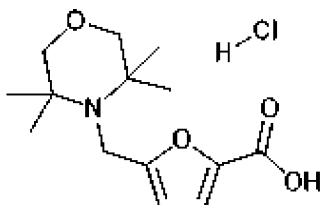
Синтез этил-5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-карбоксилата:



К раствору этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (4 г, 21,2 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли 2,2,6,6-тетраметилморфолина гидрохлорид (3,81 г, 1 экв.), карбонат калия (8,79 г, 3 экв.) и йодид калия (1,06 г, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали

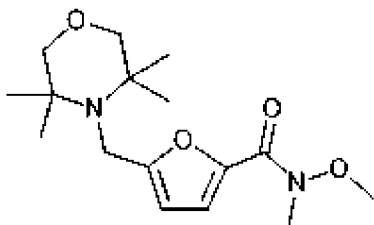
всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Выход 4,9 г (78,2%). ЖХ-МС 0,98 мин, m/z 296,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,10 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,38 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,42-4,29 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,43 (с, 4H), 1,44-1,35 (м, 3H), 1,03 (с, 12H).

Синтез 5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты:



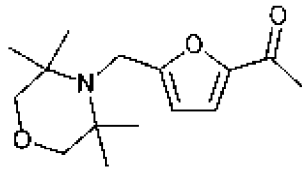
К раствору этил-5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-карбоксилата (4,9 г, 16,6 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли раствор NaOH (1,66 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли конц. HCl до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 3,91 г (77,6%). ЖХ-МС 0,74 мин, m/z 268,6 [МН]⁺.

Синтез N-метокси-N-метил-5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-карбоксамиды:



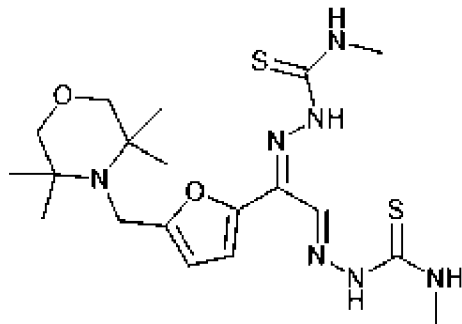
К перемешанной смеси 5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (3,91 г, 12,9 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,51 г, 1,2 экв.), HOBT (2,36 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (7,2 мл, 5,2 г, 4 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,96 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент CCl₄/EtOAc от 8:2 до 2:1). Выход 2,3 г (57,6%). ЖХ-МС 0,78 мин, m/z 311,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ (м. д.): 7,08 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,73 (с, 5H), 3,31 (д, J=2,6 Гц, 6H), 3,21 (с, 3H), 0,98 (с, 12H).

Синтез 1-(5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-ил)этан-1-она:



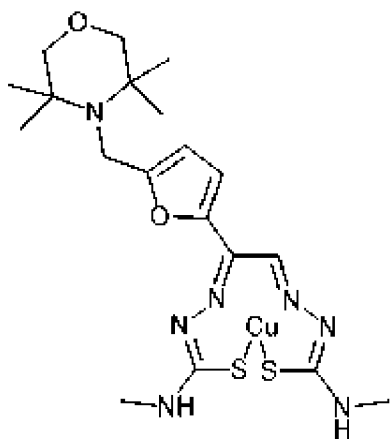
Раствор N-метокси-N-метил-5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-карбоксамид (1,3 г, 4,2 ммоль) в THF (50 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (1,4 М в THF, 9 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Соединение **5** использовали на следующей стадии без очистки. Выход 1,0 г (90%). ЖХ-МС 0,80 мин, m/z 266,3 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.): 7,35 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,31 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 0,97 (с, 12H).

Синтез INT-81 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



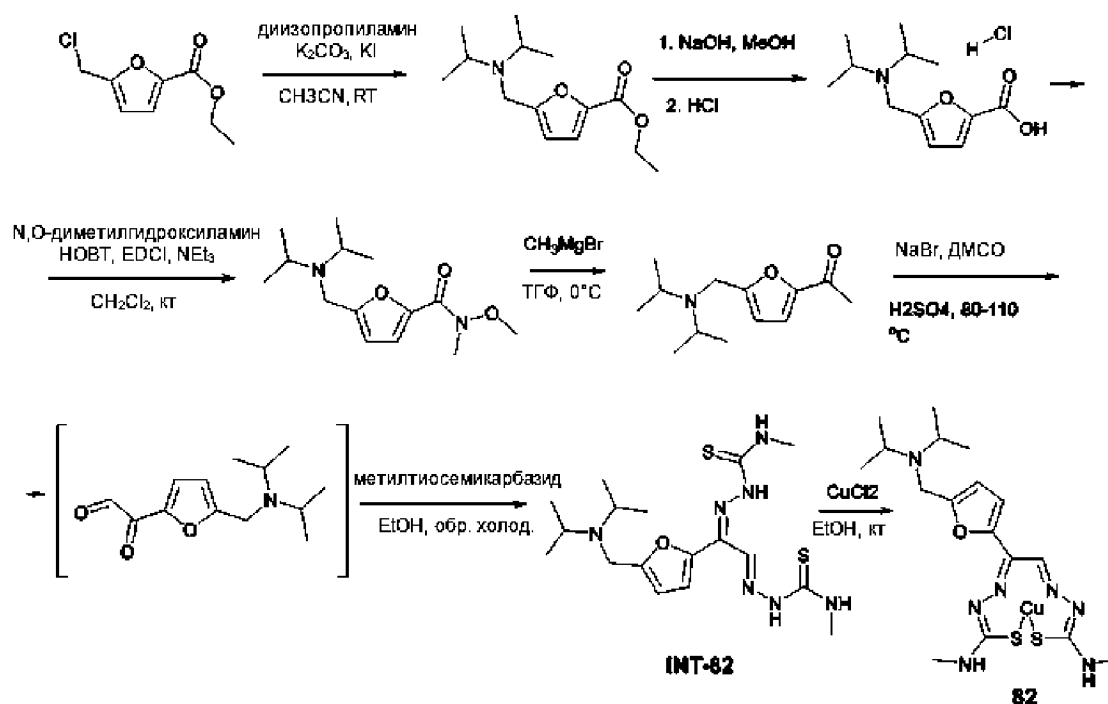
Смесь 1-(5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (0,48 г, 1,8 ммоль), NaBr (0,19 г, 1 экв.) и ДМСО (1 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (3 капли) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли метилтиосемикарбазид (1,16 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 60 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,28 г (34%). ЖХ-МС 1,05 мин, m/z 454,4 [МН]⁺.

Синтез соединения 81:

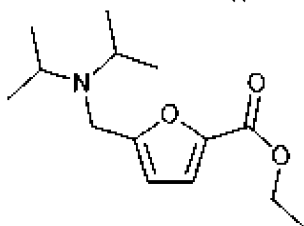


Дигидрат хлорида меди (II) (0,053, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору **INT-81** (0,14 г, 0,3 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,15 г (94,2%).

Схема 43: Синтез соединения 82



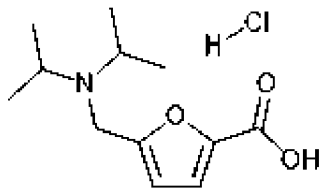
Синтез этил-5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоксилата:



К раствору этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (7,78 г, 41,2 ммоль) в CH_3CN

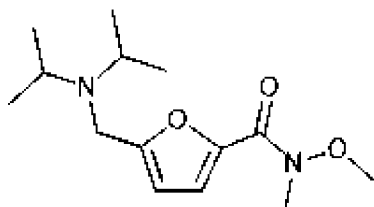
(150 мл) добавляли диизопропиламин (4,17 г, 5,8 мл, 1 экв.), карбонат калия (11,4 г, 2 экв.) и йодид натрия (1,27 г, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Выход 10 г (95,7%). ЖХ-МС 0,93 мин, m/z 254,3 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.) : 7,19 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,40 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,25 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,00 (гепт., J=6,5 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,97 (д, J=6,6 Гц, 12H).

Синтез 5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты:



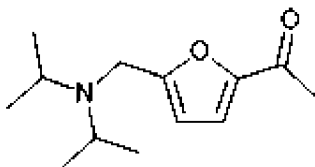
К раствору этил-5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоксилата (10 г, 39,5 ммоль) в метаноле (65 мл) добавляли раствор NaOH (1,66 г, 2,5 экв.) в воде (20 мл) и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли конц. HCl до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 9,53 г (92,2%). ЖХ-МС 0,6 мин, m/z 226,5 [MН]⁺.

Синтез 5-((диизопропиламино)метил)-N-метокси-N-метилфуран-2-карбоксамид:



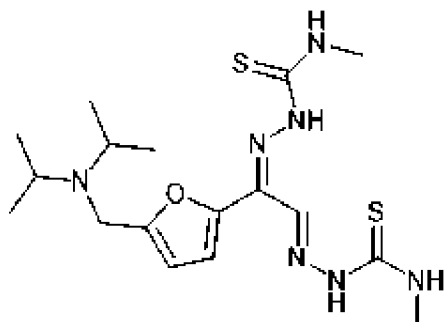
К перемешанной смеси 5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (9,53 г, 36,4 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (4,26 г, 1,2 экв.), HOBT (5,9 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (18 мл, 12,94 г, 3,5 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,96 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент CCl₄/EtOAc от 8:2 до 2:1). Выход 2,3 г (57,6%). ЖХ-МС 0,78 мин, m/z 311,5 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 7,08 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,18-2,94 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,5 Гц, 12H).

Синтез 1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)этан-1-она:



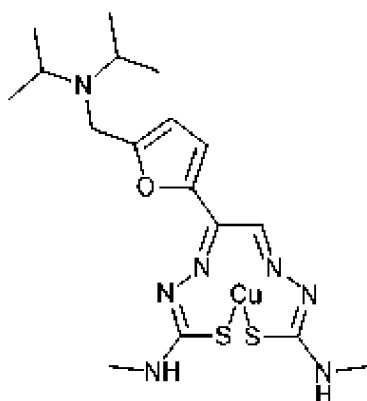
Раствор 5-((диизопропиламино)метил)-N-метокси-N-метилфуран-2-карбоксамид (2,68 г, 10 ммоль) в THF (75 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (1,4 М в THF, 22 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Соединение 5 использовали на следующей стадии без очистки. Выход 2,0 г (89,7%). ЖХ-МС 0,87 мин, m/z 224,4 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.) : 7,13 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,08 (дт, J=12,7, 6,2 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,04 (д, J=6,5 Гц, 12H).

Синтез INT 82 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



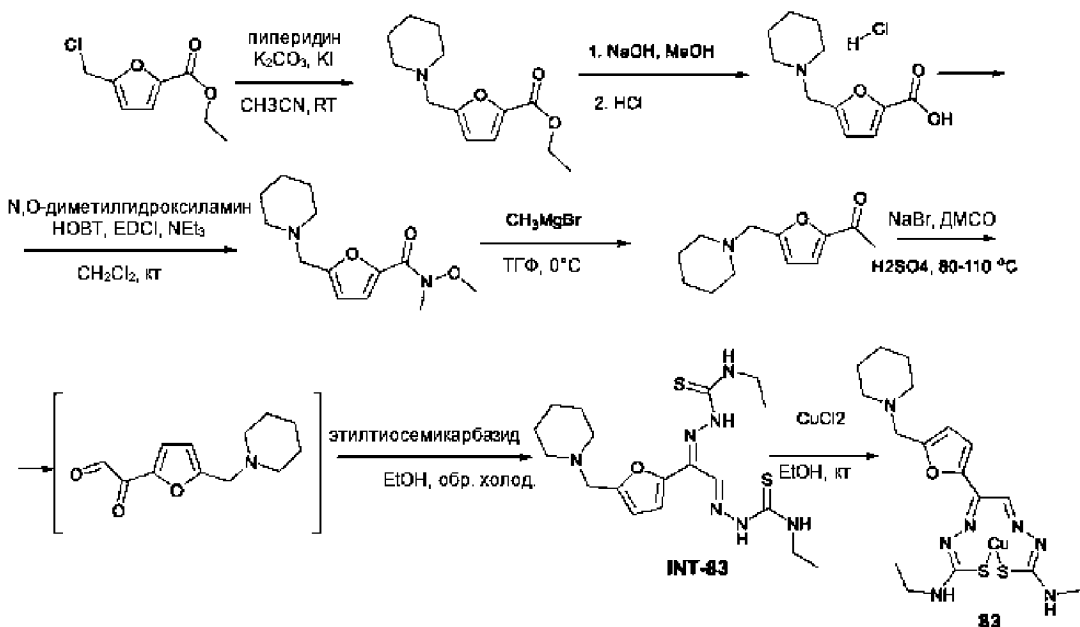
Смесь 1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (1,0 г, 4,5 ммоль), NaBr (0,46 г, 1 экв.) и ДМСО (2,5 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (3 капли) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли метилтиосемикарбазид (0,94 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 60 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,4 г (21,7%). ЖХ-МС 1,12 мин, m/z 412,3 [МН]⁺.

Синтез соединения 82:

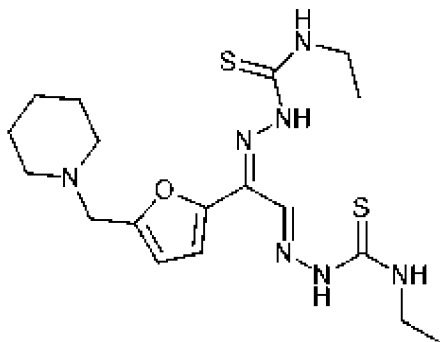


Дигидрат хлорида меди (II) (0,041, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-82 (0,1 г, 0,24 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,066 г (57,3%).

Схема 44: Синтез соединения 83



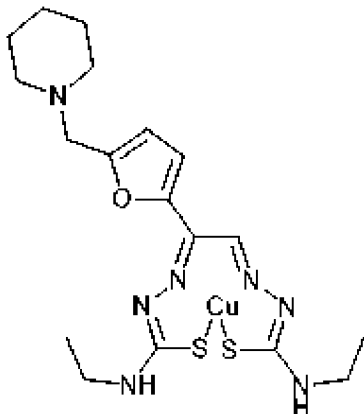
Синтез INT-83 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



Смесь 1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)этан-1-она (1,2 г, 5,8 ммоль), NaBr (0,6 г, 1 экв.) и ДМСО (3 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H_2SO_4 (3 капель) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли этилтиосемикарбазид (1,16 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой

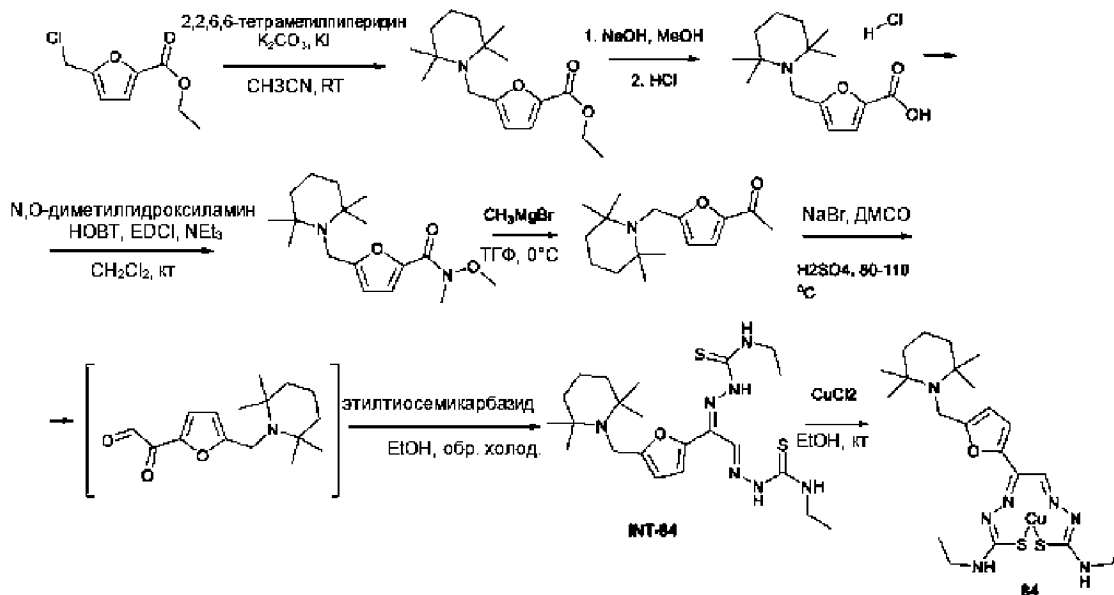
отделяли, сушили над безв. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,85 г (34,7%). ЖХ-МС 1,2 мин, m/z 424,5 [МН]⁺.

Синтез соединения 83:

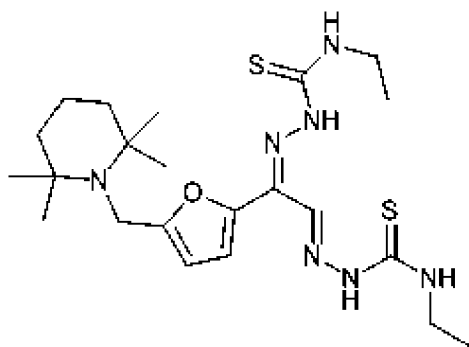


Дигидрат хлорида меди (II) (0,043 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-83 (0,107 г, 0,25 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 0,082 г (66,8%).

Схема 45: Синтез соединения 84

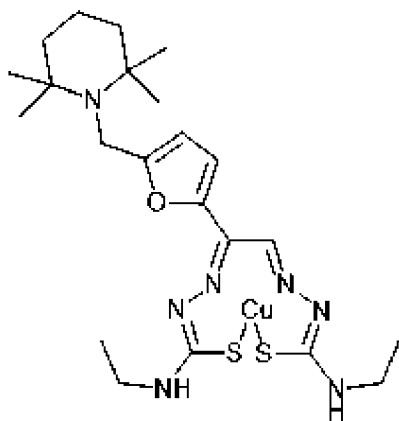


Синтез INT-84 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((2,6,6-триметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



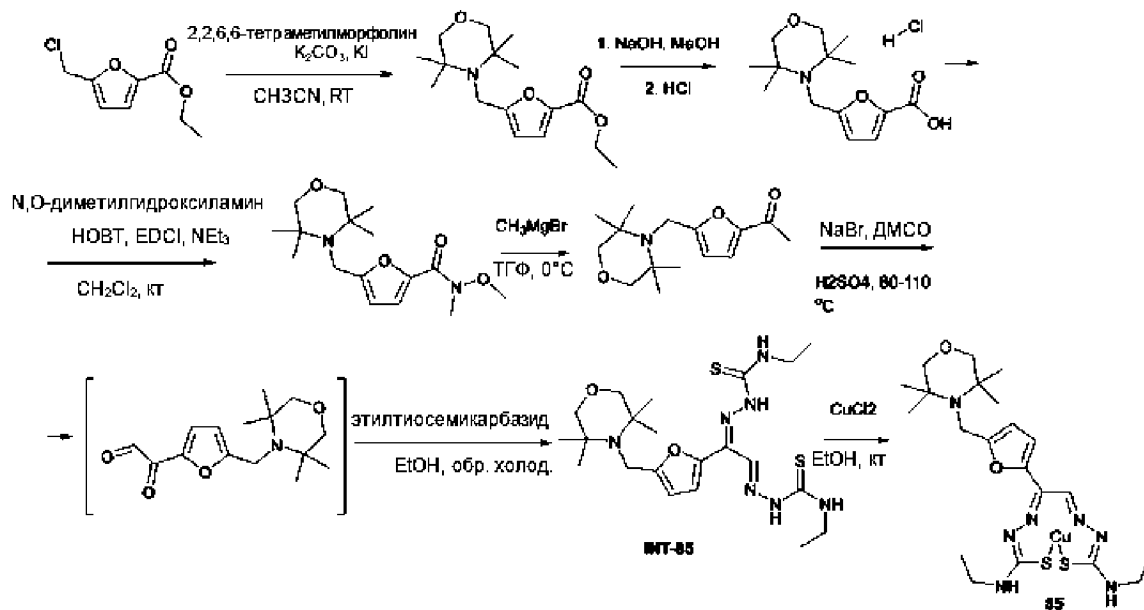
Смесь 1-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (0,9 г, 3,4 ммоль), NaBr (0,35 г, 1 экв.) и ДМСО (1,8 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (6 капель) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли этилтиосемикарбазид (1,16 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 60 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,6 г (36,6%). ЖХ-МС 1,19 мин, m/z 480,6 [MН]⁺.

Синтез соединения 84:

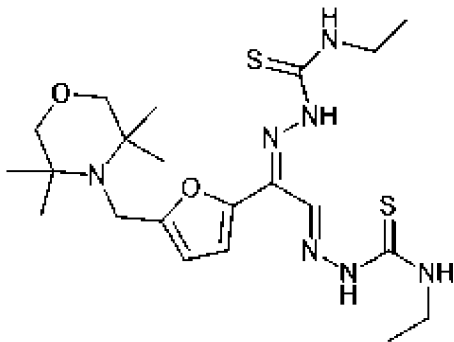


Дигидрат хлорида меди (II) (0,068 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-84 (0,192 г, 4,7 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 0,08 г (37%).

Схема 46: Синтез соединения 85

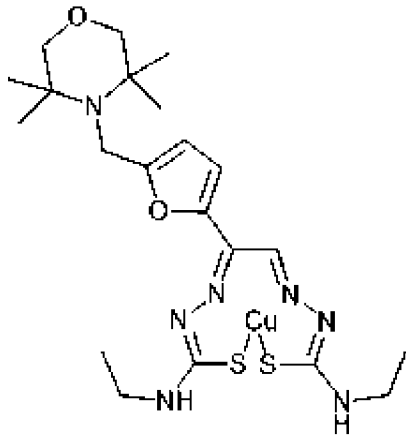


Синтез **INT-85** ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((3,3,5,5-тетрамethylморфолино)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



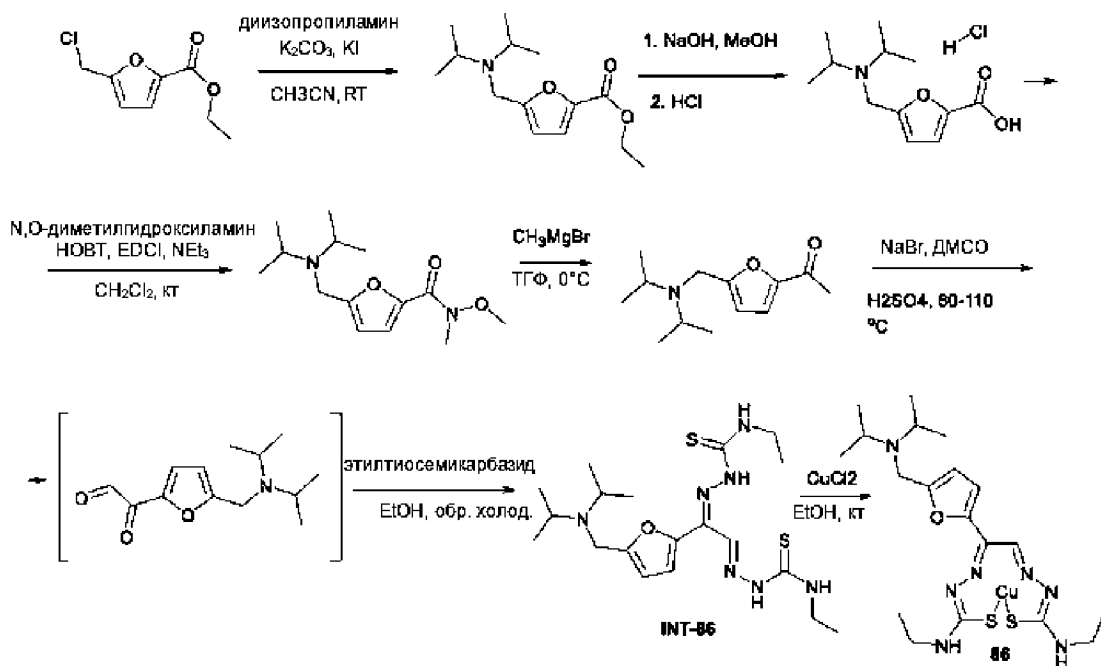
Смесь 1-(5-((3,3,5,5-тетрамethylморфолино)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (0,4 г, 1,5 ммоль), NaBr (0,16 г, 1 экв.) и ДМСО (1 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (3 капли) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли этилтиосемикарбазид (0,36 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 60 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,24 г (32,4%). ЖХ-МС 1,25 мин, m/z 482,5 [MH]⁺.

Синтез соединения 85:

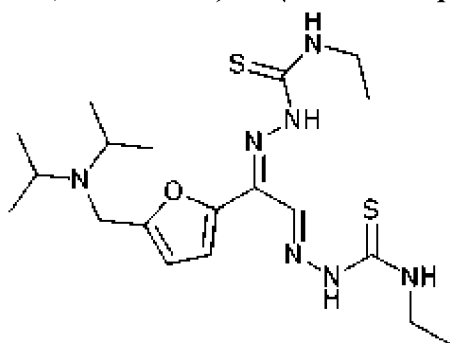


Дигидрат хлорида меди (II) (0,053, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору **INT-85** (0,15 г, 0,3 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,11 г (65,1%).

Схема 47: Синтез соединения 86

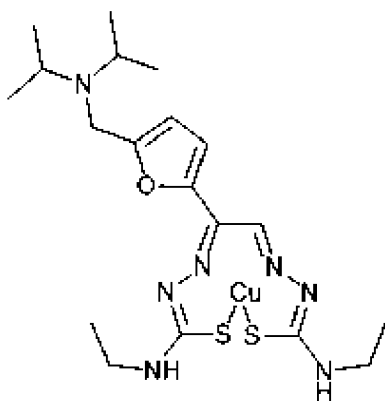


Синтез INT-86 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



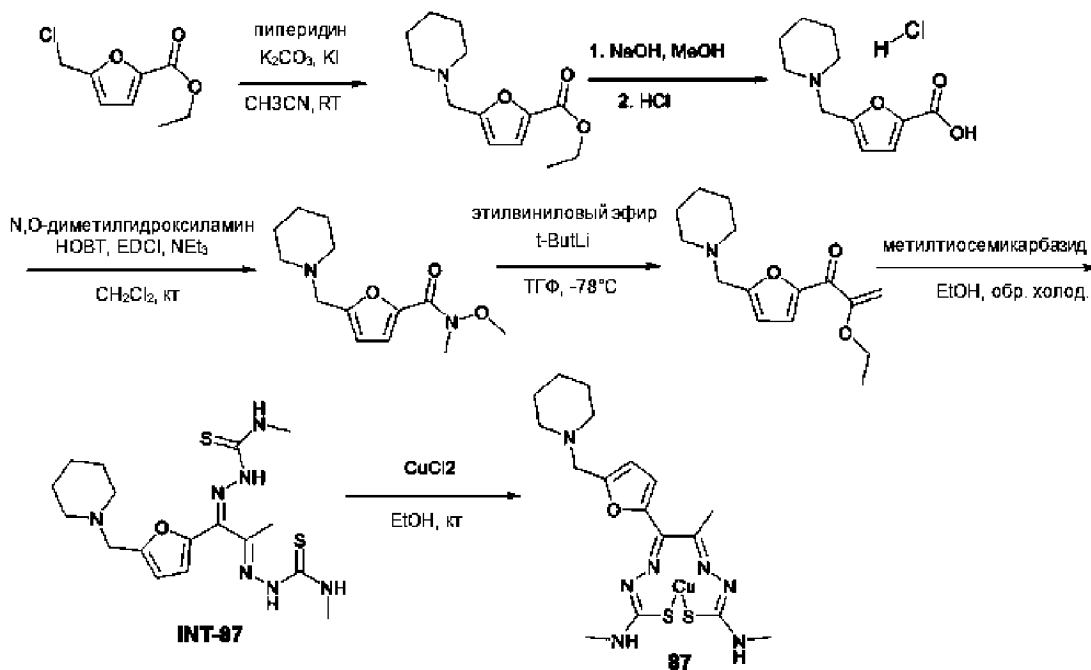
Смесь 1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (1,0 г, 4,5 ммоль), NaBr (0,46 г, 1 экв.) и ДМСО (2,5 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (3 капли) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли этилтиосемикарбазид (1,07 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, растворители выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде (25 мл), нейтрализовали водн. нас. K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 60 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток обрабатывали водой. Образованный осадок фильтровали и промывали EtOH с получением указанного в заголовке продукта. Выход 0,5 г (25,4%). ЖХ-МС 1,18 мин, m/z 440,7 [MН]⁺.

Синтез соединения 86:

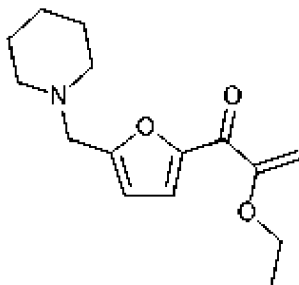


Дигидрат хлорида меди (II) (0,049, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-86 (0,126 г, 0,29 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 0,063 г (43,8%).

Схема 48: Синтез соединения 87

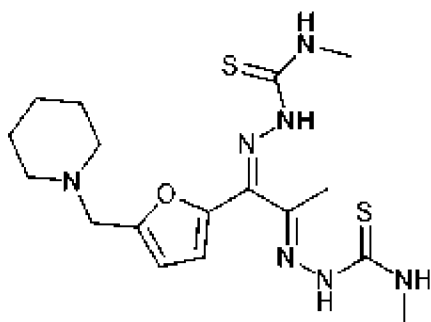


Синтез 2-этокси-1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-она:



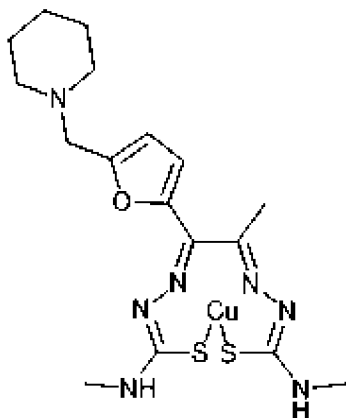
Раствор этилвинилового эфира (3,93 г, 5,2 мл, 5,5 экв.) в сухом THF (100 мл) охлаждали до $-78^\circ C$ и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 31 мл, 5 экв.). Смесь нагревали до $0^\circ C$ в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до $-30^\circ C$. Добавляли раствор N-метокси-N-метил-5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-карбоксамид (2,5 г, 9,9 ммоль, 1 экв.) в THF, а затем реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 2,3 г (88%). ЖХ-МС 1,00 мин, m/z 264,1 $[MH]^+$.

Синтез INT-87 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



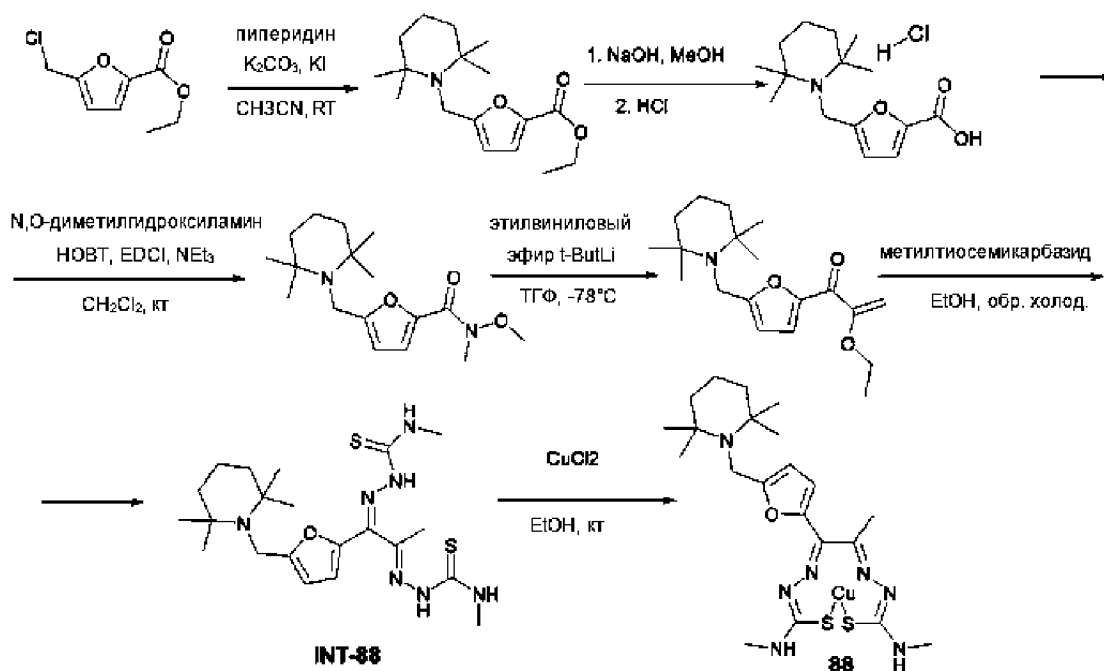
2-этокси-1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он (1,15 г, 4,4 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (10 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,918 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали в течение 4 ч с обратным холодильником, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 1,1 г (61,5%). ЖХ-МС 1,04 мин, m/z 410,4 [MН]⁺.

Синтез соединения 87:

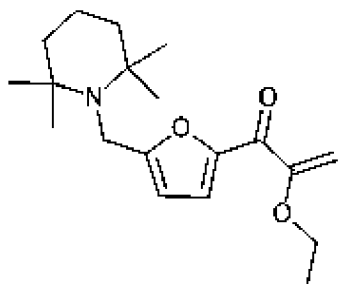


Дигидрат хлорида меди (II) (0,183 г, 1,1 экв.) добавляли к **INT-87** (0,4 г, 9,8 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,16 г (34,8%).

Схема 49: Синтез соединения 88

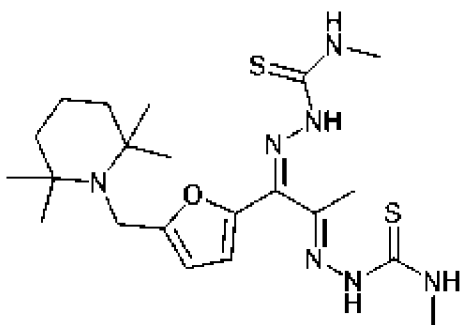


Синтез 2-этокси-1-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-она:



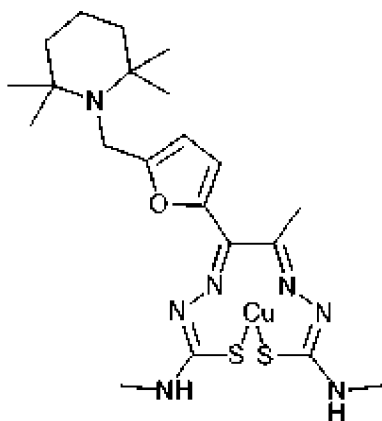
Раствор этилвинилового эфира (3,65 г, 4,85 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (80 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,6 М в пентане, 28 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C . Добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метил-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксамида (2,06 г, 7,7 ммоль) в THF и смесь перемешивали в течение 4 ч при 0°C . За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ (гексан/*EtOAc* 10:1). Смесь выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 2,09 г (97,5%). ЖХ-МС 0,87 мин, m/z 280,7 $[\text{M}]^+$.

Синтез INT-88 ((2*E*,2'*E*)-2,2'-(1-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



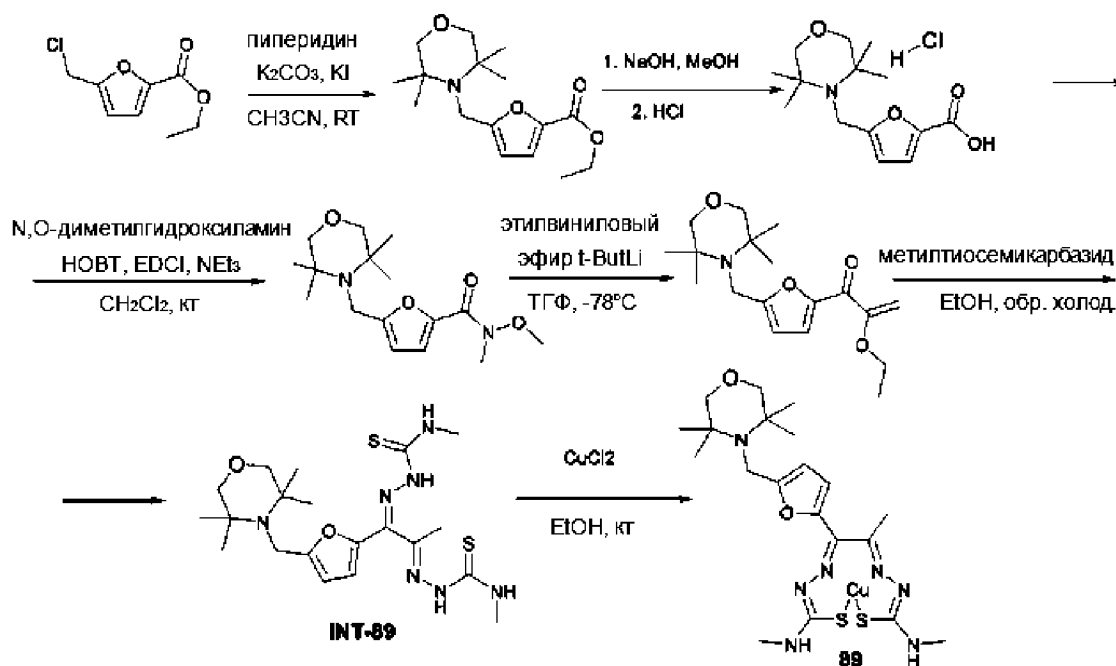
2-этокси-1-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он (1 г, 3,6 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,75 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, раствором карбоната калия, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,56 г (36,7%). ЖХ-МС 1,08 мин, m/z 426,3 [MН]⁺.

Синтез соединения 88:

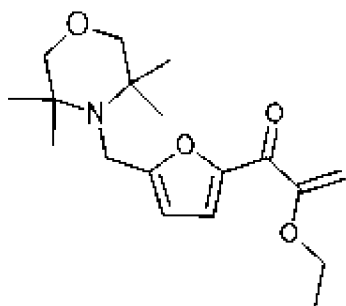


Дигидрат хлорида меди (II) (0,049 г, 1 экв.) добавляли к **INT-88** (0,126 г, 0,3 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,063 г (43,8%).

Схема 50: Синтез соединения 89

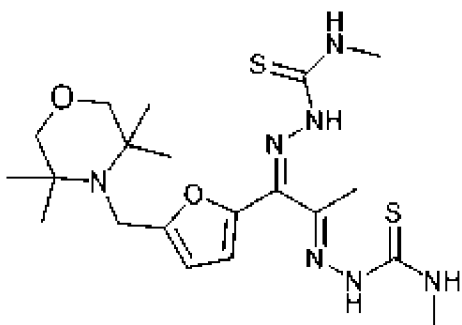


Синтез 2-этокси-1-(5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-она:



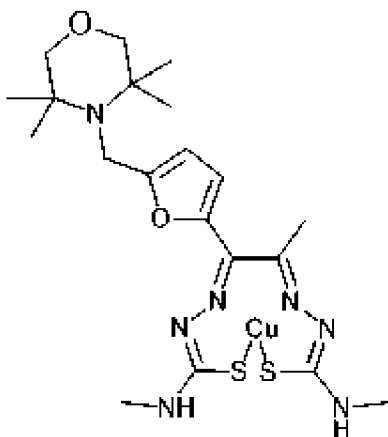
Раствор этилвинилового эфира (1,53 г, 2,03 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (25 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,6 М в пентане, 12 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C . Добавляли раствор N-метокси-N-метил-5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-карбоксамид (2 г, 6,4 ммоль) в THF и смесь перемешивали в течение 4 ч при 0°C . За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ (гексан/EtOAc 10:1). Смесь выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1 г (96,5%). ЖХ-МС 1,05 мин, m/z 322,8 $[\text{MH}]^+$.

Синтез INT-89 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



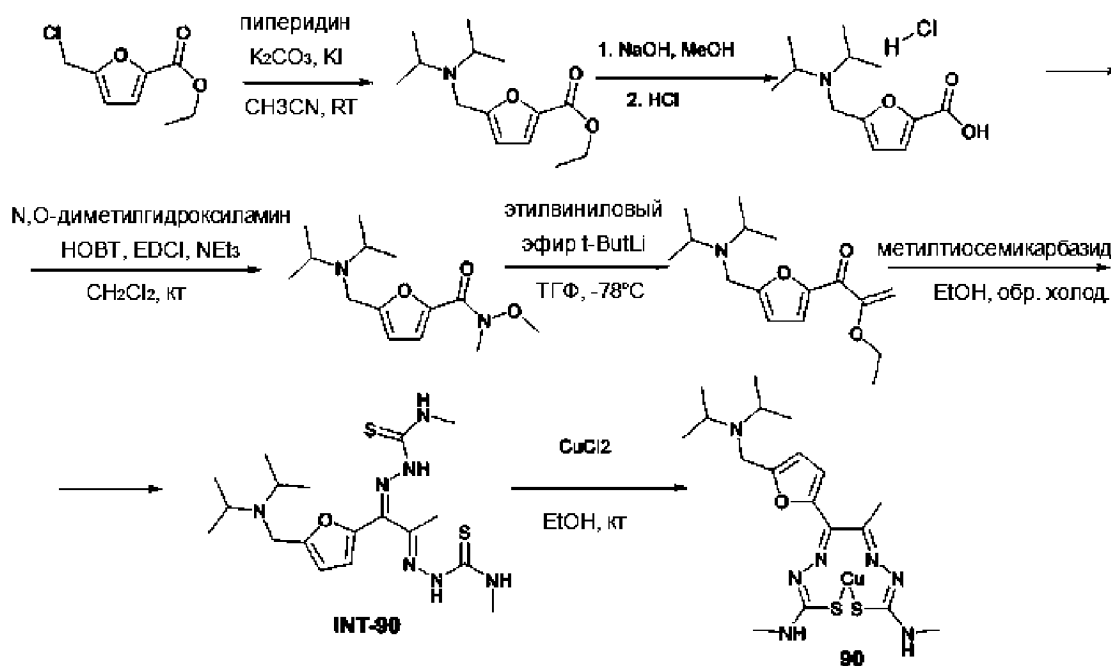
2-этокси-1-(5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он (0,5 г, 1,6 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,33 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, раствором карбоната калия, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,28 г (38,5%). ЖХ-МС 1,09 мин, m/z 468,8 [MН]⁺.

Синтез соединения 89:

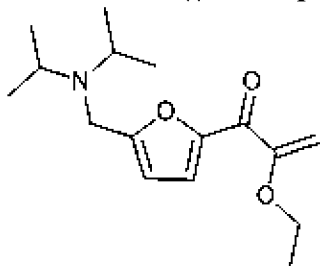


Дигидрат хлорида меди (II) (0,05 г, 1 экв.) добавляли к **INT-89** (0,137 г, 0,3 ммоль 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,135 г (89,7%).

Схема 51: Синтез соединения 90

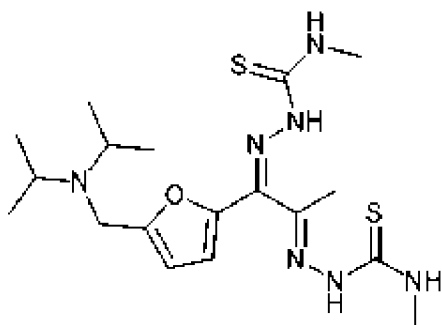


Синтез 1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-она:



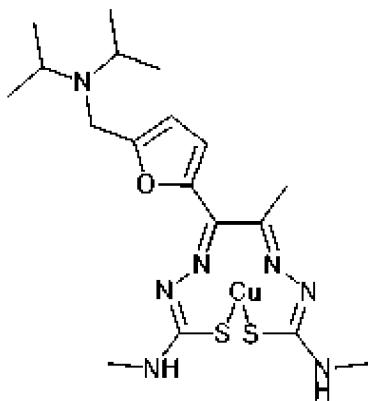
Раствор этилвинилового эфира (1,53 г, 2,03 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (25 мл) охлаждали до $-78^{\circ}C$ и добавляли *трет*-бутиллитий (1,6 М в пентане, 12 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до $0^{\circ}C$ в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до $-30^{\circ}C$. Добавляли раствор 5-((диизопропиламино)метил)-N-метокси-N-метилфуран-2-карбоксамид (2 г, 6,4 ммоль) в THF и смесь перемешивали в течение 4 ч при $0^{\circ}C$. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ (гексан/EtOAc 10:1). Смесь выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1 г (96,5%). ЖХ-МС 1,05 мин, m/z 322,8 $[M]^+$.

Синтез INT-90 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



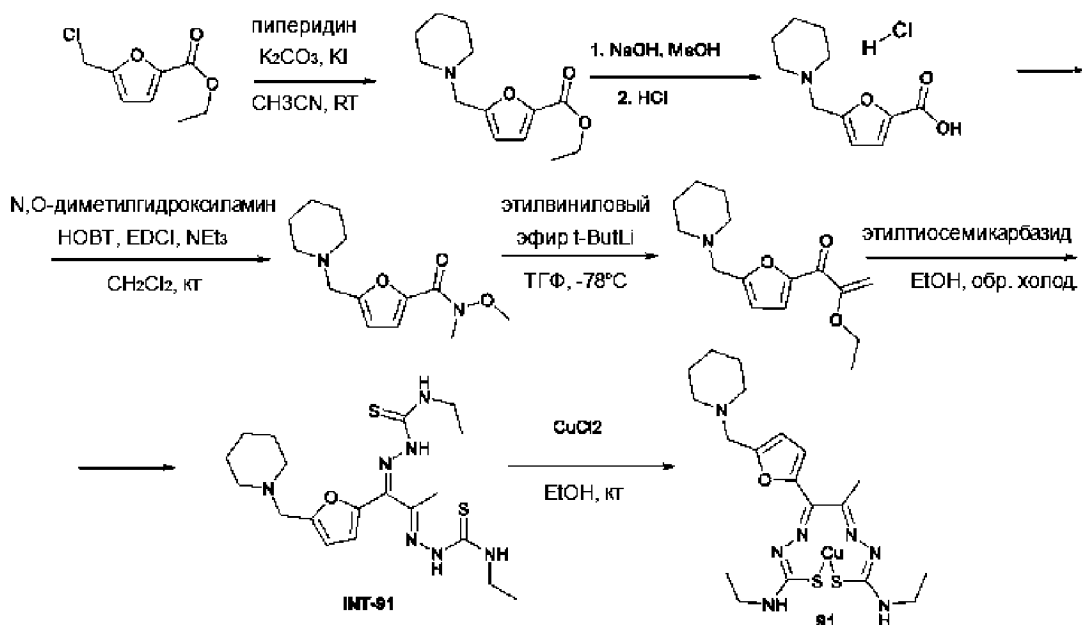
1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-он (1 г, 3,6 ммоль) растворяли в EtOH (25 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,37 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, раствором карбоната калия, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,56 г (36,7%). ЖХ-МС 1,1 мин, m/z 426,4 [MH]⁺.

Синтез соединения 90:

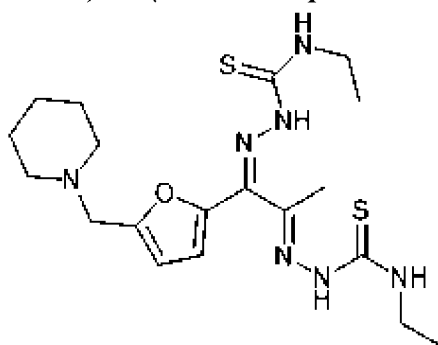


Дигидрат хлорида меди (II) (0,04 г, 1 экв.) добавляли к **INT-90** (0,1 г, 2,4 ммоль 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом и диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,025 г (21,7%)

Схема 52: Синтез соединения 91

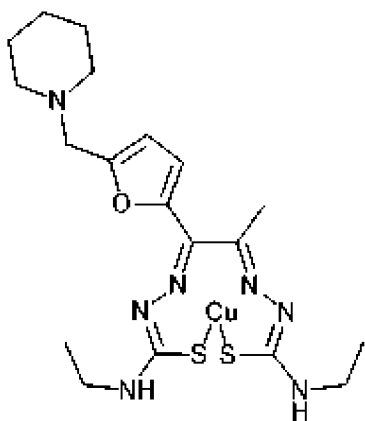


Синтез INT-91 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



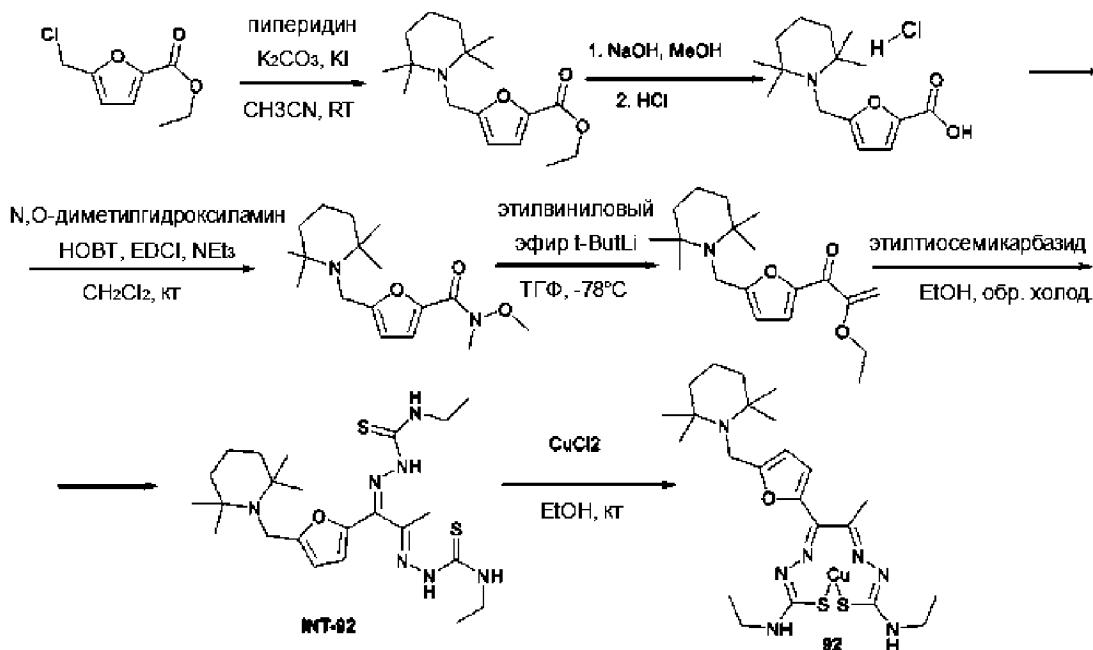
2-этоксигидрокси-1-(5-(пиперидин-1-илметил)фуран-2-ил)пропан-2-ен-1-он (1,15 г, 4,4 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (10 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,04 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,5 г (26,1%). ЖХ-МС 1,27 мин, m/z 438,5 [MH]⁺.

Синтез соединения 91:

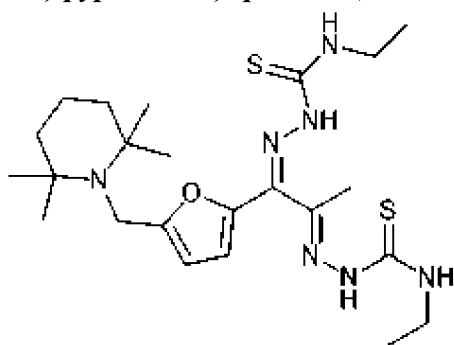


Дигидрат хлорида меди (II) (0,214 г, 1,1 экв.) добавляли к **INT-91** (0,5 г, 11,4 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,51 г (89,9%).

Схема 53: Синтез соединения 92



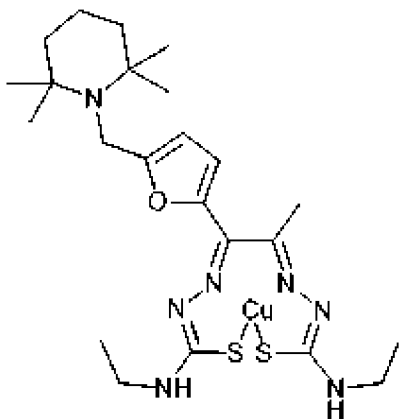
Синтез INT-92 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-

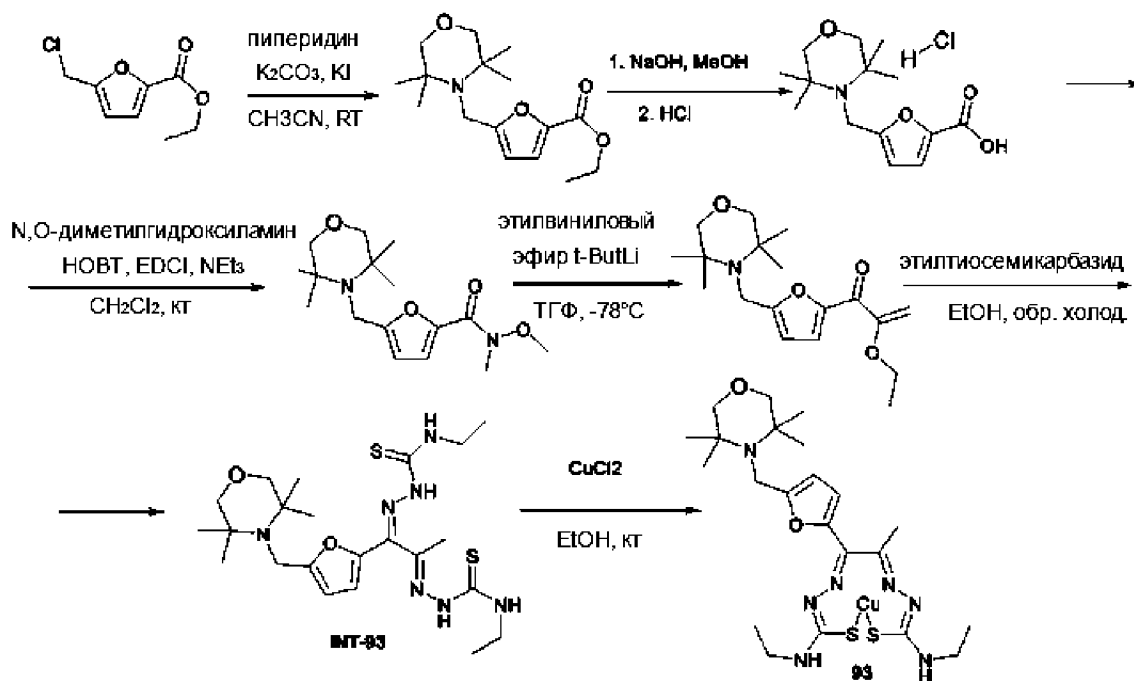
он (1 г, 3,1 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,75 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, раствором карбоната калия, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,80 г (51,9%). ЖХ-МС 1,19 мин, m/z 494,7 [МН]⁺.

Синтез соединения 92:

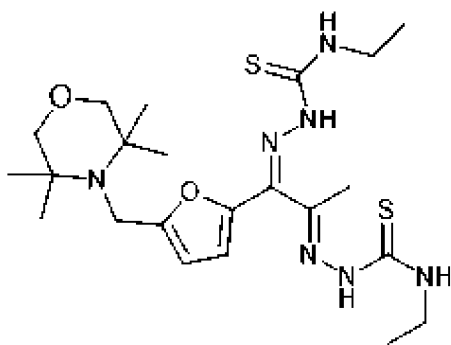


Дигидрат хлорида меди (II) (0,24 г, 1 экв.) добавляли к INT-92 (0,083 г, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,23 г (85,2%)

Схема 54: Синтез соединения 93

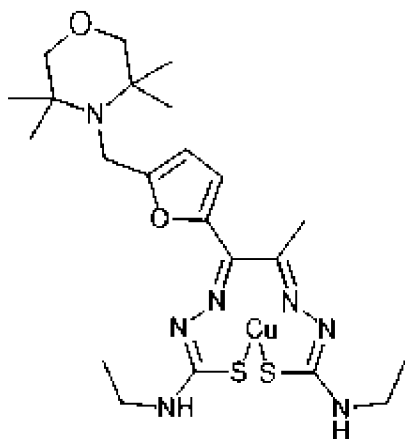


Синтез INT-92 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



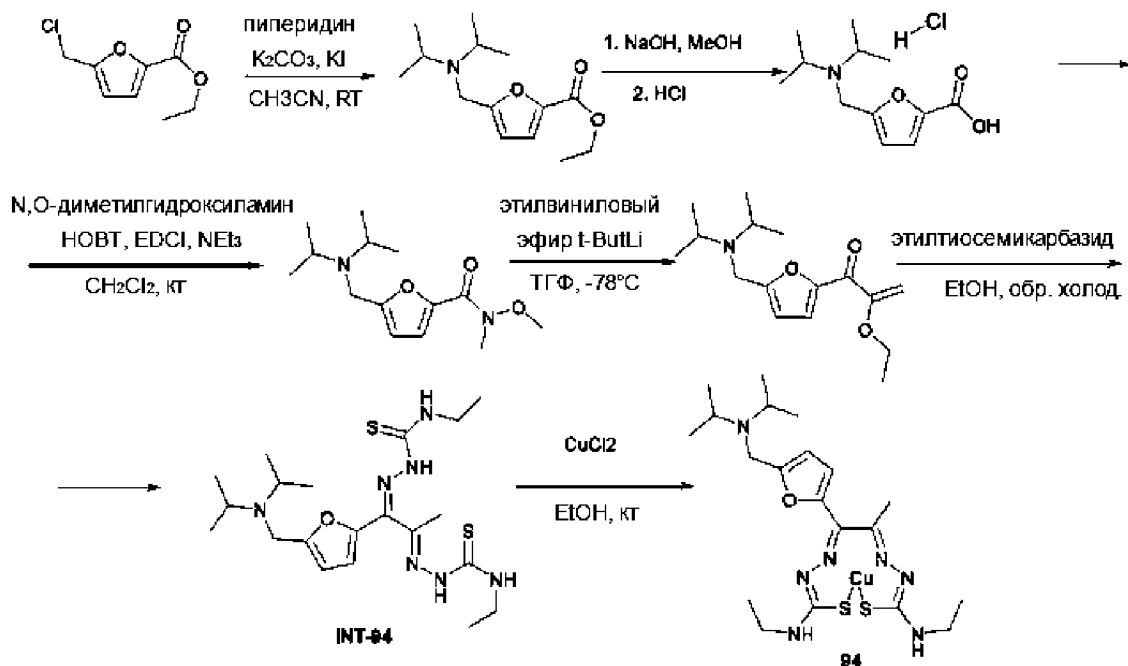
2-этокси-1-(5-((3,3,5,5-тетраметилморфолино)метил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он (0,5 г, 1,6 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,37 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, раствором карбоната калия, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,24 г (31,1%). ЖХ-МС 1,26 мин, m/z 496,6 [МН]⁺.

Синтез соединения 93

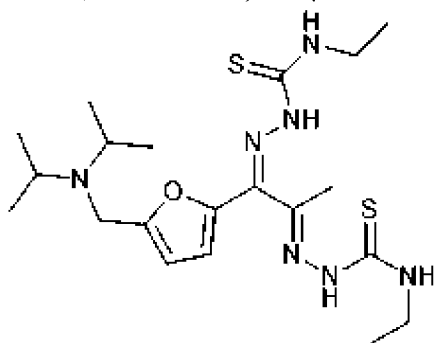


Дигидрат хлорида меди (II) (0,04 г, 1 экв.) добавляли к **INT-93** (0,130 г, 0,3 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,14 г (98,7%).

Схема 55: Синтез соединения 94

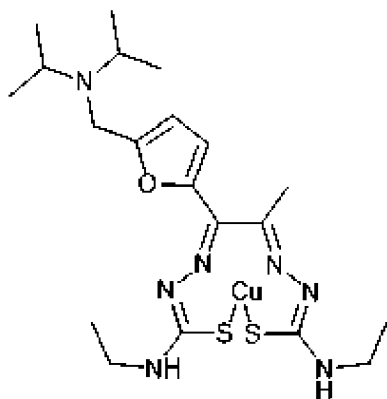


Синтез INT-94 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



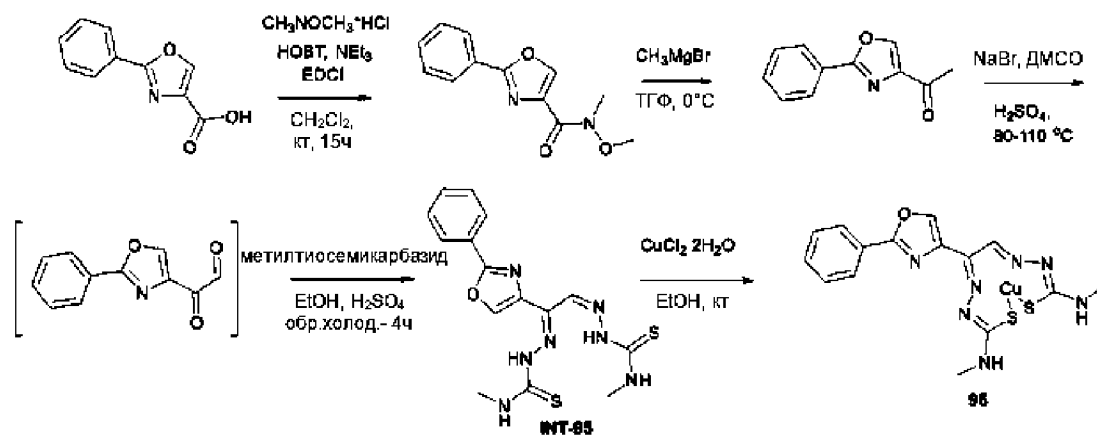
1-(5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-он (1 г, 3,6 ммоль) растворяли в EtOH (25 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,85 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, раствором карбоната калия, водой, Et_2O и сушили. Выход 0,8 г (49,3%). ЖХ-МС 1,23 мин, m/z 454,5 [MН]⁺.

Синтез соединения 94:

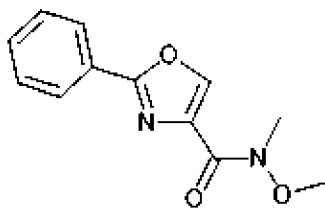


Дигидрат хлорида меди (II) (0,05 г, 1 экв.) добавляли к **INT-94** (0,126 г, 0,3 ммоль 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,063 г (43,8%).

Схема 56: Синтез соединения 95

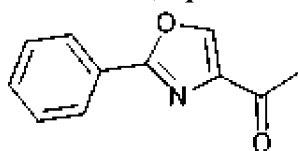


Синтез N-метокси-N-метил-2-фенилоксазол-4-карбоксамид:



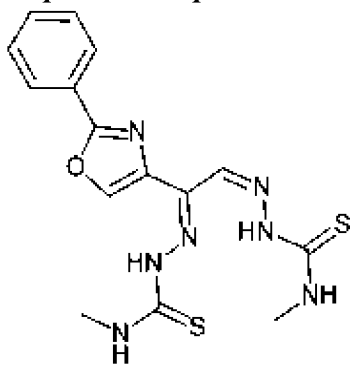
К перемешанной смеси 2-фенилоксазол-4-карбоновой кислоты (3,8 г, 20 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (2,35 г, 1,2 экв.), HOBT (3,69 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (6,02 г, 8,9 мл, 3 экв.) в DCM (150 мл) при 5°C добавляли EDCI (4,62 г, 1,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 2,46 г (52,7%). ЖХ-МС 1,2 мин, m/z 233,1 [МН]⁺.

Синтез 1-(2-фенилоксазол-4-ил)этан-1-она:



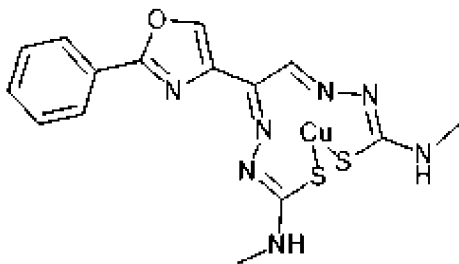
Раствор N-метокси-N-метил-2-фенилоксазол-4-карбоксамид (1,49 г, 6,4 ммоль) в THF (40 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (1,4 М в THF, 14 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Соединение **5** использовали на следующей стадии без очистки. Выход 0,8 г (66,6%). ЖХ-МС 1,44 мин, m/z 188,4 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 8,31-8,10 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,57-7,42 (м, 3H), 2,68 (с, 3H).

Синтез INT-95 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(2-фенилоксазол-4-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



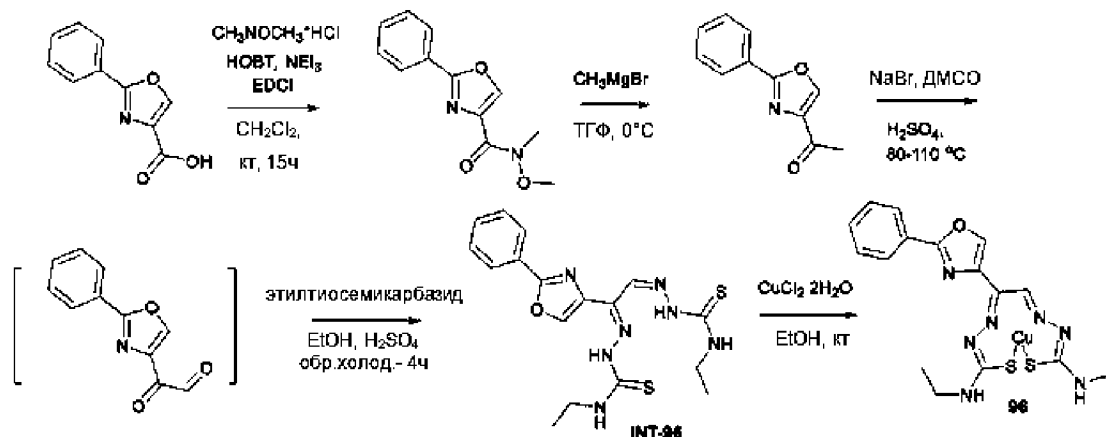
Трехгорлую колбу заполняли SeO_2 (0,26 г, 1,1 экв.), 1,4-диоксаном (7 мл) и водой (0,2 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO_2 . Добавляли 1-(2-фенилоксазол-4-ил)этан-1-он (0,4 г, 2,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником всю ночь. Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат выпаривали досуха и растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли метилтиосемикарбазид (0,45 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,13 г (16,2%). ЖХ-МС 1,37 мин, m/z 376,5 $[\text{M}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ (м. д.): 11,67 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,89 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,56-7,32 (м, 5H), 6,88 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,00 (т, $J=16,0$ Гц, 3H), 2,70 (д, $J=4,6$ Гц, 3H).

Синтез соединения 95:

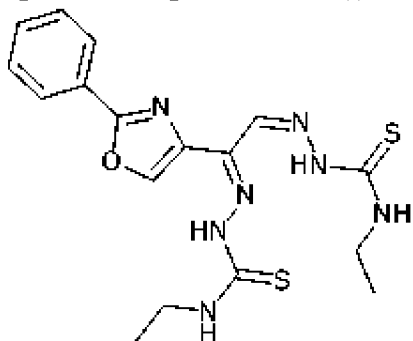


Дигидрат хлорида меди (II) (0,06 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-95 (0,13 г, 0,34 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,065 г (43%).

Схема 57: Синтез соединения 96

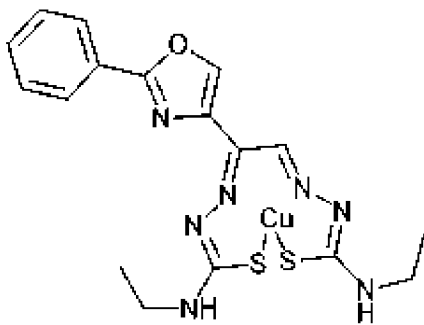


Синтез INT-96 ((2Z,2'E)-2,2'-(1-(2-фенилоксазол-4-ил)этан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид))



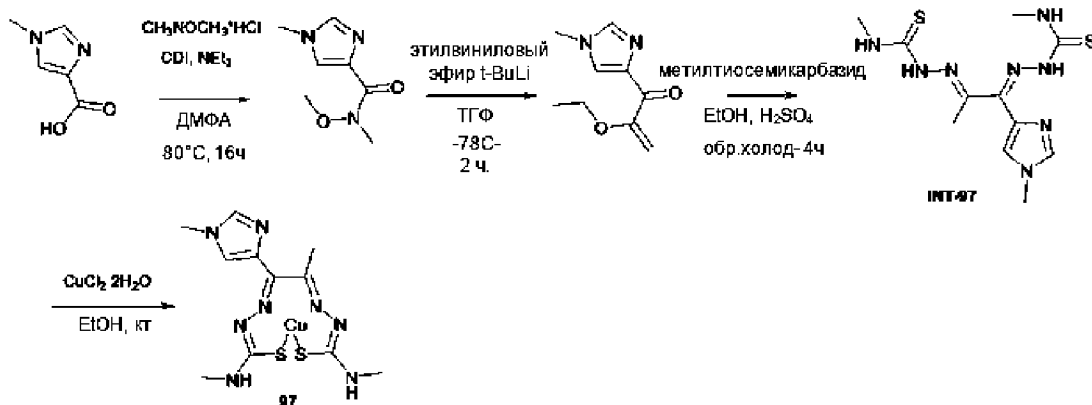
Трехгорлую колбу заполняли SeO_2 (0,55 г, 1,2 экв.), 1,4-диоксаном (14 мл) и водой (0,4 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO_2 . Добавляли 1-(2-фенилоксазол-4-ил)этан-1-он (0,78 г, 4,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником всю ночь. Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат выпаривали досуха и растворяли в EtOH (40 мл). Добавляли этилтиосемикарбазид (0,99 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,19 г (11,3%). ЖХ-МС 1,51 мин, m/z 404,6 $[\text{M}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ (м. д.): 11,65 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,93 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,60-7,30 (м, 5H), 6,87 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,67-3,53 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 2H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,88 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Синтез соединения 96:

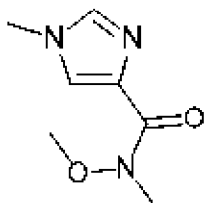


Дигидрат хлорида меди (II) (0,077 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-96 (0,18 г, 0,45 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,11 г (52,2%).

Схема 58: Синтез соединения 97

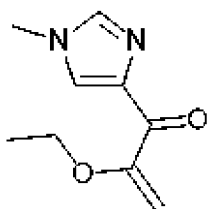


Синтез N-метокси-N,1-диметил-1H-имидазол-4-карбоксамида:



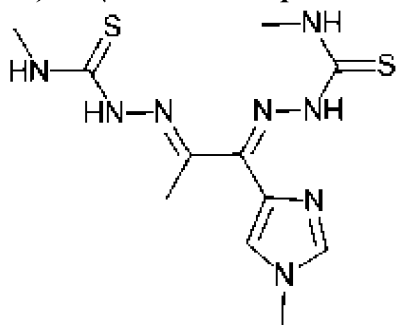
Смесь 1-метил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (2,7 г, 22 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (4,21 г, 1,2 экв.) в DMF (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Затем добавляли N, O-диметилгидроксиламин (2,11 г, 1 экв.) и триэтиламин (2,41 г, 3,3 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем летучие вещества выпаривали в вакууме и остаток разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от DCM 100% до DCM/MeOH 98:2 объем/объем). Выход 1,24 г (33,9%). ЖХ-МС 0,64 мин, m/z 170,3 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 7,51 (д, J=20,8 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,73 (т, J=12,7 Гц, 6H), 3,46 (д, J=11,0 Гц, 3H).

Синтез 2-этокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)проп-2-ен-1-она:



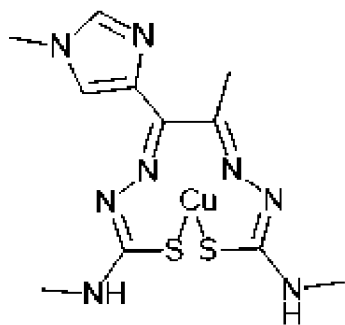
Раствор этилвинилового эфира (3,4 г, 4,5 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (100 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *tert*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 24 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор *N*-метокси-*N*,1-диметил-1H-имидазол-4-карбоксамид (1,2 г, 7 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1 г (78,2%). ЖХ-МС 0,76 мин, m/z 181,1 $[\text{MH}]^+$.

Синтез INT-97 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (0,5 г, 2,7 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,58 г, 2 экв.) и 2 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,17 г (18,8%). ЖХ-МС 1,11 мин, m/z 327,4 $[\text{MH}]^+$.

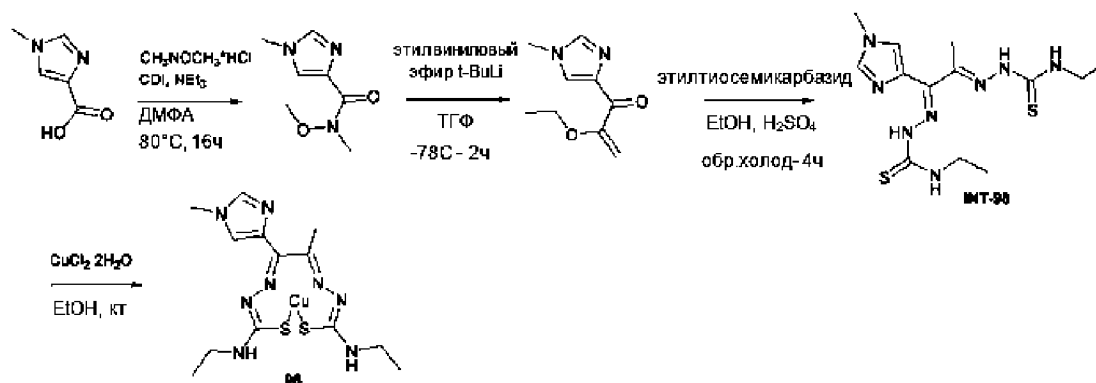
Синтез соединения 97:



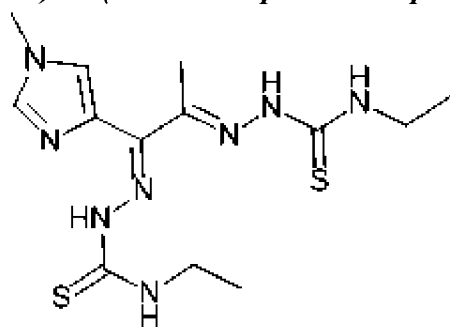
Дигидрат хлорида меди (II) (0,1 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-97 (0,17 г, 0,52 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали

фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,043 г (21,3%).

Схема 59: Синтез соединения 98

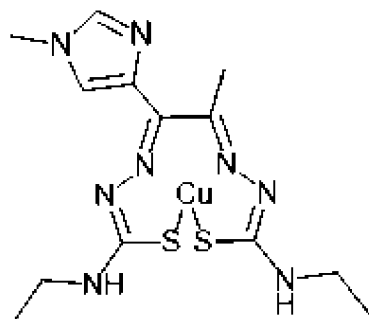


Синтез INT-98 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



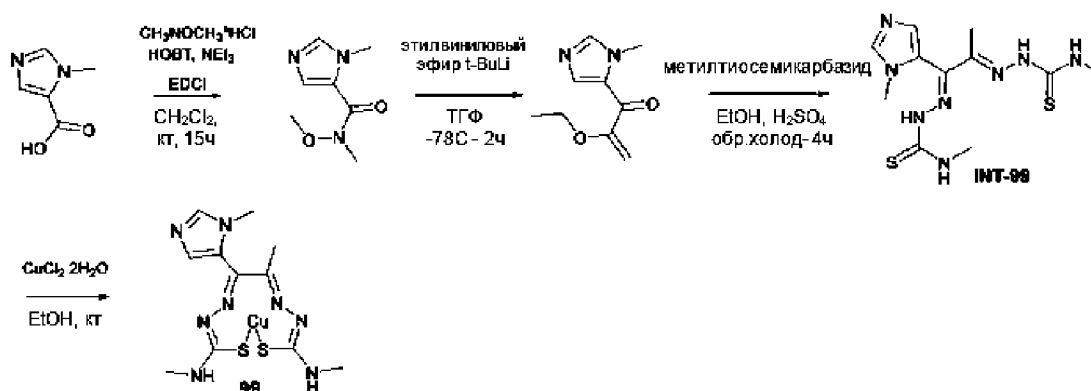
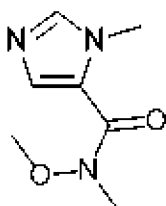
2-этоксипропан-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (0,5 г, 2,7 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли этилтиоосемикарбазид (0,66 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,134 г (13,6%). ЖХ-МС 1,32 мин, m/z 355,6 [MН]⁺.

Синтез соединения 98:

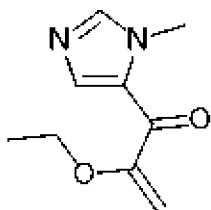


Дигидрат хлорида меди (II) (0,065 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-98 (0,115 г, 0,32 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,072 г (53,4%).

Схема 60: Синтез соединения 99

Синтез *N*-метокси-*N*,1-диметил-1*H*-имидазол-5-карбоксамиды:

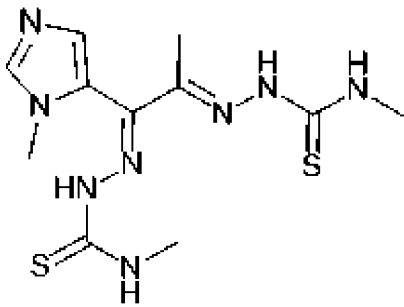
К перемешанной смеси 1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоновой кислоты (1,07 г, 8,4 ммоль), *N*, *O*-диметилгидроксиламина (0,99 г, 1,2 экв.), HOBT (1,56 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (2,2 мл, 1,6 г, 2 экв.) в DCM (50 мл) при 5°C добавляли EDCI (1,85 г, 1,2 экв.) и реакцию перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент от 100% DCM до DCM/MeOH 99:1). Выход 0,6 г (41,8%). ЖХ-МС 0,38 мин, *m/z* 169,9 [M]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,75 (с, 1H), 7,55 (д, *J*=19,3 Гц, 1H), 3,96-3,89 (м, 3H), 3,78-3,64 (м, 3H), 3,38-3,28 (м, 3H).

Синтез 2-этокси-1-(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)проп-2-ен-1-она:

Раствор этилвинилового эфира (1,57 г, 2,1 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (20 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *tert*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 12 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли раствор *N*-метокси-*N*,1-диметил-1*H*-имидазол-5-карбоксамиды (0,56 г, 7 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной

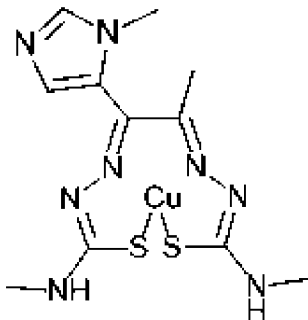
очистки. Выход 0,5 г (83,8%). ЖХ-МС 0,91 мин, m/z 180,9 $[M]^+$.

Синтез INT-99 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



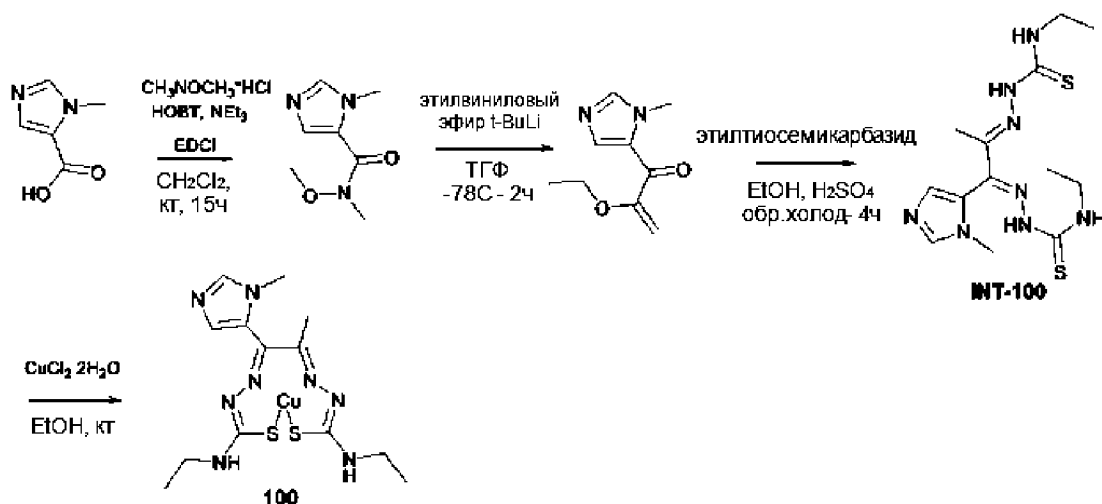
2-этокси-1-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (0,25 г, 1,4 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,29 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,073 г (16,1%). ЖХ-МС 0,91 мин, m/z 327,1 $[M]^+$.

Синтез соединения 99:

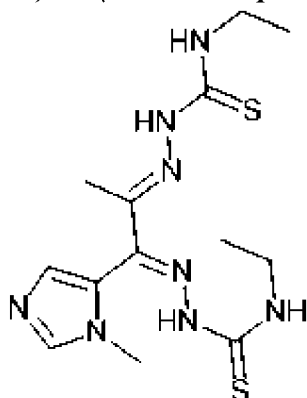


Дигидрат хлорида меди (II) (0,038 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-99 (0,073 г, 0,22 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,07 г (80,5%).

Схема 61: Синтез соединения 100

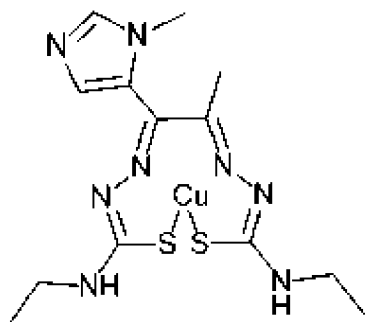


Синтез INT-100 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (0,25 г, 1,4 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,33 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,13 г (26,4%). ЖХ-МС 1,04 мин, m/z 355,5 $[\text{MH}]^+$.

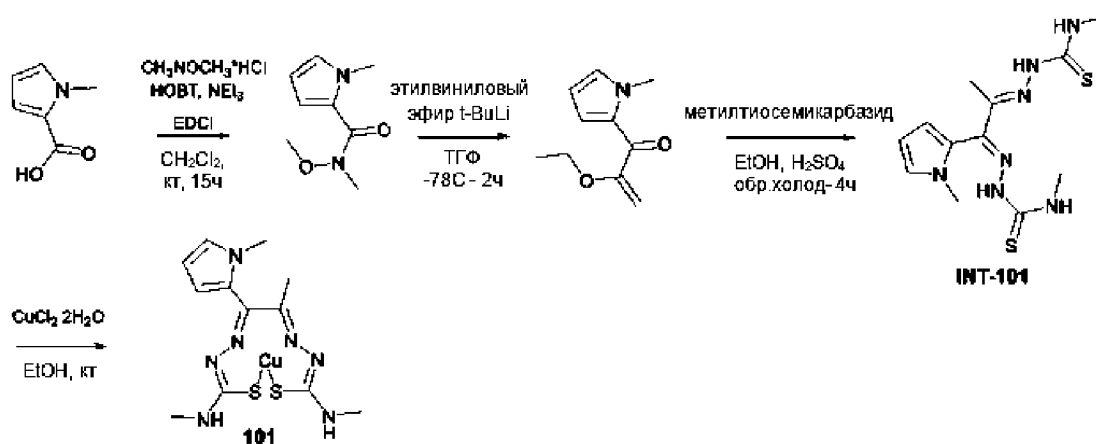
Синтез соединения 100:



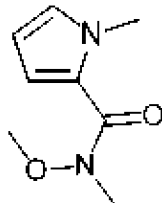
Дигидрат хлорида меди (II) (0,062 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-100 (0,13 г, 0,36 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т.

Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,073 г (47,8%).

Схема 62: Синтез соединения 101

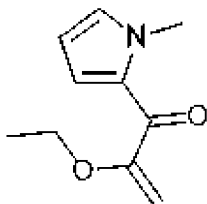


Синтез N-метокси-N,1-диметил-1H-пиррол-2-карбоксамида:



К перемешанной смеси 1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (5,4 г, 43,1 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (5,05 г, 1,2 экв.), HOBT (7,93 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (12 мл, 8,7 г, 2 экв.) в DCM (200 мл) при 5°C добавляли EDCI (9,93 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 6,5 г (80,5%). ЖХ-МС 0,38 мин, m/z 169,9 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 6,93 (дд, $J=4,0, 1,7$ Гц, 1H), 6,86-6,60 (м, 1H), 6,13 (дд, $J=4,0, 2,6$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,34 (с, 3H).

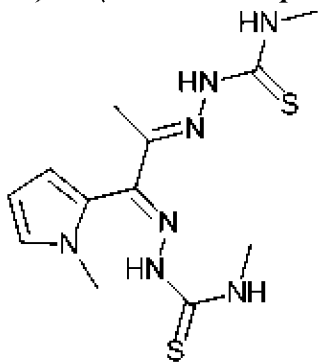
Синтез 2-этокси-1-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (4,53 г, 6 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (80 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 33 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор N-метокси-N,1-диметил-1H-пиррол-2-карбоксамида (1,6 г, 9,5 ммоль) в THF (25 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в

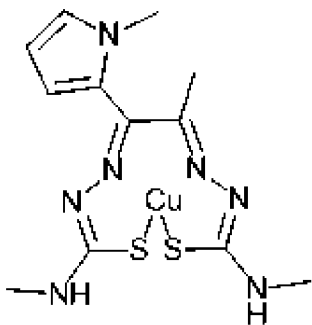
течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,64 г (96,2%).

Синтез INT-101 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



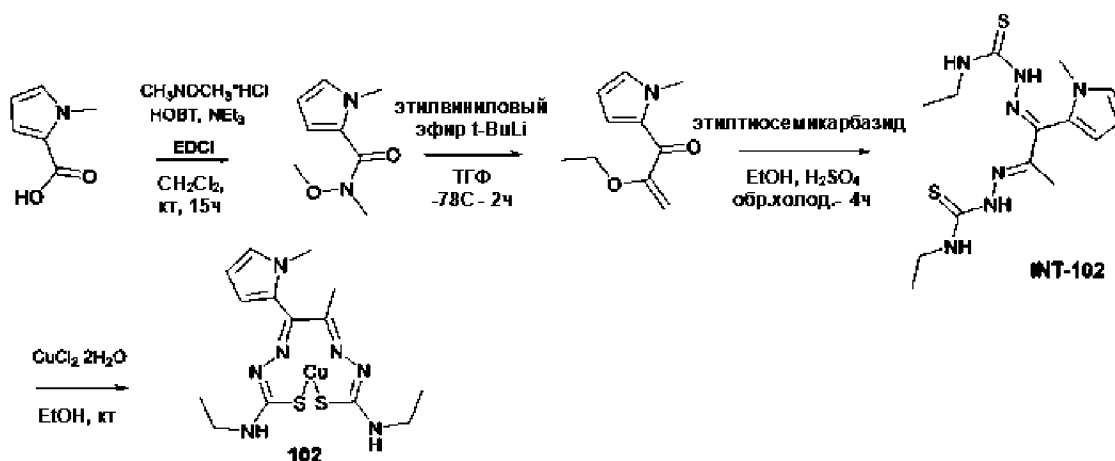
2-этокси-1-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-он (0,82 г, 4,6 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,96 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. нас. NaHCO_3 , водой, сушили с безв. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент $\text{CCl}_4/\text{EtOAc}$ 7:3). Выход 0,22 г (14,5%). ЖХ-МС 1,34 мин, m/z 326,5 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 101:

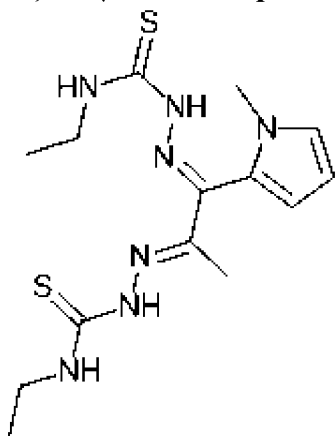


Дигидрат хлорида меди (II) (0,12 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-101 (0,22 г, 0,66 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,22 г (84,1%).

Схема 63: Синтез соединения 102

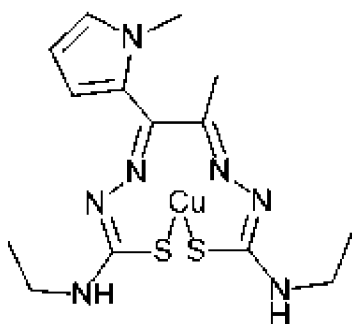


Синтез INT-102 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-он (0,82 г, 4,6 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,1 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. нас. NaHCO₃, водой, сушили с безв. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент CCl₄/EtOAc 7:3). Выход 0,13 г (8,03%). ЖХ-МС 1,56 мин, m/z 354,3 [M]⁺.

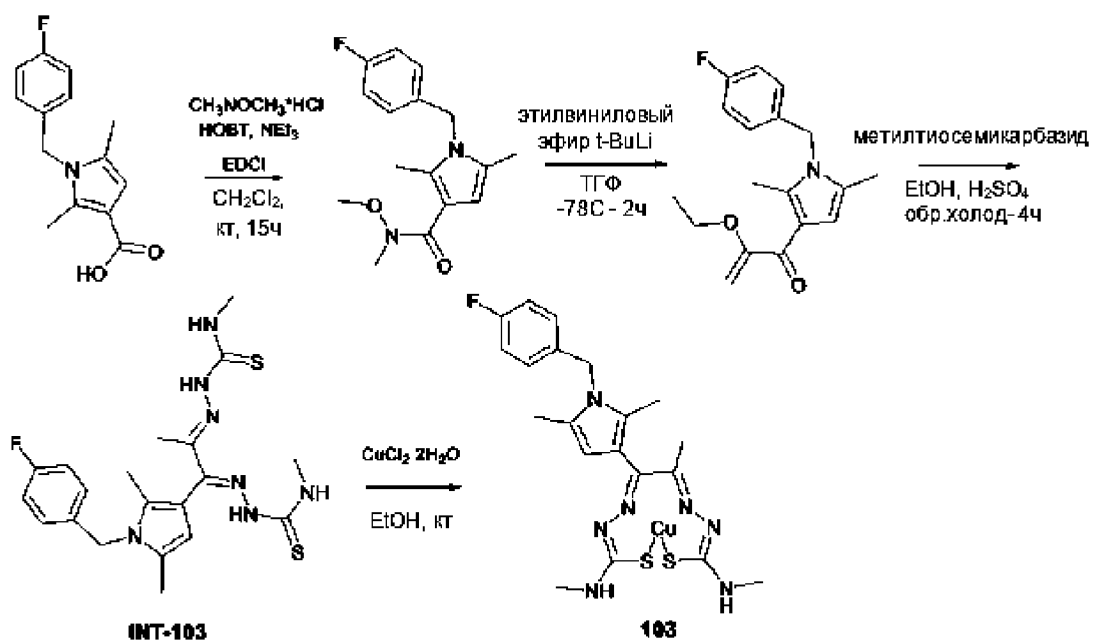
Синтез соединения 102:



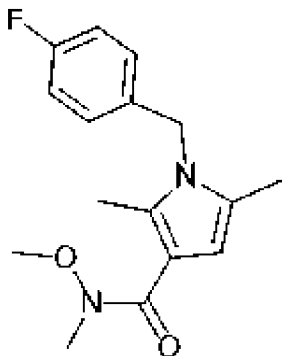
Дигидрат хлорида меди (II) (0,06 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору

INT-102 (0,13 г, 0,37 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка; осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,13 г (91%).

Схема 64: Синтез соединения 103



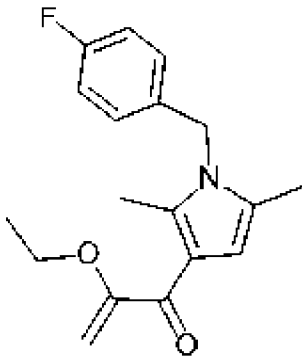
Синтез 1-(4-фторбензил)-N-метокси-N,2,5-триметил-1H-пиррол-3-карбоамида:



К перемешанной смеси 1-(4-фторбензил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (5,1 г, 20,6 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (2,41 г, 1,2 экв.), HOBT (3,8 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (5,7 мл, 6,3 г, 2 экв.) в DCM (200 мл) при 5°C добавляли EDCI (4,74 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь затем перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан/EtOAc 2:1). Выход 2,8 г (46,8%). ЖХ-МС 1,51 мин, m/z 291,3 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 6,99 (д, J=6,3 Гц, 2H), 6,87 (с, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,80-3,61 (м, 3H), 3,46-3,13 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

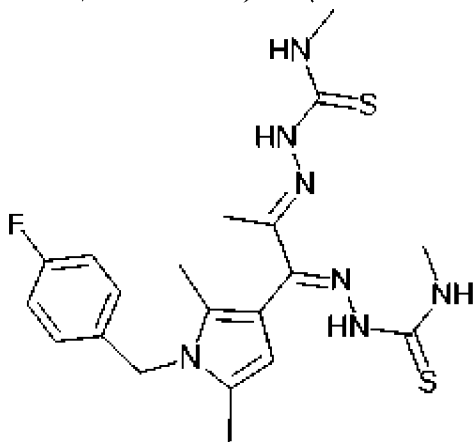
Синтез 2-этокси-1-(1-(4-фторбензил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)проп-2-ен-

1-она:



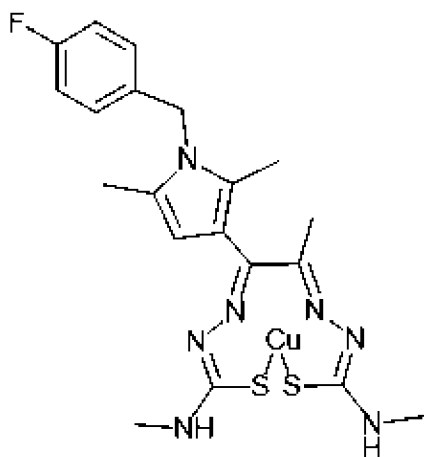
Раствор этилвинилового эфира (1,97 г, 2,61 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (50 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 14 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор 1-(4-фторбензил)-*N*-метокси-*N*,2,5-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (1,2 г, 4,1 ммоль) в THF (25 мл) и перемешивание продолжали в течение 4 ч при 0°C . Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,2 г (96,3%). ЖХ-МС 1,70 мин, m/z 302,3 $[\text{MH}]^+$.

Синтез INT-103 ((2*E*,2'*E*)-2,2'-(1-(1-(4-фторбензил)-2,5-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



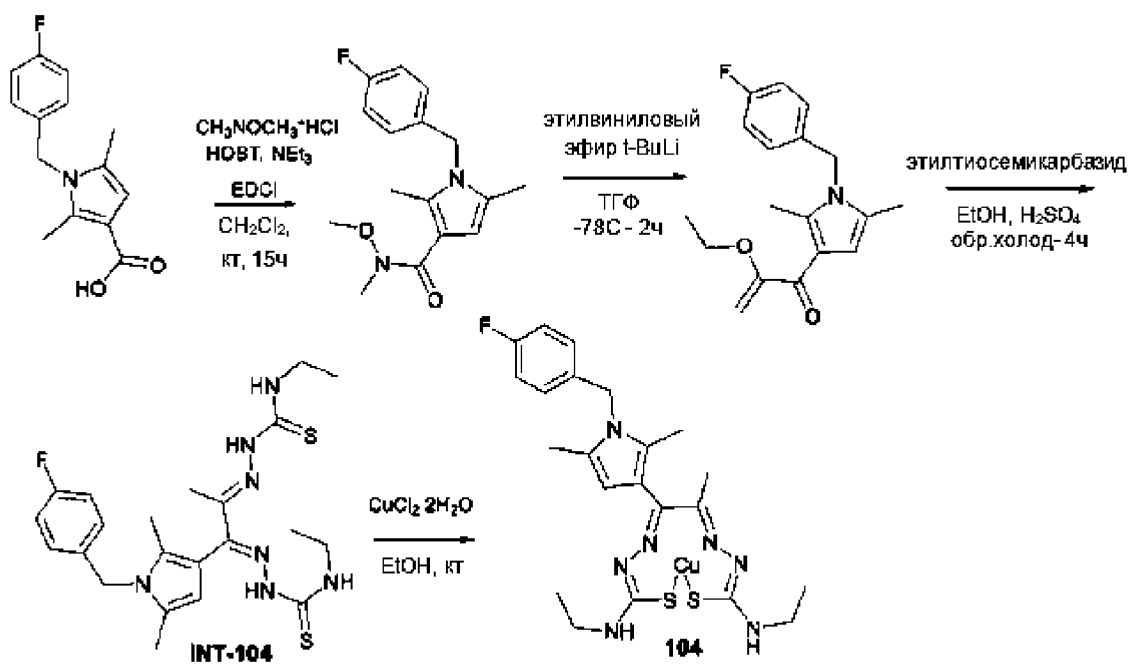
2-этокси-1-(1-(4-фторбензил)-2,5-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-он (0,6 г, 2 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,42 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH , водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,32 г (35,9%). ЖХ-МС 1,68 мин, m/z 448,1 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ (м. д.): 10,58 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,62 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,07-6,83 (м, 2H), 5,86 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,03 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,86 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

Синтез соединения 103:

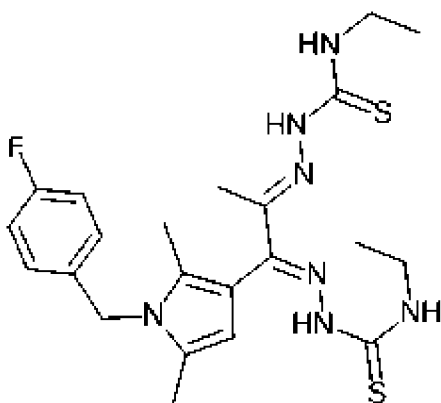


Дигидрат хлорида меди (II) (0,12 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору **INT-103** (0,32 г, 0,7 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,31 г (86,5%).

Схема 65: Синтез соединения 104

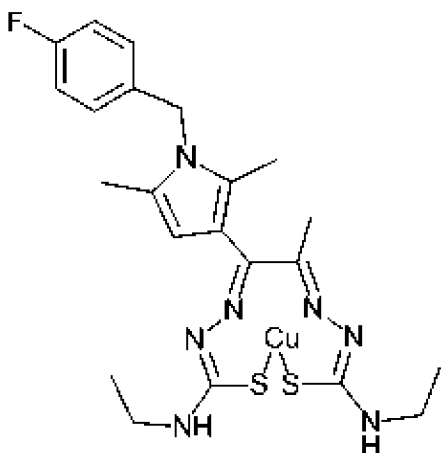


Синтез INT-104 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-(4-фторбензил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



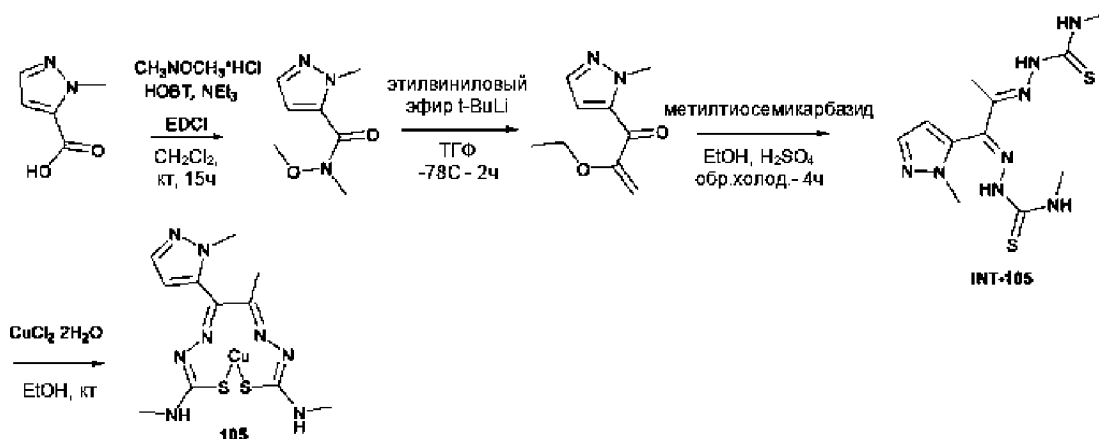
2-этокси-1-(1-(4-фторбензил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-он (0,6 г, 2 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,47 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,24 г (25,3%). ЖХ-МС 1,83 мин, m/z 476,5 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.) : 10,58-10,25 (м, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,67 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,07-6,87 (м, 2H), 5,87 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,67-3,54 (м, 2H), 3,40 (дд, J=13,5, 7,0 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (д, J=20,2 Гц, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Синтез соединения 104:

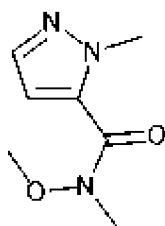


Дигидрат хлорида меди (II) (0,085 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-104 (0,24 г, 0,5 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,12 г (43%).

Схема 66: Синтез соединения 105

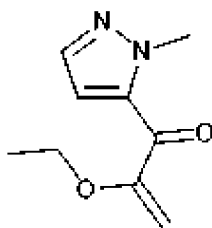


Синтез *N*-метокси-*N*,1-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



К перемешанной смеси 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (4,87 г, 38,6 ммоль), *N*, *O*-диметилгидроксиламина (4,52 г, 1,2 экв.), *HOBT* (6,26 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (13,6 мл, 9,88 г, 2,5 экв.) в *DCM* (200 мл) при 5°C добавляли *EDCI* (8,88 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь затем перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 6,45 г (98,7%). ЖХ-МС 0,86 мин, m/z 170,4 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 7,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,67 (д, $J=11,4$ Гц, 3H), 3,35 (с, 3H).

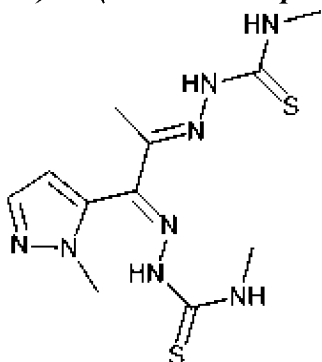
Синтез 2-этокси-1-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)проп-2-ен-1-она



Раствор этилвинилового эфира (2,25 г, 3 мл, 3,3 экв.) в сухом *THF* (100 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 17,5 мл, 3 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор *N*-метокси-*N*,1-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (1,6 г, 9,5 ммоль) в *THF* (25 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители

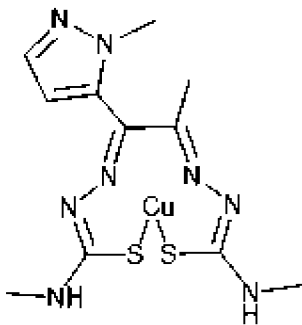
выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,7 г (99%). ЖХ-МС 1,29 мин, m/z 181,1 [МН]⁺.

Синтез INT-105 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



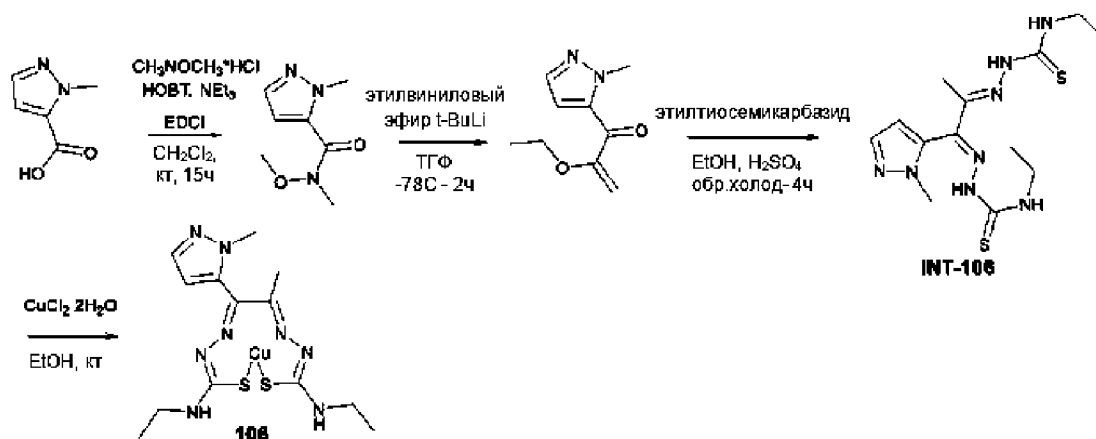
2-этокси-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)проп-2-ен-1-он (1,7 г, 9,5 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (2 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 1,81 г (58,6%). ЖХ-МС 1,17 мин, m/z 327,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.) : 10,70 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,75 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,41 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,02 (т, J=11,5 Гц, 3H), 2,89 (т, J=4,7 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H).

Синтез соединения 105:

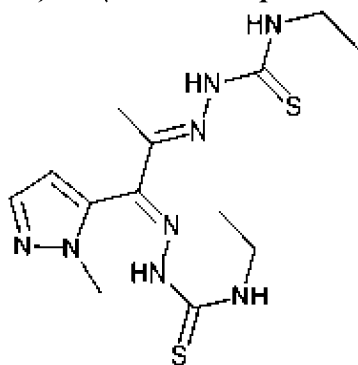


Дигидрат хлорида меди (II) (0,19г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-105 (0,36 г, 1,1 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,38 г (87%).

Схема 67: Синтез соединения 106

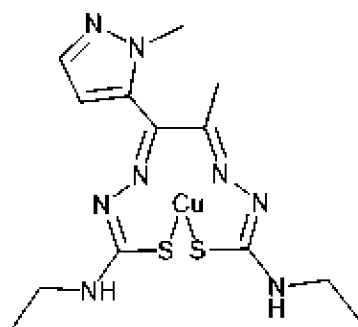


Синтез INT-106 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)проп-2-ен-1-он (2,3 г, 12,9 ммоль) растворяли в EtOH (75 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (2 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 1,81 г (58,6%). ЖХ-МС 1,34 мин, m/z 355,4 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.): 10,82 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,82-7,43 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,58-6,13 (м, 1H), 3,74-3,53 (м, 5H), 3,45-3,27 (м, 2H), 2,44-2,03 (м, 3H), 1,34-1,05 (м, 3H), 1,07-0,78 (м, 3H).

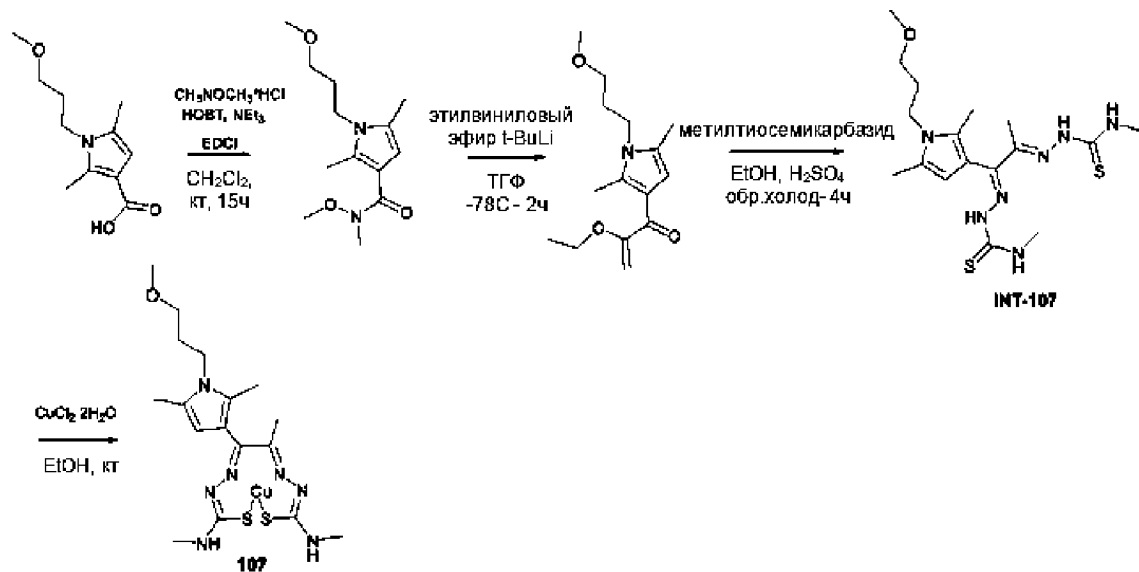
Синтез соединения 106:



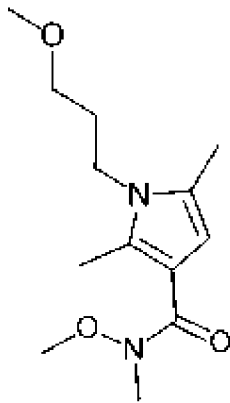
Дигидрат хлорида меди (II) (0,11 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-106 (0,22 г, 0,6 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т.

Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,12 г (44,9%).

Схема 68: Синтез соединения 107

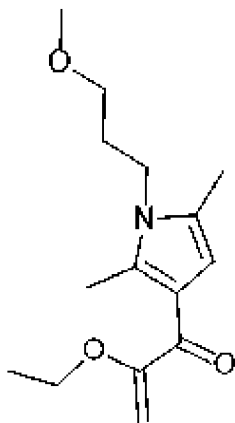


Синтез *N*-метокси-1-(3-метоксипропил)-*N*,2,5-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоамида:



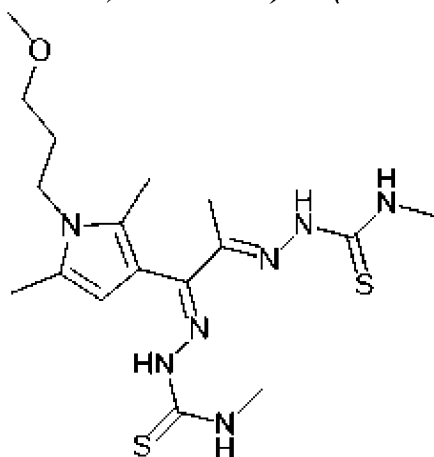
К перемешанной смеси 1-(3-метоксипропил)-2,5-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты (5 г, 23,7 ммоль), *N*, *O*-диметилгидроксиламина (2,77 г, 1,2 экв.), *HOBT* (3,84 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (8,5 мл, 6,11 г, 2,5 экв.) в *DCM* (200 мл) при 5°C добавляли *EDCI* (5,44 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, $\text{CCl}_4/\text{EtOAc}$ от 8:2 до 1:3). Выход 3,7 г (61,5%). ЖХ-МС 1,26 мин, m/z 255,6 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 6,32 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,02-3,80 (м, 2H), 3,44-3,26 (м, 5H), 2,55 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,98-1,74 (м, 2H).

Синтез 2-этокси-1-(1-(3-метоксипропил)-2,5-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-она:



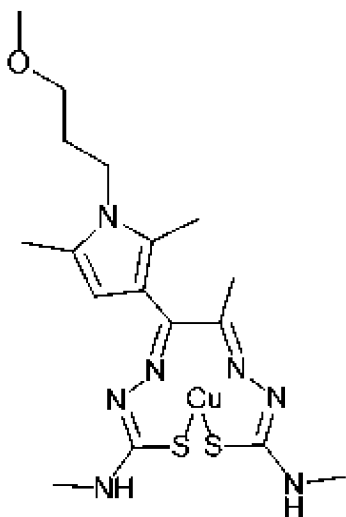
Раствор этилвинилового эфира (1,68 г, 2,2 мл, 3,3 экв.) в сухом THF (100 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 13,2 мл, 3 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор N-метокси-1-(3-метоксипропил)-N,2,5-триметил-1H-пиррол-3-карбоксамида (1,8 г, 7 ммоль) в THF (25 мл) и перемешивание продолжали в течение 4 ч при 0°C . Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,74 г (92%). ЖХ-МС 1,51 мин, m/z 266,4 $[\text{MH}]^+$.

Синтез INT-107 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-(3-метоксипропил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



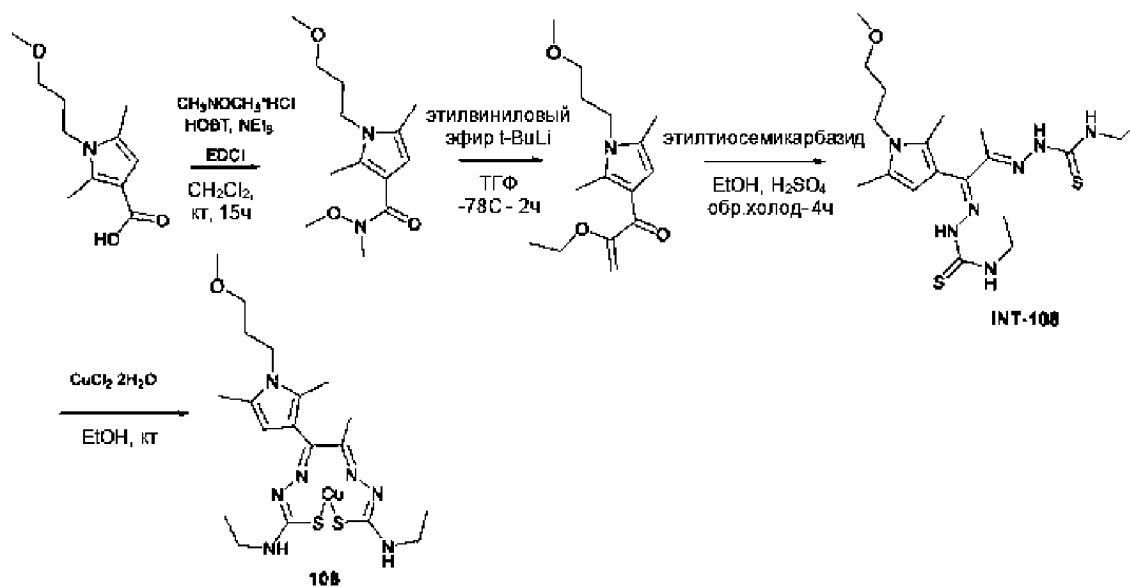
2-этокси-1-(1-(3-метоксипропил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-он (0,85 г, 3,2 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,67 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакцию смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH , водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,5 г (37,5%). ЖХ-МС 1,78 мин, m/z 412,5 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 107:

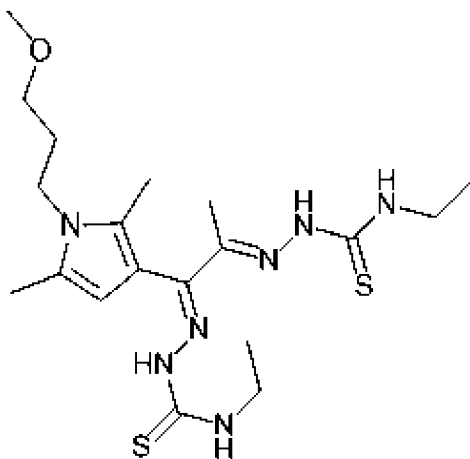


Дигидрат хлорида меди (II) (0,06 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-107 (0,155 г, 0,4 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,037 г (20,7%).

Схема 69: Синтез соединения 108

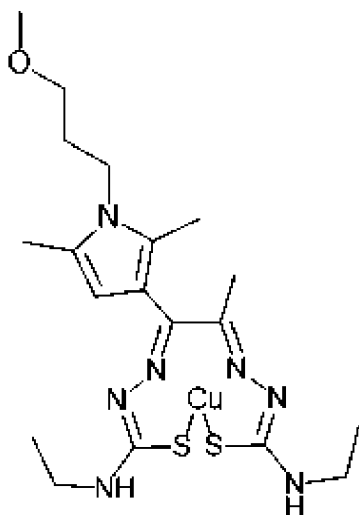


Синтез INT-108 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-(3-метоксипропил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



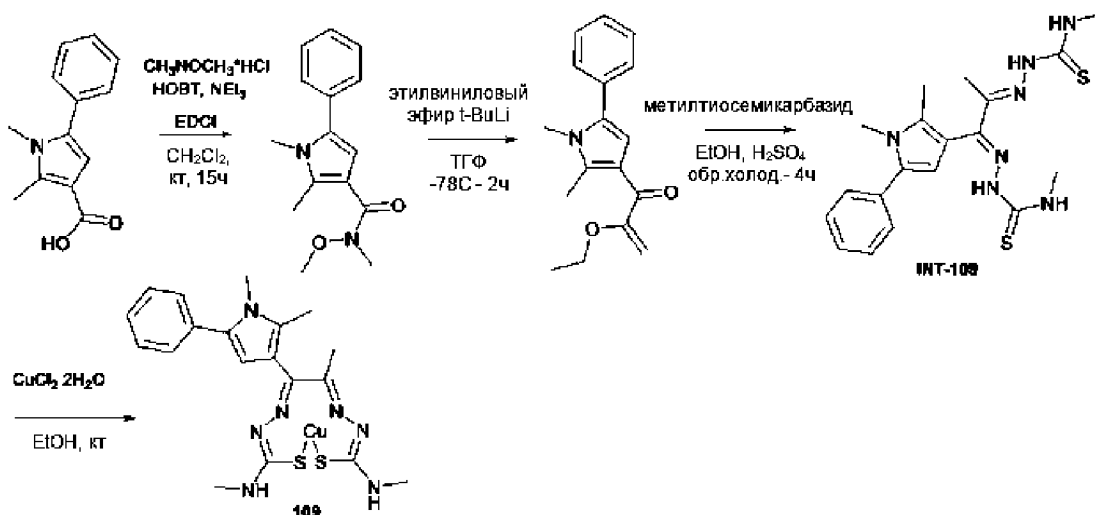
2-этоксипроп-2-ен-1-он (0,9 г, 3,4 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,81 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,37 г (24,8%). ЖХ-МС 1,71 мин, m/z 440,5 [MН]⁺.

Синтез соединения 108:

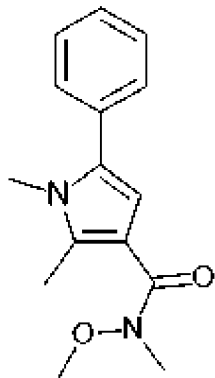


Дигидрат хлорида меди (II) (0,144г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-108 (0,37 г, 0,84 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,26 г (60,9%).

Схема 70: Синтез соединения 109

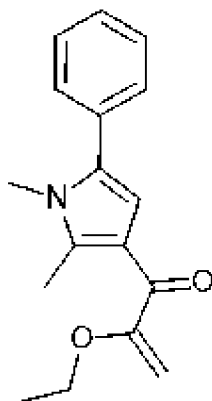


Синтез N-метокси-N,1,2-триметил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксиамида:



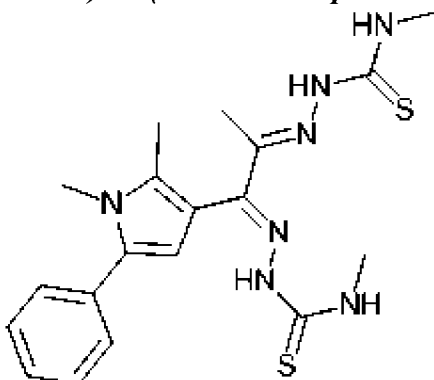
К перемешанной смеси 1,2-диметил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (3,28 г, 15,2 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,78 г, 1,2 экв.), HOBT (2,47 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (5,5 мл, 3,95 г, 2,5 экв.) в DCM (200 мл) при 5°C добавляли EDCI (3,5 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, CCl₄/EtOAc от 9:1 до 1:3). Выход 3,5 г (88,9%). ЖХ-МС 1,44 мин, m/z 259,4 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : δ 7,51-7,23 (м, 5H), 6,64-6,46 (м, 1H), 3,70 (ддд, J=6,1, 3,1, 1,4 Гц, 3H), 3,58-3,45 (м, 3H), 3,34 (ддд, J=6,0, 3,1, 1,4 Гц, 3H), 2,64-2,48 (м, 3H).

Синтез 1-(1,2-диметил-5-фенил-1H-пиррол-3-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-она:



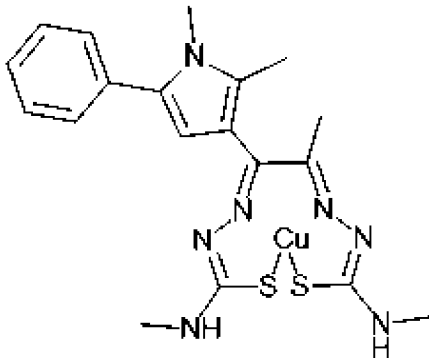
Раствор этилвинилового эфира (3,22 г, 4,3 мл, 3,3 экв.) в сухом THF (130 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 25 мл, 3 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор *N*-метокси-*N*,1,2-триметил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксамид (3,5 г, 13,5 ммоль) в THF (25 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 3,45 г (94,5%). ЖХ-МС 1,71 мин, m/z 270,6 $[\text{M}]^+$.

Синтез INT-109 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1,2-диметил-5-фенил-1H-пиррол-3-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



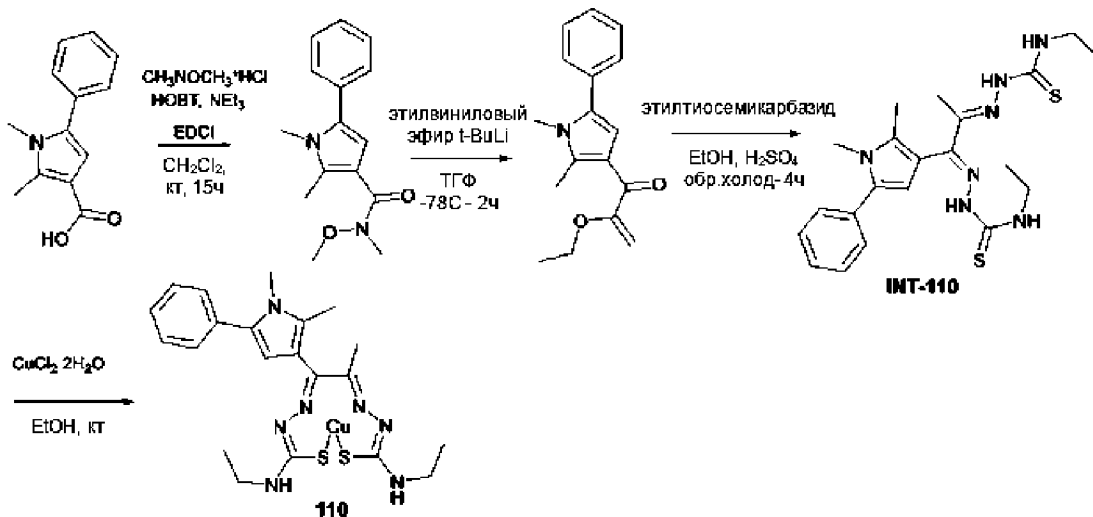
1-(1,2-диметил-5-фенил-1H-пиррол-3-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-он (1,75 г, 6,5 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (1,37 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,91 г (33,6%). ЖХ-МС 1,65 мин, m/z 416,6 $[\text{M}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ (м. д.): 10,58 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,64 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,67-7,11 (м, 6H), 6,17 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,04 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,94 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,08 (д, $J=20,8$ Гц, 3H).

Синтез соединения 109:

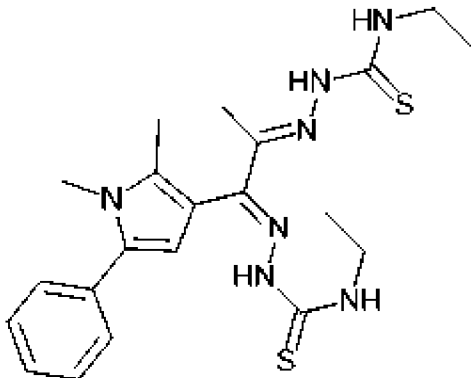


Дигидрат хлорида меди (II) (0,082 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору **INT-109** (0,2 г, 0,48 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,2 г (87,7%).

Схема 71: Синтез соединения 110



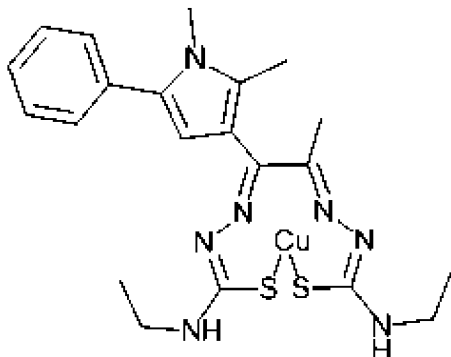
Синтез INT-110 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1,2-диметил-5-фенил-1H-пиррол-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



1-(1,2-диметил-5-фенил-1H-пиррол-3-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-он (1,7 г, 6,3 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,5 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и

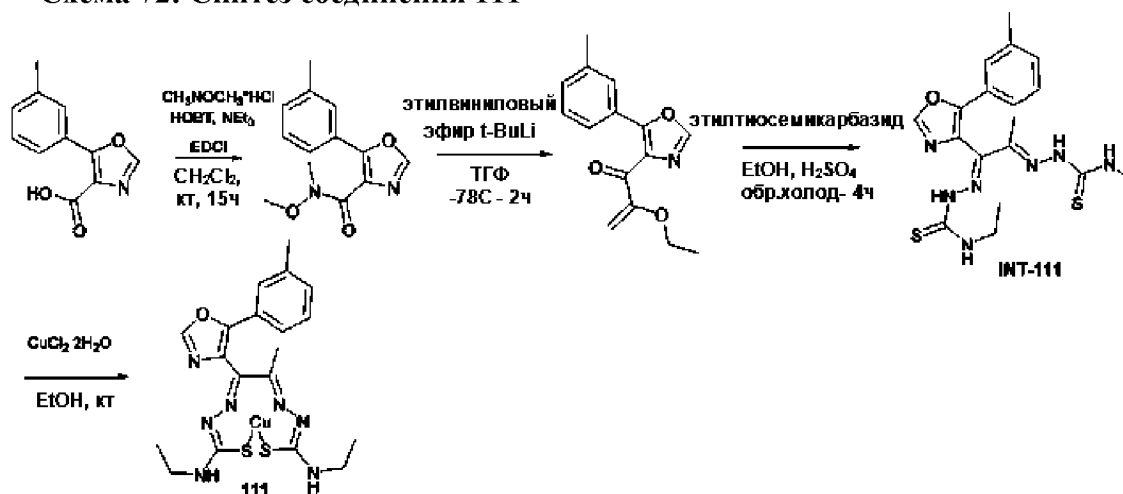
сушили. Выход 1,03 г (36,8%). ЖХ-МС 1,85 мин, m/z 444,9 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.) : 10,64 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,69 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,59-7,13 (м, 6H), 6,16 (с, 1H), 3,73-3,52 (м, 5H), 3,49-3,33 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,24-1,09 (м, 3H), 0,88 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Синтез соединения 110:

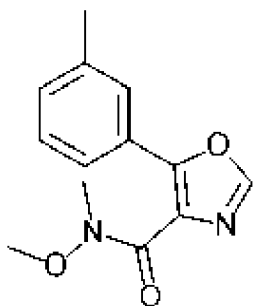


Дигидрат хлорида меди (II) (0,077 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-110 (0,2 г, 0,45 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,15 г (66,3%).

Схема 72: Синтез соединения 111



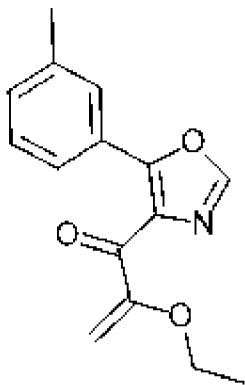
Синтез N-метокси-N-метил-5-(m-толил)оксазол-4-карбоксамид:



К перемешанной смеси 5-(m-толил)оксазол-4-карбоновой кислоты (2,02 г, 9,9 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,16 г, 1,2 экв.), HOBT (1,83 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (2,7 мл, 1,96 г, 2 экв.) в DCM (50 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,28 г, 1,2

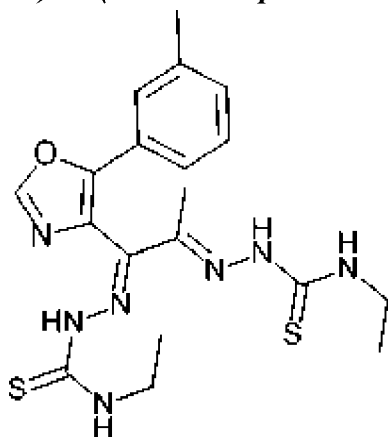
экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан/ EtOAc 3:1). Выход 1,92 г (78,4%). ЖХ-МС 1,24 мин, m/z 247,4 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 7,89 (с, 1H), 7,65 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,33 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

Синтез 2-этокси-1-(5-(*m*-толил)оксазол-4-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (3,7 г, 4,9 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (100 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 27 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор соединения **2** (1,92 г, 7,8 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,98 г (99%). ЖХ-МС 0,64 мин, m/z 431,5 $[\text{MH}]^+$.

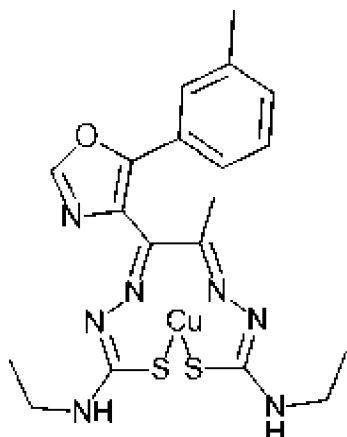
Синтез INT-111 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(*m*-толил)оксазол-4-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(*N*-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(5-(*m*-толил)оксазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (0,98 г, 7,7 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,86 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т.

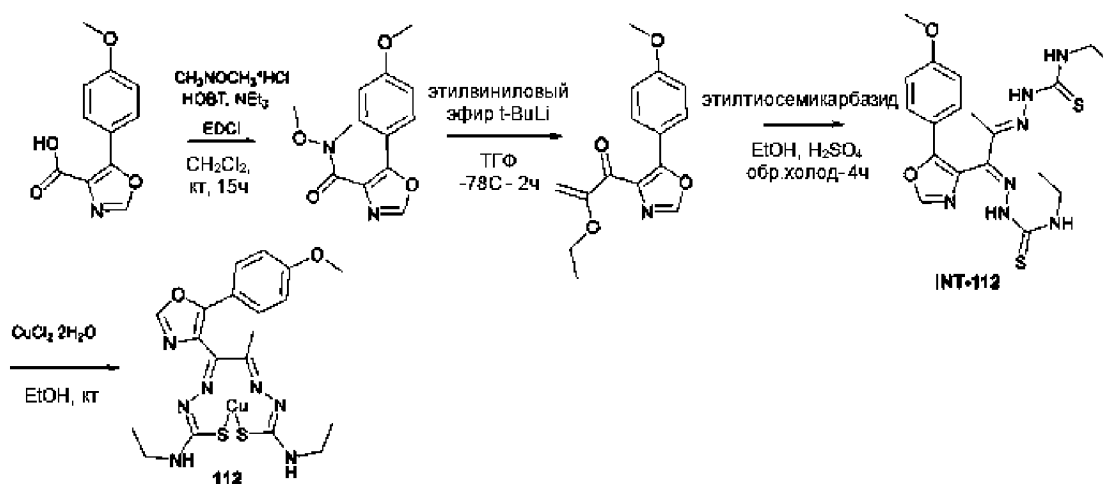
Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,8 г (23%). ЖХ-МС (1,68 мин), m/z 432,5 [MH]⁺.

Синтез соединения 111:

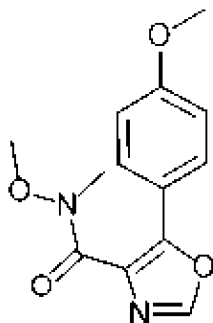


Дигидрат хлорида меди (II) (0,071 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-111 (0,18 г, 0,42 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,153 г (78,9%).

Схема 73: Синтез соединения 112



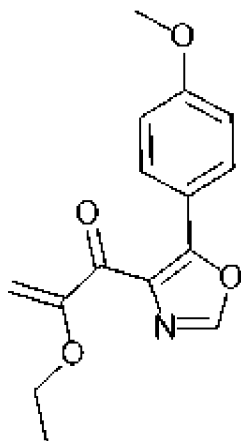
Синтез N-метокси-5-(4-метоксифенил)-N-метилоксазол-4-карбоксамид:



К перемешанной смеси 5-(4-метоксифенил)оксазол-4-карбоновой кислоты (4 г, 18,2 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (2,14 г, 1,2 экв.), HOBT (3,35 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (5 мл, 3,6 г, 2 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,28 г, 1,2 экв.)

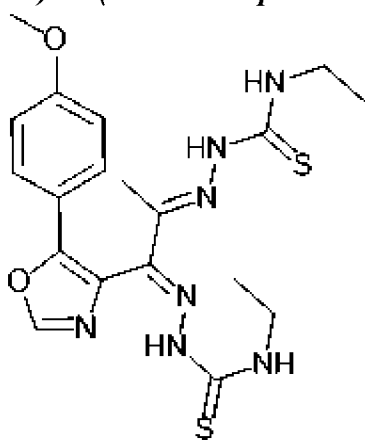
и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан/ EtOAc 2:1). Выход 4 г (83,6%). ЖХ-МС 1,23 мин, m/z 263,4 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 8,00-7,68 (м, 3H), 7,05-6,86 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,39 (с, 3H).

Синтез 2-этокси-1-(5-(4-метоксифенил)оксазол-4-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (3,7 г, 4,9 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (100 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 27 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор *N*-метокси-5-(4-метоксифенил)-*N*-метилоксазол-4-карбоксиамида (1,92 г, 7,8 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,98 г (99%).

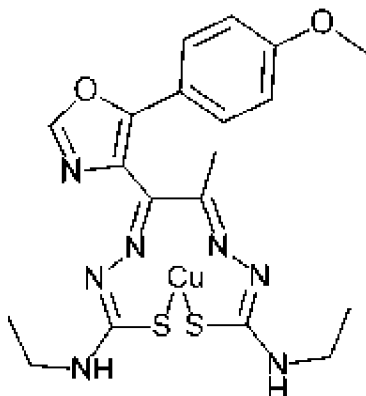
Синтез INT-112 ((2*E*,2'*E*)-2,2'-(1-(5-(4-метоксифенил)оксазол-4-ил)пропан-1,2-диилден)бис(*N*-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(5-(4-метоксифенил)оксазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (0,98 г, 7,7 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,86 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с

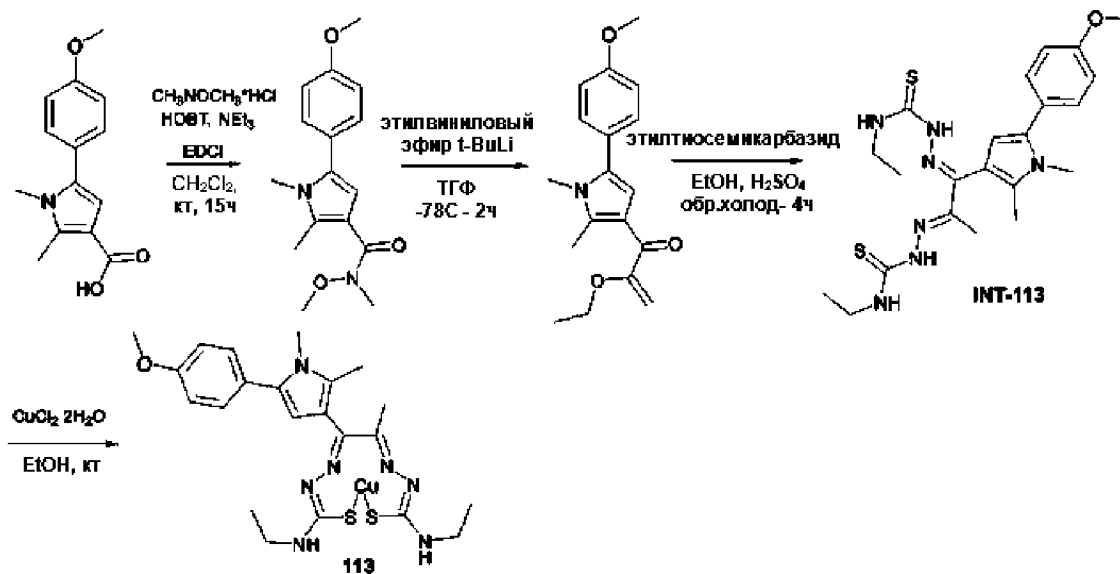
обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,8 г (23%). ЖХ-МС (1,68 мин), m/z 432,5 [МН]⁺.

Синтез соединения 112:

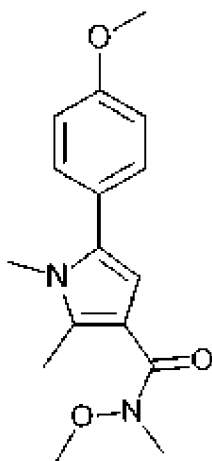


Дигидрат хлорида меди (II) (0,071 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-112 (0,18 г, 0,42 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,153 г (78,9%).

Схема 74: Синтез соединения 113

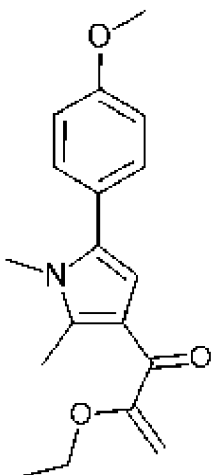


Синтез N-метокси-5-(4-метоксифенил)-N,1,2-триметил-1H-пиррол-3-карбоксамид:



К перемешанной смеси 5-(4-метоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (3 г, 12,2 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,43 г, 1,2 экв.), HOBt (1,98 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (4,3 мл, 3,09 г, 2,5 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,81 г, 1,2 экв.) и реакцию перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент CCl₄/EtOAc от 8:2 до 1:3). Выход 2,1 г (59,5%). ЖХ-МС 1,4 мин, m/z 289,4 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,41-7,17 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,56 (с, 2H).

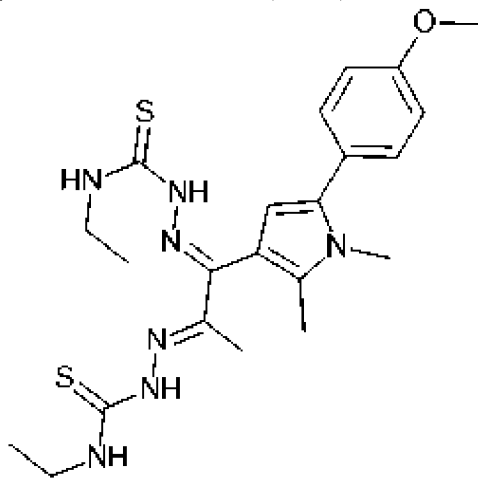
Синтез 2-этокси-1-(5-(4-метоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (1,73 г, 2,3 мл, 3,3 экв.) в сухом THF (130 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 14 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли раствор N-метокси-5-(4-метоксифенил)-N,1,2-триметил-1Н-пиррол-3-карбоксамид (2,1 г, 7,3 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без

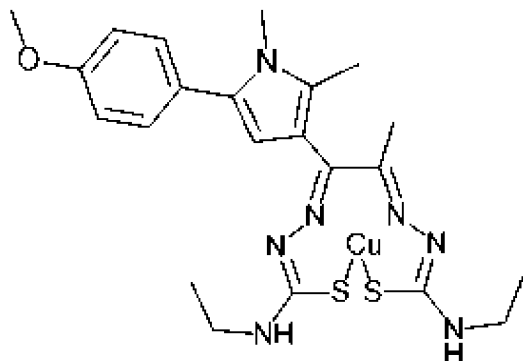
дополнительной очистки. Выход 2,12 г (97,2%). ЖХ-МС 1,68 мин, m/z 300,4 $[M]^{+}$.

Синтез INT-113 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(4-метоксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



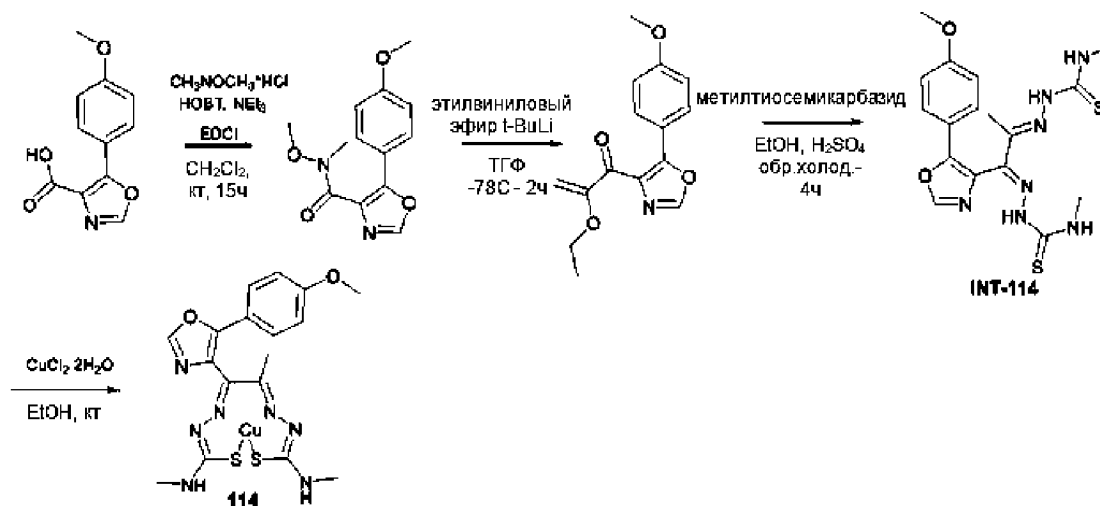
2-этокси-1-(5-(4-метоксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-он (1,9 г, 6,3 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,851 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,8 г (23%). ЖХ-МС 1,82 мин, m/z 474,5 $[M]^{+}$.

Синтез соединения 113:

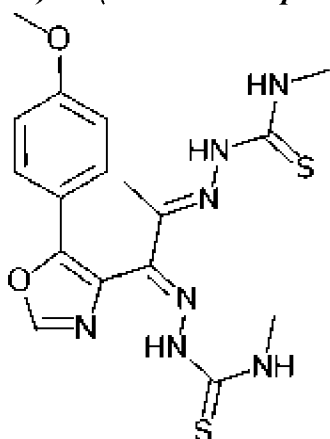


Дигидрат хлорида меди (II) (0,091 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-113 (0,25 г, 0,5 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,12 г (42,5%).

Схема 75: Синтез соединения 114

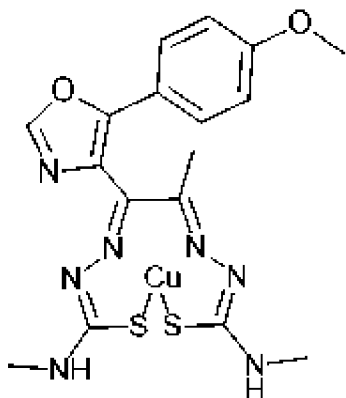


Синтез INT-114 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-(4-метоксифенил)оксазол-4-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этоксипропан-1-(5-(4-метоксифенил)оксазол-4-ил)пропан-2-ен-1-он (0,78 г, 2,85 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,6 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,2 г (216,7%). ЖХ-МС 1,42 мин, m/z 420,3 [MН]⁺.

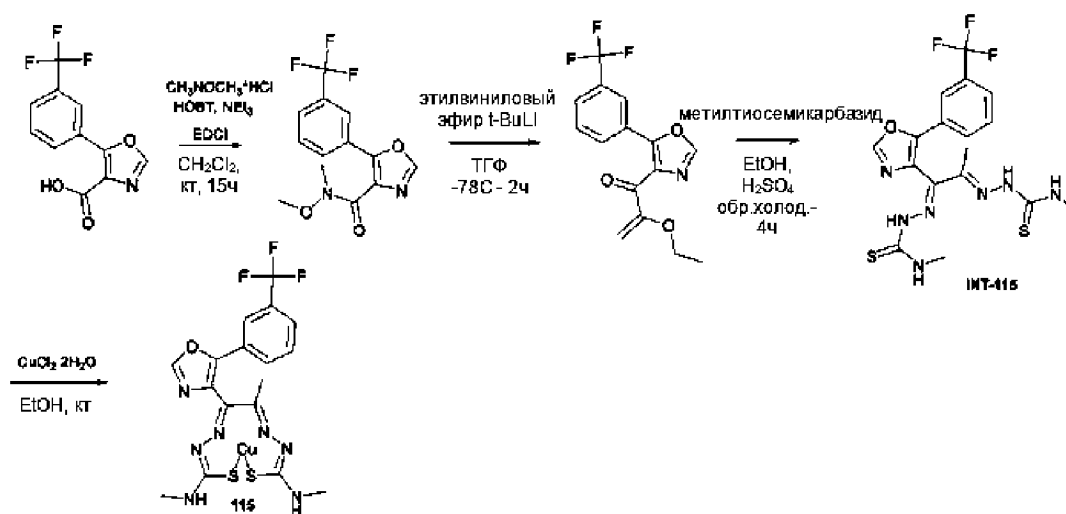
Синтез соединения 114:



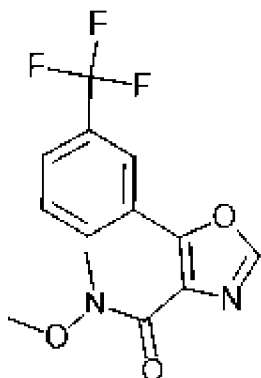
Дигидрат хлорида меди (II) (0,081 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору

INT-114 (0,2 г, 0,48 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,188 г (81,9%).

Схема 76: Синтез соединения 115

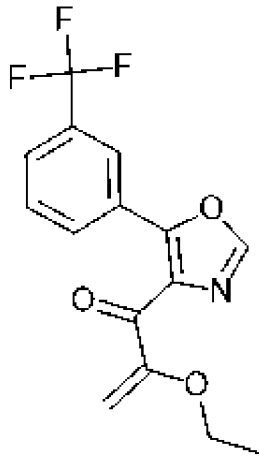


Синтез N-метокси-N-метил-5-(3-(трифторметил)фенил)оксазол-4-карбоамида:



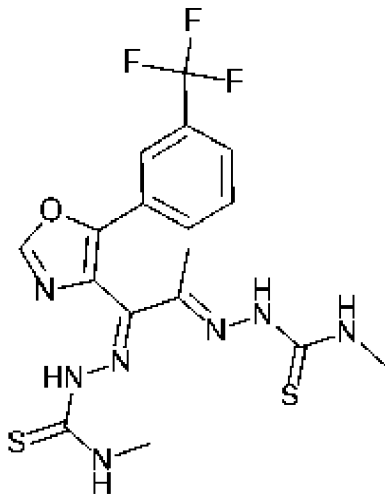
К перемешанной смеси 5-(3-(трифторметил)фенил)оксазол-4-карбоновой кислоты (2,0 г, 7,7 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (0,91 г, 1,2 экв.), HOBT (1,43 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (1,14 мл, 0,83 г, 2 экв.) в DCM (50 мл) при 5°C добавляли EDCI (1,79 г, 1,2 экв.) и реакцию перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 2,0 г (85,6%). ЖХ-МС 1,51 мин, m/z 301,5 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 8,12 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,66 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,41 (с, 3H).

Синтез 2-этокси-1-(5-(3-(трифторметил)фенил)оксазол-4-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (1,08 г, 1,4 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (20 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 8 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метил-5-(3-(трифторметил)фенил)оксазол-4-карбоксамид (0,68 г, 2,3 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,7 г (100%). ЖХ-МС 0,64 мин, m/z 431,5 $[\text{MH}]^+$.

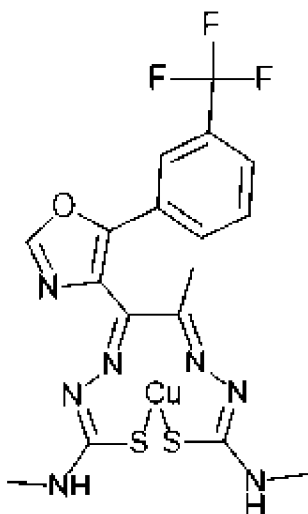
Синтез INT-115 ((2*E*,2'*E*)-2,2'-(1-(5-(3-(трифторметил)фенил)оксазол-4-ил)пропан-1,2-диилден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(5-(3-(трифторметил)фенил)оксазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (0,7 г, 2,2 ммоль) растворяли в EtOH (25 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,48 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. нас. NaHCO_3 , водой, сушили с безв. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент $\text{CCl}_4/\text{EtOAc}$

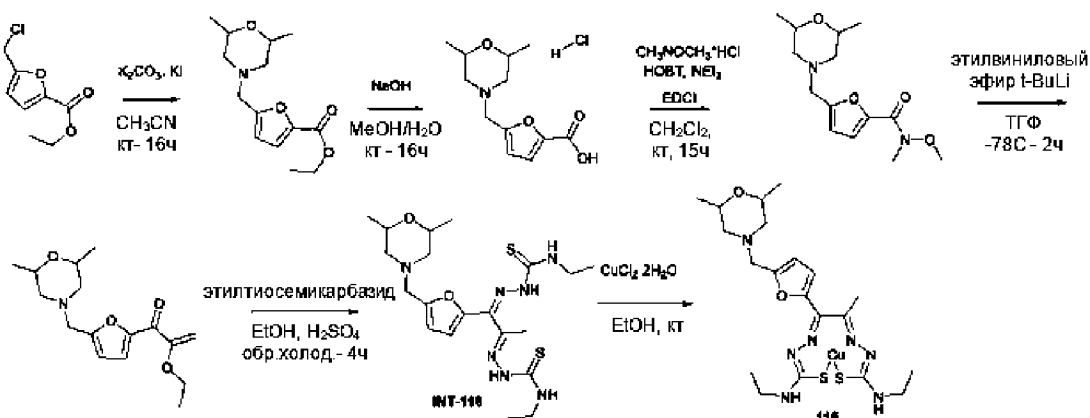
7:3). Выход 0,12 г (11,6%). ЖХ-МС 1,56 мин, m/z 458,5 [МН]⁺.

Синтез соединения 115:

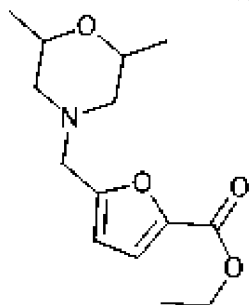


Дигидрат хлорида меди (II) (0,039 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору **INT-115** (0,1 г, 0,23 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,1 г (89,6%).

Схема 77: Синтез соединения 116



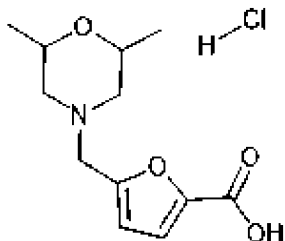
Синтез этил-5-((2,6-диметилморфолино)метил)фуран-2-карбоксилата:



К раствору этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (3 г, 15,9 ммоль) в CH₃CN (100 мл) добавляли 2,6-диметилморфолин (1,92 г, 1,05 экв.), карбонат калия (4,4 г, 2 экв.) и йодид натрия (0,48 г, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток

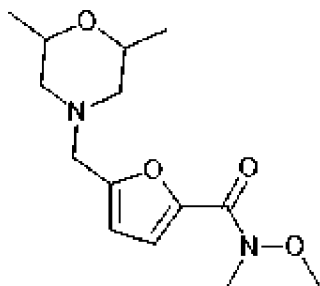
растворяли в DCM и промывали водой (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 4,2 г (98,8%). ЖХ-МС 0,88 мин, m/z 268,3 [МН]⁺.

Синтез 5-((2,6-диметилморфолино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты:



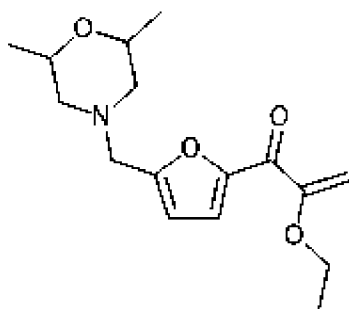
К раствору этил-5-((2,6-диметилморфолино)метил)фуран-2-карбоксилата (4,25 г, 15,9 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли раствор NaOH (3,58 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли конц. HCl до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 4,38 г (99,9%). ЖХ-МС 0,6 мин, m/z 240,3 [МН]⁺.

Синтез 5-((2,6-диметилморфолино)метил)-N-метокси-N-метилфуран-2-карбоксамид:



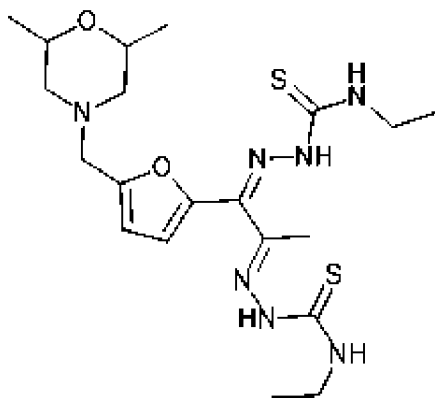
К перемешанной смеси 5-((2,6-диметилморфолино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (4,38 г, 15,9 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,86 г, 1,2 экв.), HOBT (2,57 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (8 мл, 5,75 г, 3,5 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (3,65 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент CCl₄/EtOAc от 8:2 до 7:3, затем CHCl₃/MeOH от 99:1 до 98:2). Выход 2,1 г (46,8%). ЖХ-МС 0,69 мин, m/z 283,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,11 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,36 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,69 (ддд, J=12,5, 8,3, 4,1 Гц, 2H), 3,64 (д, J=15,3 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,75 (д, J=10,4 Гц, 2H), 1,86 (т, J=10,7 Гц, 2H), 1,15 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Синтез 1-(5-((2,6-диметилморфолино)метил)фуран-2-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-она



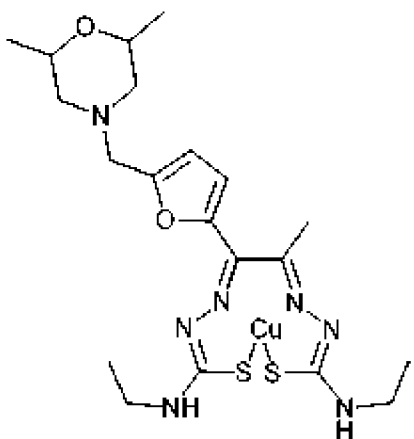
Раствор этилвинилового эфира (1,77 г, 2,35 мл, 3,3 экв.) в сухом THF (130 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,6 М в пентане, 14 мл, 3 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C . Добавляли раствор 5-((2,6-диметилморфолино)метил)-*N*-метокси-*N*-метилфуран-2-карбоксамид (2,1 г, 7,4 ммоль) в THF и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ (гексан/EtOAc 10:1). Смесь выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 2,1 г (96,2%). ЖХ-МС 1,00 мин, m/z 294,4 $[\text{MH}]^+$.

Синтез INT-116 ((2Е,2'Е)-2,2'-(1-(5-((2,6-диметилморфолино)метил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(*N*-этилгидразин-1-карботиоамид)):



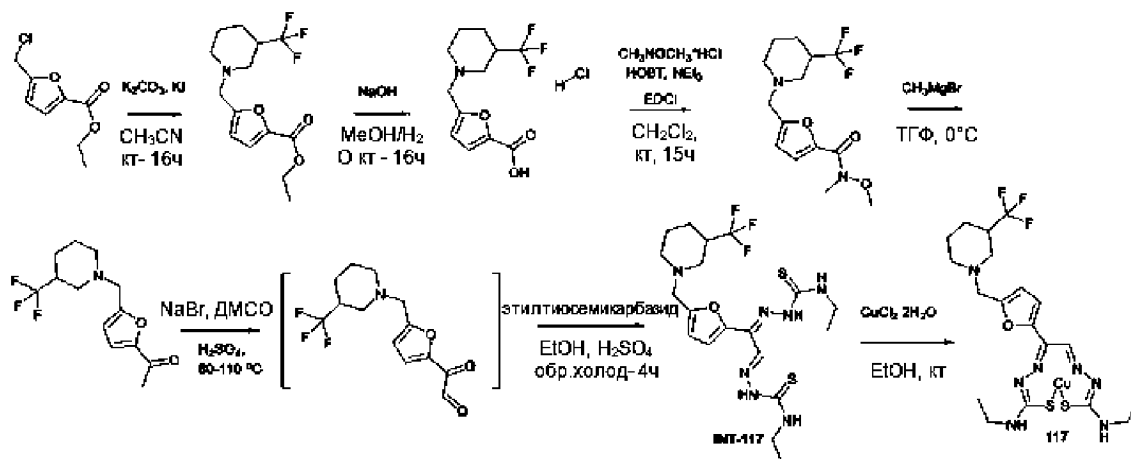
1-(5-((2,6-диметилморфолино)метил)фуран-2-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-он (2,12 г, 7,2 ммоль) растворяли в EtOH (150 мл), добавляли этилтиоосемикарбазид (1,72 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, раствором карбоната калия, водой, Et_2O и сушили. Выход 1,17 г (34,6%). ЖХ-МС 1,20 мин, m/z 468,3 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 116:

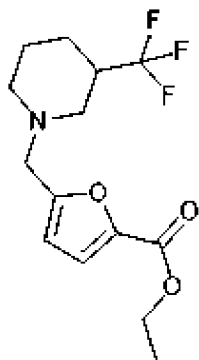


Дигидрат хлорида меди (II) (0,15 г, 1 экв.) добавляли к **INT-116** (0,41 г, 8,7 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали из смеси в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,46 г (98,9%)

Схема 78: Синтез соединения 117



Синтез
карбоксилата:

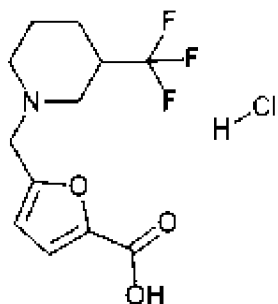


этил-5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-

К раствору этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (2,5 г, 13,2 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли 3-(трифторэтил)пиперидин (2,03 г, 1 экв.), карбонат калия (5,5 г, 3 экв.) и йодид калия (0,66 г, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3×50 мл). Органический слой отделяли, сушили

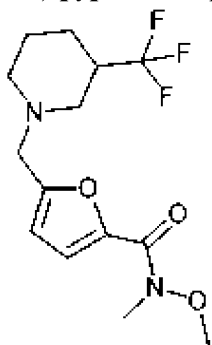
над безв. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали без очистки. Выход 3,9 г (96,3%). ЖХ-МС 1,00 мин, m/z 306,3 $[\text{MH}]^+$.

Синтез 5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты



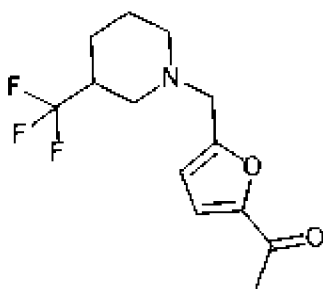
К раствору этил-5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилата (3,9 г, 12,7 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляли раствор NaOH (1,27 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые соли фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 3,88 г (96,8%). ЖХ-МС 0,7 мин, m/z 278,5 $[\text{MH}]^+$.

Синтез N-метокси-N-метил-5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксамида:



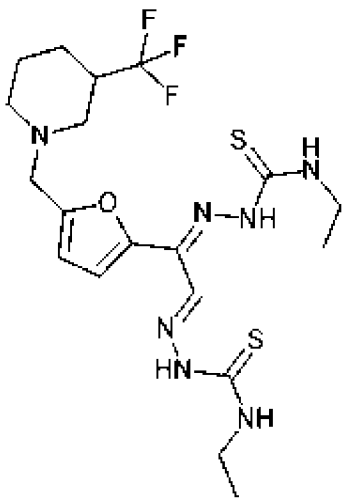
К перемешанной смеси 5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (3,88 г, 12,4 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,45 г, 1,2 экв.), HOBT (2,23 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (6,9 мл, 5 г, 4 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,85 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент $\text{CCl}_4/\text{EtOAc}$ 1:1). Выход 2,91 г (73,5%). ЖХ-МС 0,93 мин, m/z 321,4 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 7,11 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,07 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,92 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,50-2,23 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,94 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,75 (д, $J=19,3$ Гц, 1H), 1,59 (к, $J=13,1$ Гц, 1H).

Синтез 1-(5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1-она:



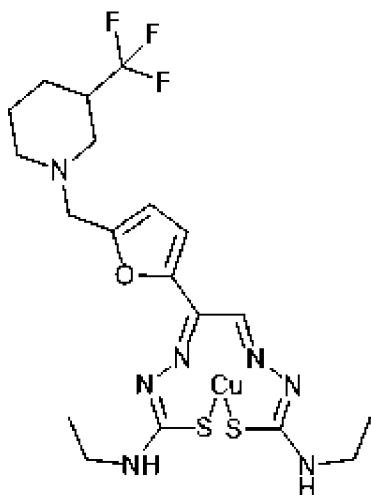
Раствор N-метокси-N-метил-5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоамида (1,75 г, 5,4 ммоль) в THF (50 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (3,4 М в THF, 4,8 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Соединение **5** использовали на следующей стадии без очистки. Выход 1,25 г (83,1%). ЖХ-МС 0,84 мин, m/z 376,3 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,14 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,37 (д, J=3,5 Гц, 1H), 3,67 (д, J=14,9 Гц, 2H), 3,12-3,02 (м, 1H), 2,90 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,40-2,26 (м, 1H), 2,13-2,01 (м, 2H), 1,77 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,69-1,53 (м, 1H), 1,35-1,16 (м, 1H).

Синтез INT-117 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



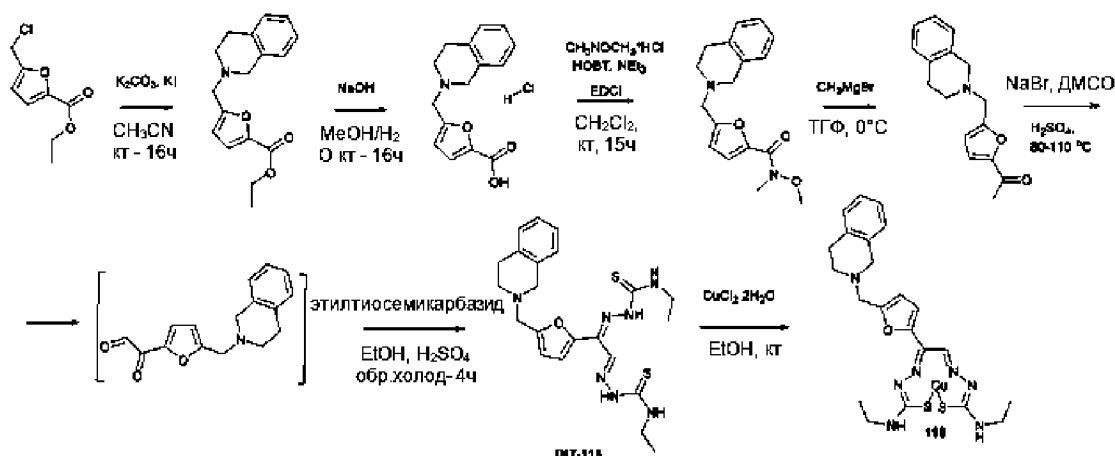
Смесь 1-(5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (1,25 г, 4,5 ммоль), NaBr (0,47 г, 1 экв.) и ДМСО (2,5 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (6 капель) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли этилтиосемикарбазид (1,08 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. K₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,54 г (24,2%). ЖХ-МС 1,30 мин, m/z 492,3 [MH]⁺.

Синтез соединения 117:

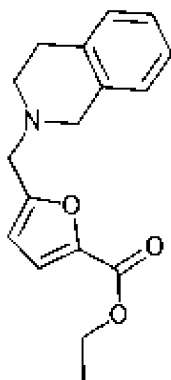


Дигидрат хлорида меди (II) (0,19 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-117 (0,54 г, 1,1 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,4 г (67,2%).

Схема 79: Синтез соединения 118



Синтез
карбоксилата:

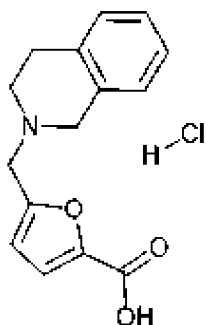


этил-5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-

К раствору этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (2,96 г, 15,7 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (2,09 г, 1 экв.), карбонат калия (6,51 г, 3

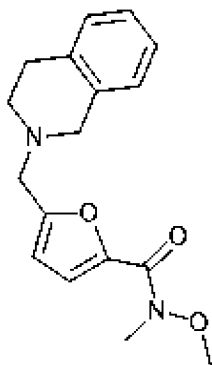
экв.) и йодид калия (0,78 г, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан/EtOAc 10:1). Выход 3,81 г (85,08%). ЖХ-МС 1,07 мин, m/z 286,4 [MH]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ (м. д.) : 7,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,09 (с, 3H), 7,02 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,26 (дт, J=9,3, 4,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,72 (с, 2H), 1,35-1,19 (м, 3H).

Синтез 5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты:



К раствору этил-5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоксилата (3,81 г, 13,3 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли раствор NaOH (1,33 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 3,9 г (99,4%). ЖХ-МС 0,76 мин и 0,86 мин, m/z 258,0 [MH]⁺.

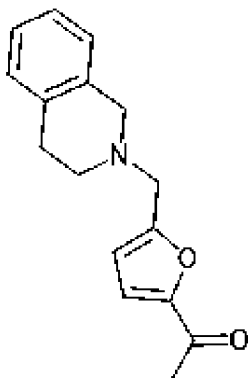
Синтез 5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-N-метокси-N-метилфуран-2-карбоксамид:



К перемешанной смеси 5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (3,9 г, 13,3 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,55 г, 1,2 экв.), HOBT (2,44 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (7,4 мл, 537 г, 4 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (3,05 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Выход 2,42 г (60,7%). ЖХ-

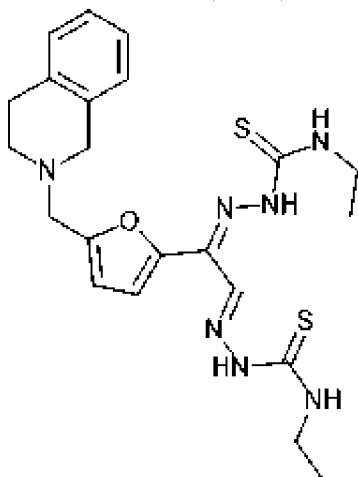
МС 0,90 мин, m/z 301,4 $[MH]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ (м. д.): 7,28 (с, 1H), 7,12 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,93 (с, 2H), 2,85 (с, 2H).

Синтез 1-(5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1-она:



Раствор 5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-N-метокси-N-метилфуран-2-карбоксиамида (2,42 г, 8 ммоль) в THF (75 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (3,4 М в 2-метилTHF, 7 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Соединение **5** использовали на следующей стадии без очистки. Выход 1,72 г (83,6%). ЖХ-МС 0,46 мин, m/z 256,5 $[MH]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ (м. д.): 7,17 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 3H), 7,02 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,94 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,84 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,48 (с, 3H).

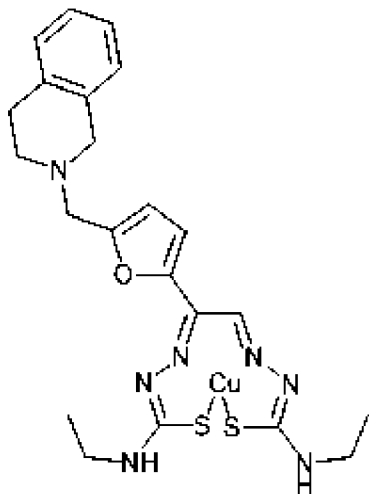
Синтез (2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид):



Смесь 1-(5-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (0,89 г, 3,5 ммоль), $NaBr$ (0,36 г, 1 экв.) и ДМСО (2 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H_2SO_4 (3 капли) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в $EtOH$, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли этилтиосемикарбазид (0,83 г, 2 экв.). Реакционную смесь

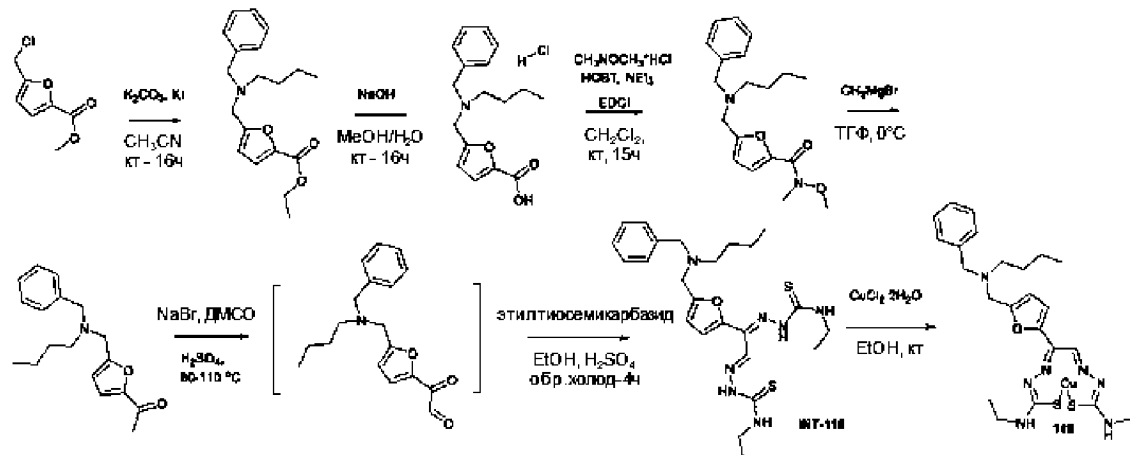
нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. K_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 0,52 г (31,6%). ЖХ-МС 1,34 мин, m/z 472,4 $[M]^+$.

Синтез соединения 118:

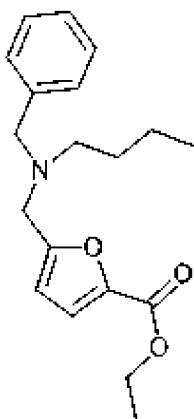


Дигидрат хлорида меди (II) (0,19 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору **INT-118** (0,18 г, 0,4 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,053 г (26%).

Схема 80: Синтез соединения 119

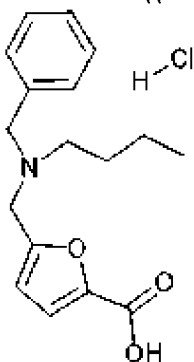


Синтез этил-5-((бензил(бутил)амино)метил)фуран-2-карбоксилата:



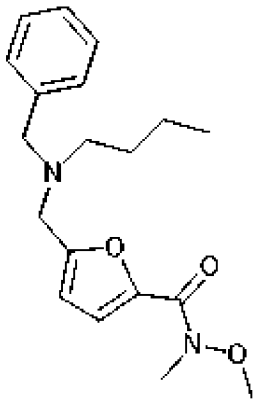
К раствору метил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (3,0 г, 15,9 ммоль) в CH_3CN (200 мл) добавляли *N*-бензилбутиламин (2,73 г, 1,05 экв.), карбонат калия (4,4 г, 2 экв.) и йодид калия (0,48 г, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3 × 75 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 5 г (99,7%). ЖХ-МС 1,16 мин, m/z 316,3 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): δ 7,48-7,24 (м, 5H), 7,13 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,37 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,49 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,54 (дд, $J=19,9, 12,2$ Гц, 2H), 1,42-1,26 (м, 5H), 0,89 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Синтез 5-((бензил(бутил)амино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты:



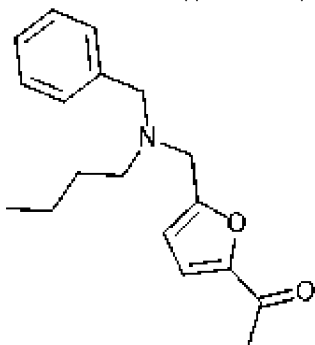
К раствору этил-5-((бензил(бутил)амино)метил)фуран-2-карбоксилата (5 г, 15,9 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли раствор NaOH (1,33 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 5,14 г (99,9%). ЖХ-МС 0,9 мин, m/z 288,4 $[\text{MH}]^+$.

Синтез 5-((бензил(бутил)амино)метил)-*N*-метокси-*N*-метилфуран-2-карбоксамида:



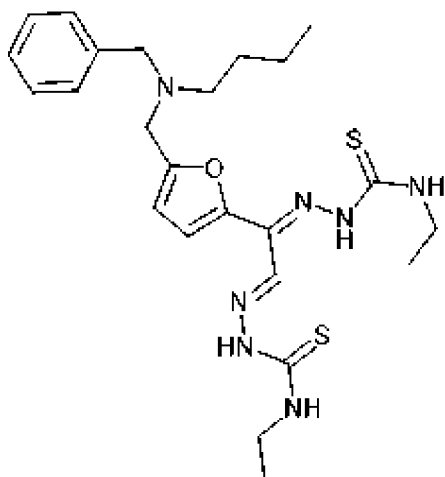
К перемешанной смеси 5-((бензил(бутил)амино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (5 г, 15,4 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,8 г, 1,2 экв.), HOBt (2,5 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (7,8 мл, 5,6 г, 3,5 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (3,55 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Выход 4 г (78,4%). ЖХ-МС 1,06 мин, m/z 331,4 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ (м. д.): 7,37-7,28 (м, 4H), 7,23 (т, J=6,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,20 (д, J=18,8 Гц, 3H), 2,38 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,53-1,37 (м, 2H), 1,32-1,18 (м, 2H), 0,80 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Синтез 1-(5-((бензил(бутил)амино)метил)фуран-2-ил)этан-1-она:



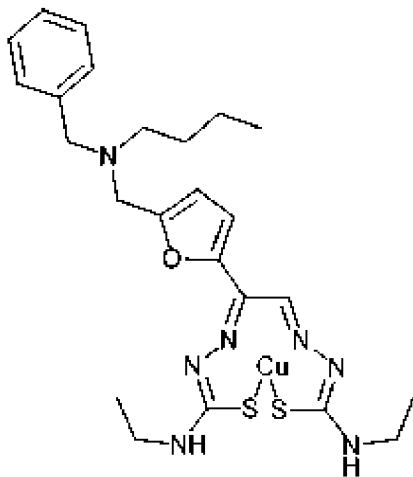
Раствор 5-((бензил(бутил)амино)метил)-N-метокси-N-метилфуран-2-карбоксамид (3 г, 9,1 ммоль) в THF (200 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (3,4 М в 2-метилТНФ, 8 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Соединение **5** использовали на следующей стадии без очистки. Выход 2,45 г (94,6%). ЖХ-МС 1,04 мин, m/z 286,5 [МН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,45-7,19 (м, 5H), 7,14 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,36 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,68 (д, J=16,3 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,64-2,45 (м, 5H), 1,59-1,48 (м, 2H), 1,32 (дт, J=25,1, 8,9 Гц, 2H), 0,89 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Синтез INT-119 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((бензил(бутил)амино)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



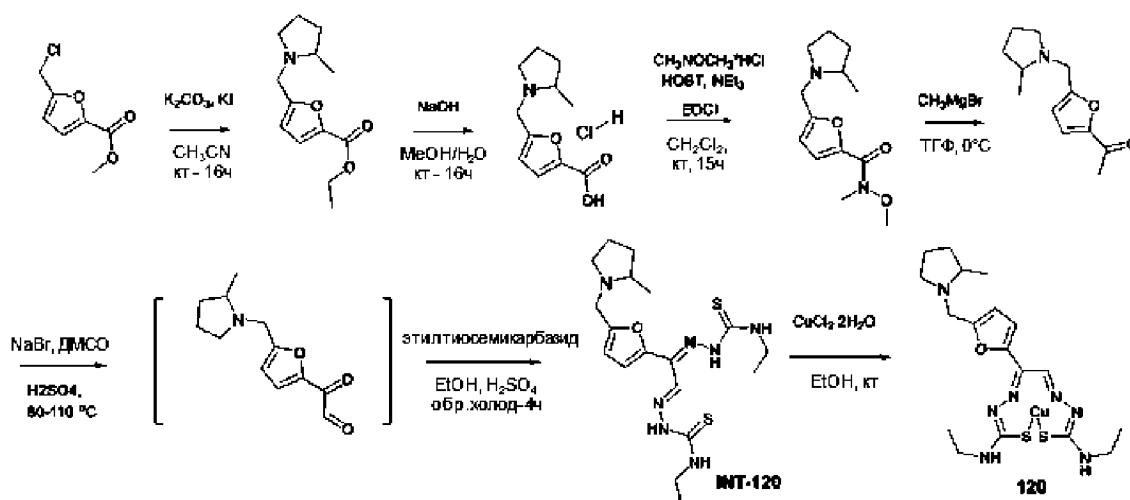
Смесь 1-(5-(((бензил(бутил)амино)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (1 г, 3,5 ммоль), NaBr (0,36 г, 1 экв.) и ДМСО (2 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (3 капли) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли этилтиосемикарбазид (0,83 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. K₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,51 г (29%). ЖХ-МС 1,41 мин, m/z 502,5 [MН]⁺.

Синтез соединения 119:

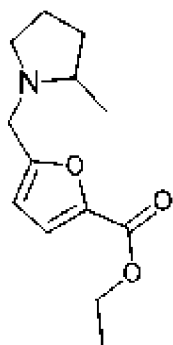


Дигидрат хлорида меди (II) (0,088 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-119 (0,26 г, 0,5 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили *in vacuo*. Выход 0,25 г (84,7%).

Схема 81: Синтез соединения 120

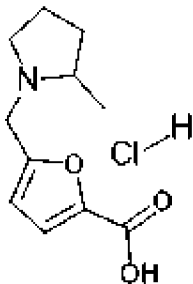


Синтез этил-5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилата:



К раствору метил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (3,11 г, 16,5 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли 2-метилпирролидин (1,4 г, 1 экв.), карбонат калия (6,84 г, 3 экв.) и йодид калия (0,82 г, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3×50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан/ EtOAc 10:1). Выход 3,84 г (98,1%). ЖХ-МС 0,95 мин, m/z 238,1 $[\text{MH}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 7,11 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,34 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,96 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 3,47 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 3,06 (тд, $J=8,8$, 2,7 Гц, 1H), 2,50-2,36 (м, 1H), 2,30 (к, $J=8,9$ Гц, 1H), 1,99-1,86 (м, 1H), 1,79 (дд, $J=5,1$, 3,0 Гц, 1H), 1,85-1,57 (м, 2H), 1,45 (м, 1H), 1,31-1,20 (м, 1H), 1,14 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

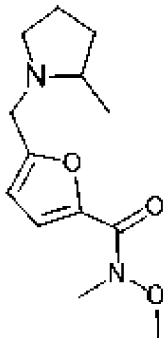
Синтез 5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты:



К раствору этил-5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилата (3,84 г,

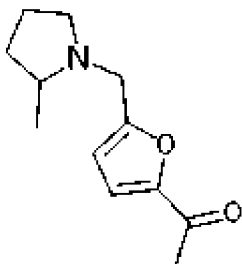
16,2 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли раствор NaOH (1,62 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 3,09 г (77,7%). ЖХ-МС 0,63 мин, m/z 210,4 [МН]⁺.

Синтез N-метокси-N-метил-5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксамид:



К перемешанной смеси 5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (3,09 г, 12,6 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,47 г, 1,2 экв.), HOBT (2,31 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (5,3 мл, 3,85 г, 3 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,89 г, 1,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан/EtOAc 1:1). Выход 2,41 г (76%). ЖХ-МС 0,73 мин, m/z 253,4 [МН]⁺. Выход 2,42 г (60,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,4 Гц, 1H), 5,90 (т, J=13,1 Гц, 1H), 5,69 (с, 3H), 5,48 (т, J=13,0 Гц, 1H), 5,27 (с, 3H), 5,02 (тд, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,45-4,34 (м, 1H), 4,28 (к, J=8,9 Гц, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,78-3,64 (м, 1H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,44-3,30 (м, 1H), 3,08 (д, J=6,0 Гц, 3H).

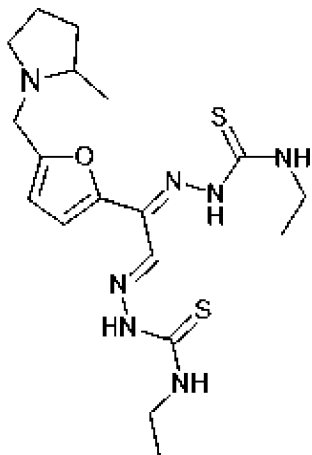
Синтез 1-(5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1-она:



Раствор N-метокси-N-метил-5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксамид (2,41 г, 9,5 ммоль) в THF (75 мл) охлаждали до 5°C и добавляли метилмагния бромид (3,4 М в 2-метилТНФ, 8,5 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Соединение **5** использовали на следующей стадии без очистки.

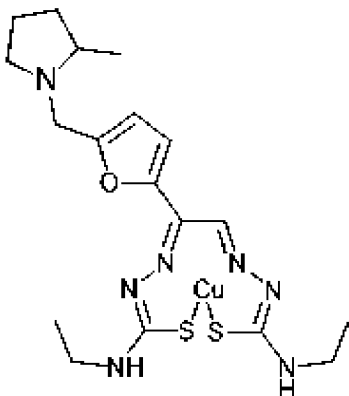
Выход 1,35 г (68,1%). ЖХ-МС 0,68 мин, m/z 207,9 [МН]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,14 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 3,51 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,10 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,47 (с, 4H), 2,34 (дд, $J=17,8, 9,1$ Гц, 1H), 1,94 (дт, $J=12,3, 9,8$ Гц, 1H), 1,78 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,46 (дд, $J=23,5, 14,0$ Гц, 1H), 1,16 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

Синтез INT-120 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



Смесь 1-(5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)этан-1-она (0,75 г, 3,6 ммоль), NaBr (0,37 г, 1 экв.) и ДМСО (2 мл) нагревали до 85°C, затем добавляли H₂SO₄ (2 капли) (вспенивание, экзотермическая реакция). Реакционную смесь нагревали до 110-115°C до остановки образования диметилсульфида и реакционная смесь становилась вязкой. Образованное вязкое вещество растворяли в EtOH, твердые вещества фильтровали и к фильтрату добавляли этилтиосемикарбазид (0,86 г, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. K₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,5 г (32,6%). ЖХ-МС 1,21 мин, m/z 424,4 [МН]⁺.

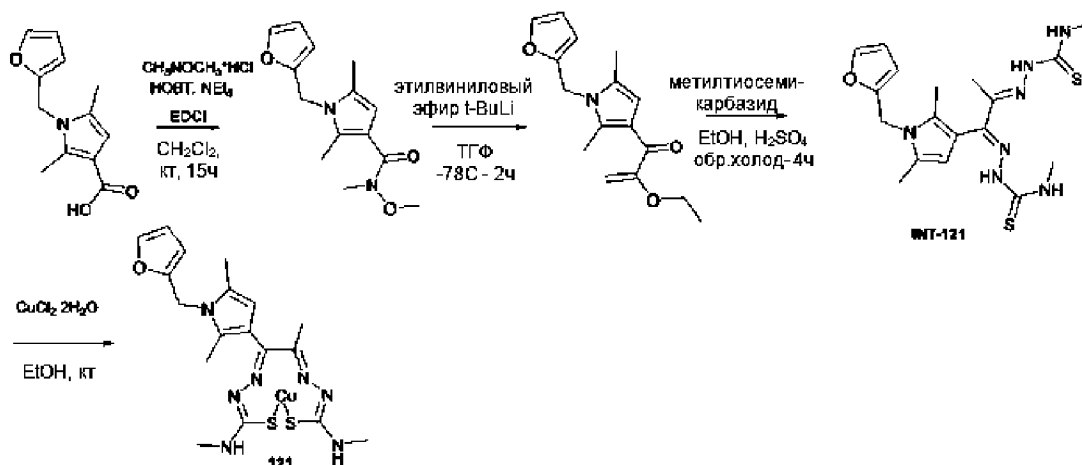
Синтез соединения 120:



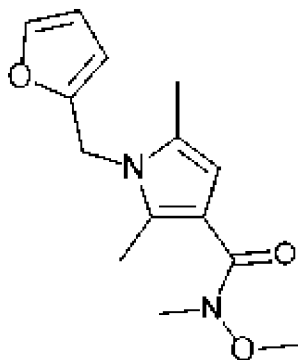
Дигидрат хлорида меди (II) (0,12г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-120 (0,3 г, 0,7 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

Выход 0,3 г (92,7%).

Схема 82: Синтез соединения 121

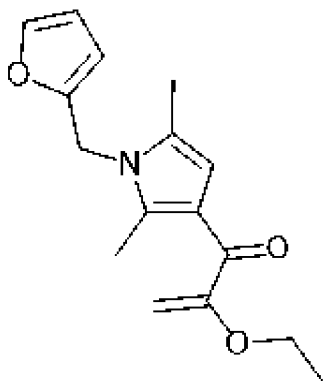


Синтез 1-(фуран-2-илметил)-N-метокси-N,2,5-триметил-1H-пиррол-3-карбоксамид:



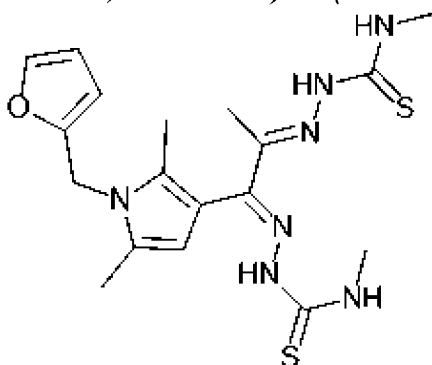
К перемешанной смеси 1-(фуран-2-илметил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (3,27 г, 14,9 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,74 г, 1,2 экв.), HOBT (2,42 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (5,3 мл, 3,81 г, 2,5 экв.) в DCM (50 мл) при 5°C добавляли EDCI (3,43 г, 1,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент DCM 100%, затем DCM/EtOAc 8:2). Выход 2,8 г (71,6%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.) : 7,35 (с, 1H), 6,35-6,28 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,05 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Синтез 2-этокси-1-(1-(фуран-2-илметил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-она:



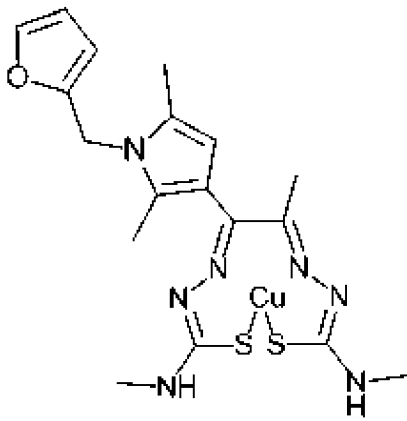
Раствор этилвинилового эфира (4,23 г, 5,6 мл, 5,5 экв.) в сухом THF (130 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 33 мл, 5 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор 1-(фуран-2-илметил)-*N*-метокси-*N*,2,5-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамида (0,56 г, 7 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,6 г (99,8%). ЖХ-МС 1,56 мин, m/z 274,5 $[\text{MH}]^+$.

Синтез INT-121 ((2*E*,2'*E*)-2,2'-(1-(1-(фуран-2-илметил)-2,5-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)пропан-1,2-диилден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



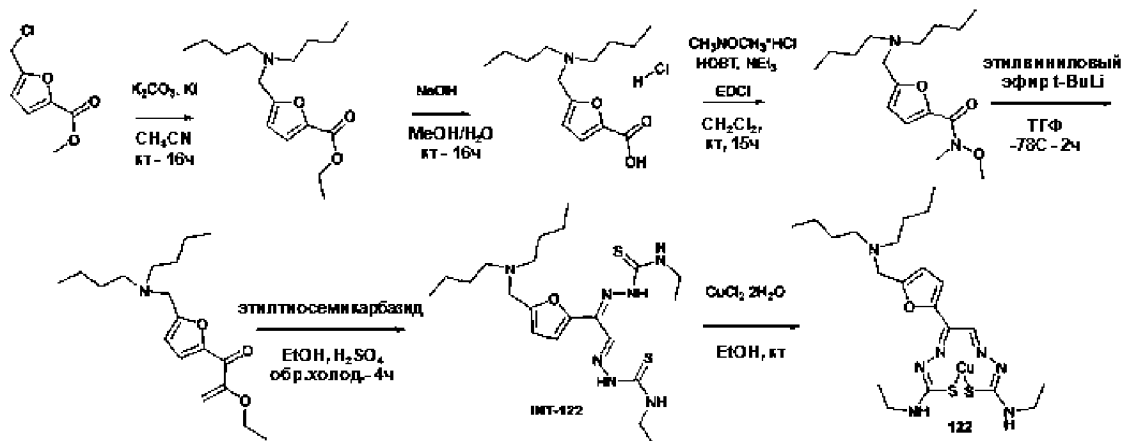
2-этокси-1-(1-(фуран-2-илметил)-2,5-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-он (2,91 г, 10,6 ммоль) растворяли в EtOH (150 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (2,24 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH , водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Выход 1,6 г (35,8%). ЖХ-МС 1,63 мин, m/z 420,5 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 121:

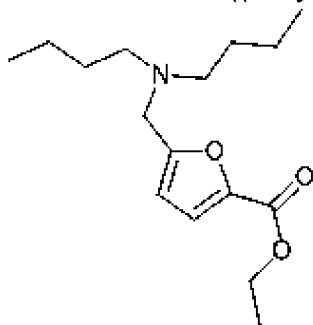


Дигидрат хлорида меди (II) (0,31 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-121 (0,75 г, 1 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,6 г (68,9%).

Схема 83: Синтез соединения 122



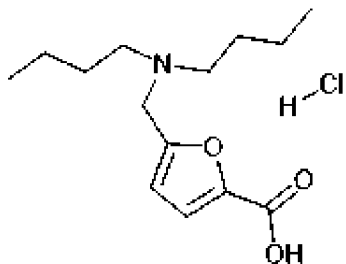
Синтез этил-5-((дибутиламино)метил)фуран-2-карбоксилата:



К раствору метил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (4 г, 21,2 ммоль) в CH_3CN (200 мл) добавляли дибутиламин (2,88 г, 1,05 экв.), карбонат калия (5,86 г, 2 экв.) и йодид калия (0,63 г, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3×100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали. Продукт использовали без очистки. Выход 5,9 г

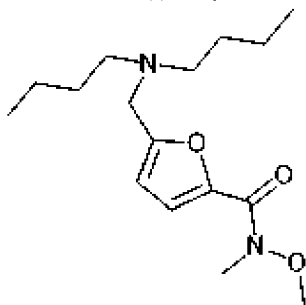
(98,9%). ЖХ-МС 1,08 мин, m/z 282,5 $[M]^{+}$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ (м. д.) : 7,12 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 2H), 3,71 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,54-2,31 (м, 4H), 1,53-1,20 (м, 12H), 0,90 (т, $J=7,3$ Гц, 6H).

Синтез 5-((дибутиламино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты:



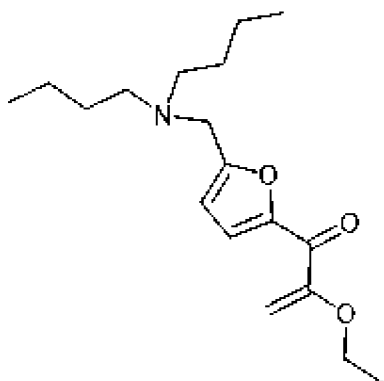
К раствору этил-5-((дибутиламино)метил)фуран-2-карбоксилата (5,9 г, 21 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли раствор NaOH (2,1 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 6,07 г (99,9%). ЖХ-МС 1,09 мин, m/z 254,9 $[M]^{+}$.

Синтез 5-((дибутиламино)метил)-N-метокси-N-метилфуран-2-карбоксамида:



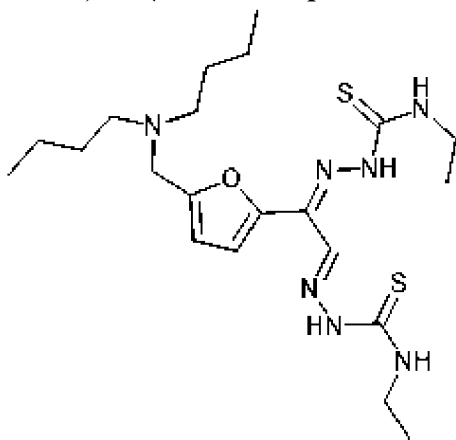
К перемешанной смеси 5-((дибутиламино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (6,07 г, 21 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (2,45 г, 1,2 экв.), HOBT (3,4 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (10,3 мл, 7,4 г, 3,5 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (4,81 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент DCM 100%, затем DCM/MeOH 96:4). Выход 4,28 г (69%). ЖХ-МС 0,93 мин, m/z 297,6 $[M]^{+}$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ (м. д.) : 7,10 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,53-2,40 (м, 4H), 1,46 (дт, $J=14,9$, 7,4 Гц, 4H), 1,30 (дт, $J=14,7$, 7,3 Гц, 4H), 0,90 (т, $J=7,3$ Гц, 6H).

Синтез 1-(5-((дибутиламино)метил)фуран-2-ил)-2-этоксипропан-2-ен-1-она:



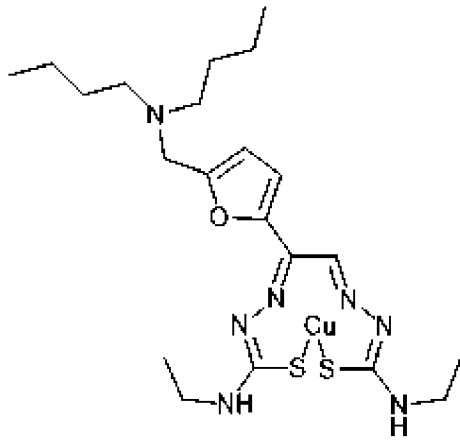
Раствор этилвинилового эфира (2,68 г, 3,55 мл, 5,5 экв.) в сухом THF (130 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,6 М в пентане, 21 мл, 5 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C . Добавляли раствор 5-((дибутиламино)метил)-*N*-метокси-*N*-метилфуран-2-карбоксиамида (2,1 г, 7,4 ммоль) в THF и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ (гексан/EtOAc 10:1). Смесь выливали в водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 2,07 г (99,8%). ЖХ-МС 1,19 мин, m/z 308,6 $[\text{MH}]^+$.

Синтез INT-122 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((дибутиламино)метил)фуран-2-ил)этан-1,2-диилден)бис(*N*-этилгидразин-1-карботиоамид)):



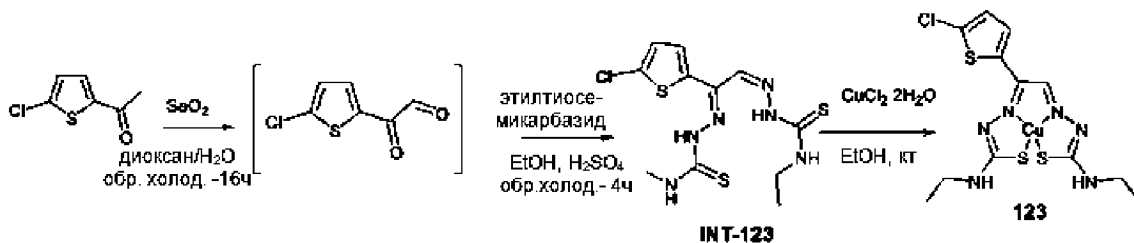
1-(5-((дибутиламино)метил)фуран-2-ил)-2-этоксипроп-2-ен-1-он (2,07 г, 6,7 ммоль) растворяли в EtOH (150 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (1,6 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакцию смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, раствором карбоната калия, водой, Et_2O и сушили. Выход 0,79 г (24,3%). ЖХ-МС 1,32 мин, m/z 482,4 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 122:

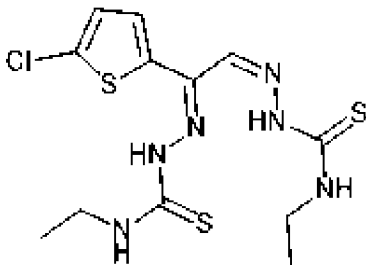


Дигидрат хлорида меди (II) (0,18 г, 1 экв.) добавляли к **INT-122** (0,51 г, 1 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,41 г (71,3%).

Схема 84: Синтез соединения 123



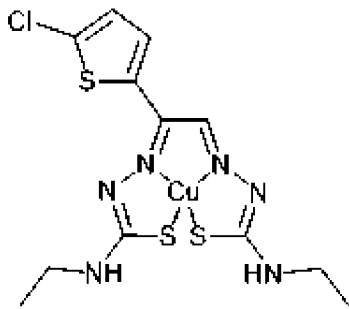
Синтез INT-123 ((2Z,2'Z)-2,2'-(1-(5-хлортиофен-2-ил)этан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



Трехгорлую колбу заполняли SeO_2 (0,76 г, 1,05 экв.), 1,4-диоксаном (14 мл) и водой (2,5 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали до растворения большей части SeO_2 . Добавляли 1-(5-хлортиофен-2-ил)этан-1-он (1 г, 6,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником всю ночь. Твердые частицы селена осаждались в ходе реакции. Смесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали через диатомитовую землю с удалением селена. Осадок на фильтре промывали частями 1,4-диоксана. Фильтрат выпаривали досуха и растворяли в EtOH (50 мл). Добавляли этилтиосемикарбазид (1,48 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Продукт кристаллизовали из ацетонитрила. Выход 1,3 г (55,8%). ЖХ-МС 1,78

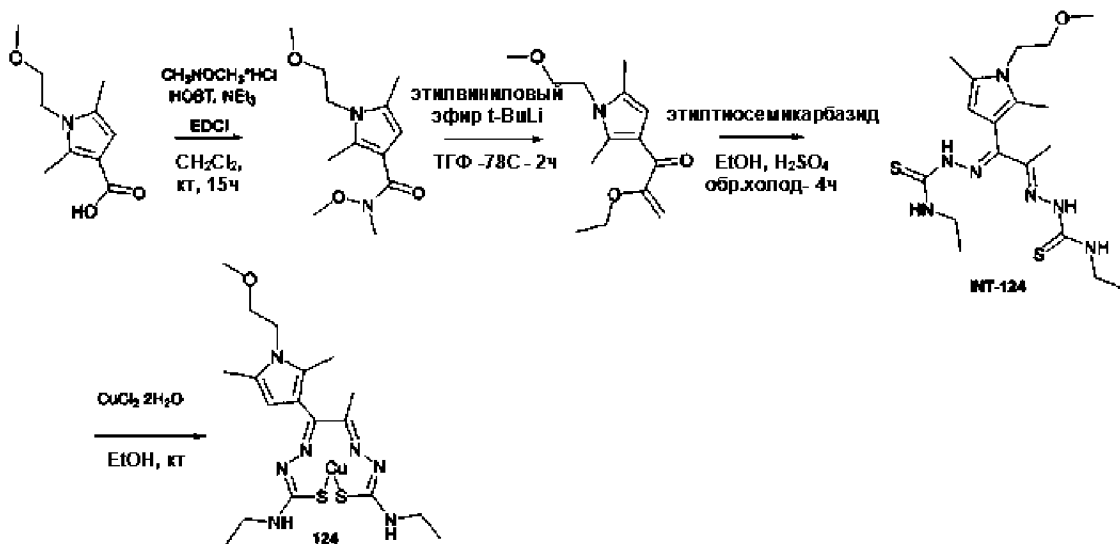
мин, m/z 377,4 $[M]^+$.

Синтез соединения 123:

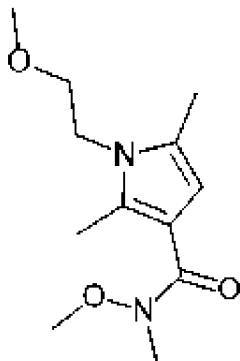


Дигидрат хлорида меди (II) (0,095 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-123 (0,21 г, 0,6 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,24 г (98,7%).

Схема 85: Синтез соединения 124



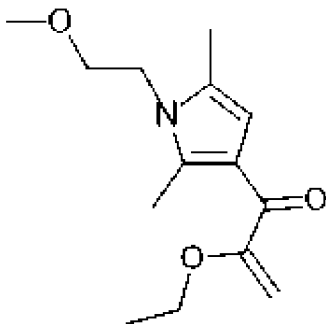
Синтез N-метокси-1-(2-метоксиэтил)-N,2,5-триметил-1H-пиррол-3-карбоксамид:



К перемешанной смеси 1-(2-метоксиэтил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (2,69 г, 13,6 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,6 г, 1,2 экв.), HOBT (2,5 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (3,8 мл, 2,76 г, 2 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI

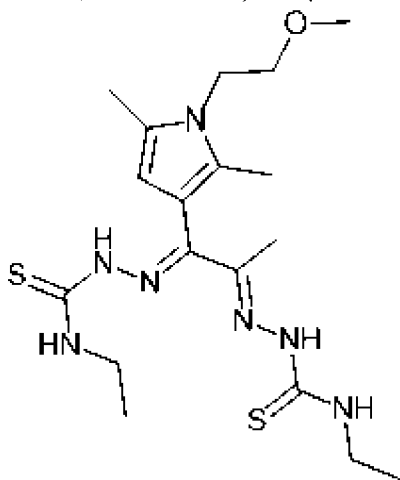
(3,14 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали далее без дополнительной очистки. Выход 2,33 г (71,1%). ЖХ-МС 1,15 мин, m/z 241,4. $[\text{M}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м. д.): 6,19 (с, 1H), 3,96 (к, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,66 (т, $J=3,3$ Гц, 3H), 3,58-3,44 (м, 2H), 3,36-3,21 (м, 6H), 2,47 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

Синтез 2-этокси-1-(1-(2-метоксиэтил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (2,01 г, 2,7 мл, 6,7 экв.) в сухом THF (50 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 15 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор *N*-метокси-1-(2-метоксиэтил)-*N*,2,5-триметил-1H-пиррол-3-карбоксамида (1 г, 4,1 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали Et_2O (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,02 г (98%). ЖХ-МС 1,41 мин, m/z 252,4 $[\text{M}]^+$.

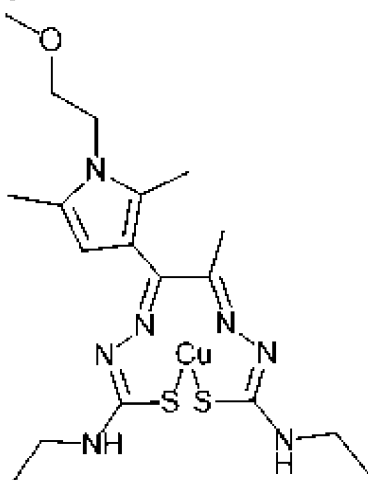
Синтез INT-124 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(1-(2-метоксиэтил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(*N*-этилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(1-(2-метоксиэтил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-ил)проп-2-ен-1-он (1,02 г, 4 ммоль) растворяли в EtOH (25 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,99 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с

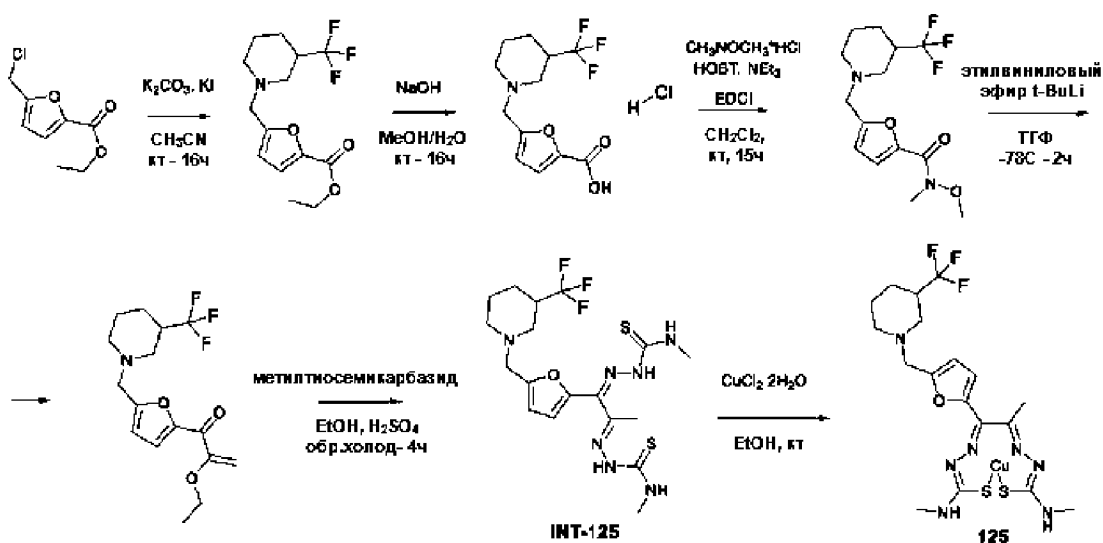
обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na₂CO₃, водой, Et₂O и сушили. Выход 0,48 г (27%). ЖХ-МС 1,63 мин, m/z 426,0 [МН]⁺.

Синтез соединения 124:



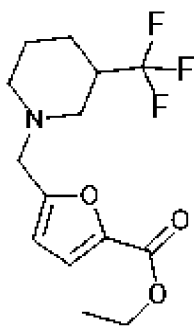
Дигидрат хлорида меди (II) (0,23 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-124 (0,5 г, 1,3 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,5 г (88,7%).

Схема 86: Синтез соединения 125



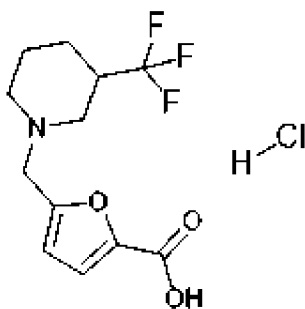
**Синтез
карбоксилата:**

этил-5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-



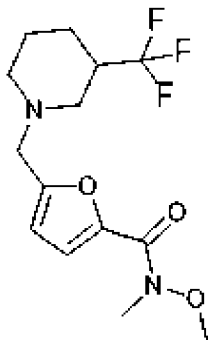
К раствору этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (2,5 г, 13,2 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли 3-(трифторэтил)пиперидин (2,03 г, 1 экв.), карбонат калия (5,5 г, 3 экв.) и йодид калия (0,66 г, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (3×50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безв. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Выход 3,9 г (96,3%). ЖХ-МС 1,00 мин, m/z 306,3 [МН]⁺.

Синтез 5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты:



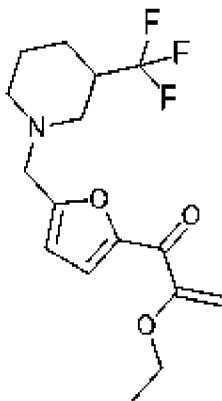
К раствору этил-5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилата (3,9 г, 12,7 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляли раствор NaOH (1,27 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1. Подкисленный раствор выпаривали досуха и обрабатывали ацетонитрилом. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат выпаривали в вакууме досуха. Выход 3,88 г (96,8%). ЖХ-МС 0,7 мин, m/z 278,5 [МН]⁺.

Синтез N-метокси-N-метил-5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксамиды:



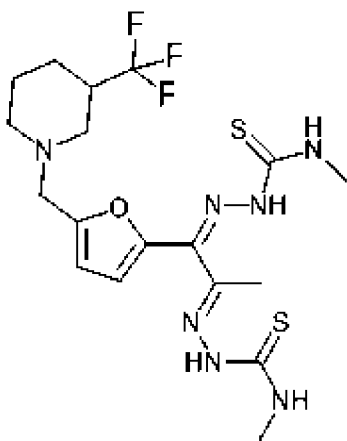
К перемешанной смеси 5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (3,88 г, 12,4 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (1,45 г, 1,2 экв.), HOBT (2,23 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (6,9 мл, 5 г, 4 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (2,85 г, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент CCl₄/EtOAc 1:1). Выход 2,91 г (73,5%). ЖХ-МС 0,93 мин, m/z 321,4 [MH]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,11 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,34 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,07 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,92 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,50-2,23 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,94 (д, J=12,2 Гц, 1H), 1,75 (д, J=19,3 Гц, 1H), 1,59 (к, J=13,1 Гц, 1H).

Синтез 2-этокси-1-(5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-она:



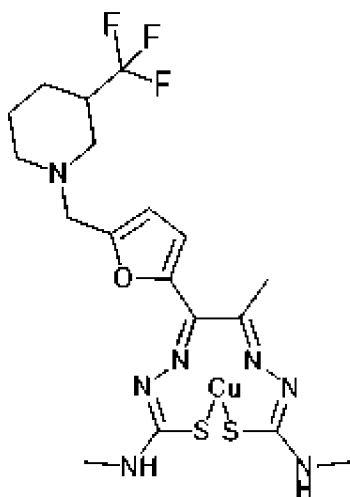
Раствор этилвинилового эфира (1,66 г, 2,2 мл, 6,7 экв.) в сухом THF (80 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 12 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин и охлаждали до -30°C. Добавляли раствор N-метокси-N-метил-5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксамид (1,1 г, 3,4 ммоль) в THF, а затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. За прогрессом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь выливали в водн. NH₄Cl и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1,13 г (99%). ЖХ-МС 1,1 мин, m/z 332,6 [MH]⁺.

Синтез INT-125 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)пропан-1,2-диилден)бис(N-метилгидразин-1-карботиоамид)):



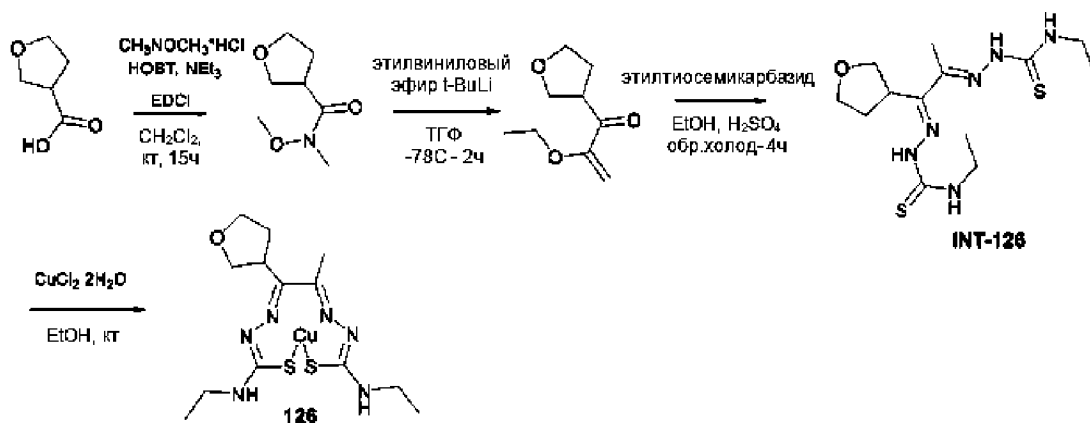
2-этокси-1-(5-((3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он (1,13 г, 3,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (50 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (0,72 г, 2 экв.) и 3 капли H₂SO₄. Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водой, Et₂O и сушили. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент CCl₄/EtOAc 1:1) Выход 0,22 г (13,2%). ЖХ-МС 1,15 мин, m/z 478,5 [MH]⁺.

Синтез соединения 125:

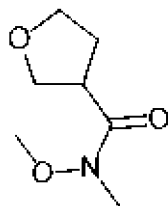


Дигидрат хлорида меди (II) (0,183 г, 1.1 экв.) добавляли к **INT-125** (0,4 г, 9,8 ммоль, 1 экв.) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, метанолом, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,16 г (34,8%).

Схема 87: Синтез соединения 126

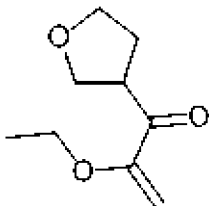


Синтез N-метокси-N-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамид:



К перемешанной смеси тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (3,71 г, 31,9 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (3,74 г, 1,2 экв.), HOBT (5,87 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (8,9 мл, 6,46 г, 2 экв.) в DCM (100 мл) при 5°C добавляли EDCI (7,35 г, 1,2 экв.) и реакцию перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент DCM 100%, затем DCM/EtOAc 8:2). Выход 3,06 г (60,1%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 4,01 (т, J=8,3 Гц, 1H), 3,89-3,73 (м, 3H), 3,68 (д, J=1,0 Гц, 3H), 3,38 (дд, J=17,7, 10,3 Гц, 1H), 3,18 (д, J=11,2 Гц, 3H), 2,25-2,14 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H).

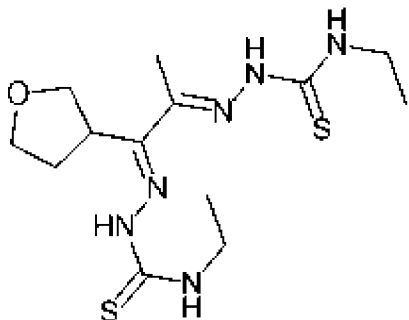
Синтез 2-этокси-1-(тетрагидрофуран-3-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (4,48 г, 6 мл, 6,6 экв.) в сухом THF (1000 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *tert*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 33 мл, 6 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C. Добавляли раствор N-метокси-N-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамид (0,56 г, 7 ммоль) в THF (15мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали Et₂O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной

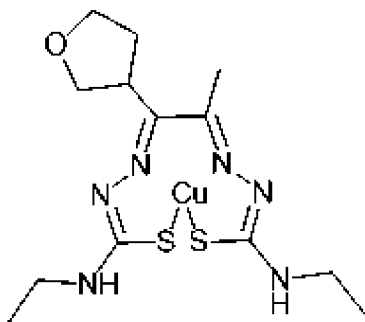
очистки. Выход 1,6 г (99,8%). ЖХ-МС 0,91 мин, m/z 180,9 $[M]^+$.

Синтез INT-126 ((2E,2'E)-2,2'-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пропан-1,2-дилиден)бис(N-этилгидразин-1-карботиоамид)):



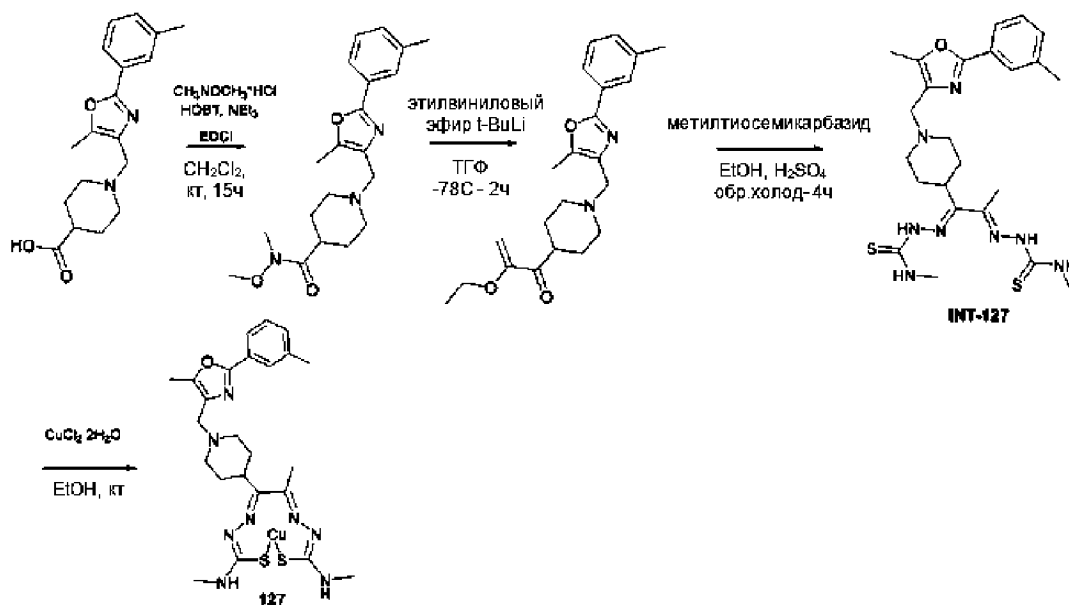
2-этокси-1-(тетрагидрофуран-3-ил)проп-2-ен-1-он (1,6 г, 9,4 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл), добавляли этилтиосемикарбазид (0,33 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Образованный осадок фильтровали, промывали EtOH, водн. нас. Na_2CO_3 , водой, Et_2O и сушили. Продукт очищали кристаллизацией из CH_3CN . Выход 0,13 г (26,4%). ЖХ-МС 1,25 мин, m/z 317,3 $[M]^+$.

Синтез соединения 126:

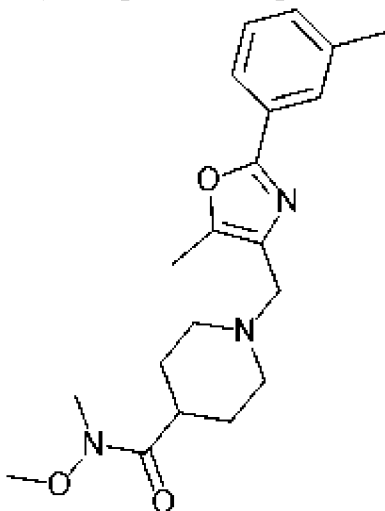


Дигидрат хлорида меди (II) (0,17 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору INT-126 (0,32 г, 1 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,34 г (88,7%).

Схема 88: Синтез соединения 127

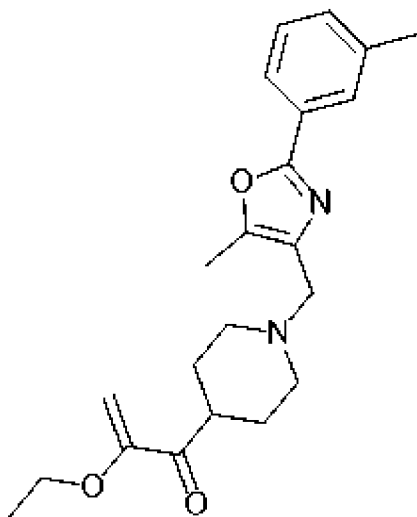


Синтез *N*-метокси-*N*-метил-1-((5-метил-2-(*m*-толил)оксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамида:



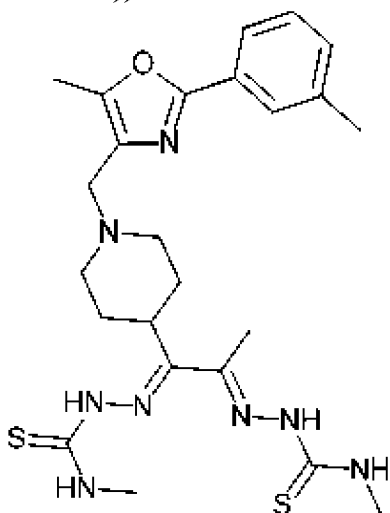
К перемешанной смеси 1-((5-метил-2-(*m*-толил)оксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (5,1 г, 16,2 ммоль), *N*, *O*-диметилгидроксиламина (1,9 г, 1,2 экв.), HOBT (2,63 г, 1,2 экв.) и триэтиламина (5,6 мл, 4,03 г, 2,5 экв.) в DCM (50 мл) при 5°C добавляли EDCI (3,73 г, 1,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент DCM 100%, затем DCM/MeOH 96:4). Выход 2,3 г (39,7%). ЖХ-МС 1,16 мин, *m/z* 358,5 [MН]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (м. д.): 7,87 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,06 (д, J=11,1 Гц, 2H), 2,67 (с, 1H), 2,40 (д, J=1,1 Гц, 6H), 2,15 (с, 2H), 1,89 (дд, J=22,2, 10,5 Гц, 2H), 1,78 (с, 2H).

Синтез 2-этокси-1-1-((5-метил-2-(*m*-толил)оксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)проп-2-ен-1-она:



Раствор этилвинилового эфира (2,55 г, 3,4 мл, 5,5 экв.) в сухом THF (130 мл) охлаждали до -78°C и добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 М в пентане, 20 мл, 5 экв.). Смесь нагревали до 0°C в течение периода 1 ч, перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали до -30°C . Добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метил-1-((5-метил-2-(*m*-толил)оксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид (2,3 г, 6,4 ммоль) в THF (15 мл) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над водн. Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 2,37 г (100%). ЖХ-МС 1.25 мин, m/z 369,4 $[\text{MH}]^+$.

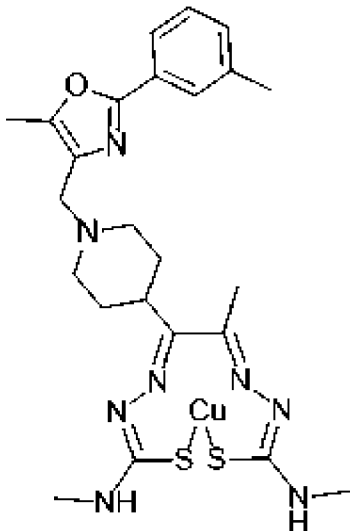
Синтез INT-127 ((2*E*,2'*E*)-2,2'-(1-(1-((5-метил-2-(*m*-толил)оксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пропан-1,2-диилден)бис(*N*-метилгидразин-1-карботиоамид)):



2-этокси-1-(1-((5-метил-2-(*m*-толил)оксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)проп-2-ен-1-он (2,37 г, 2,2 ммоль) растворяли в EtOH (150 мл), добавляли метилтиосемикарбазид (1,35 г, 2 экв.) и 3 капли H_2SO_4 . Перемешанную реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем поддерживали в течение 15 ч при к. т. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и

промывали водн. нас. NaHCO_3 , водой, сушили над безв. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент DCM/MeOH 96:4). Выход 0,44 г (13,3%). ЖХ-МС 1,31 мин, m/z 515,3 $[\text{MH}]^+$.

Синтез соединения 127:



Дигидрат хлорида меди (II) (0,024 г, 1 экв.) добавляли к перемешанному раствору **INT-127** (0,073 г, 0,14 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали в течение 15 ч при к. т. Образованный комплекс осаждали в виде красно-коричневого порошка. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0,057 г (69,7%).

Пример 7: Эффективность соединений меди у мышей $\text{SOD1}^{\text{G93A}}$

Модель линии трансгенных мышей $\text{SOD1}^{\text{G93A}}$ для лечения ALS является наиболее широко используемой животной моделью с 1990-х годов. Мышь была генетически сконструирована для сверхэкспрессии мутантной формы человеческого гена Cu/Zn супероксиддисмутазы 1 (SOD1), содержащей ассоциированную с ALS мутацию глицина в аланин в положении 93 аминокислоты (G93A). Эти мыши воспроизводят многие признаки ALS, такие как потеря двигательных нейронов, истощение мышц, прогрессирующий паралич и снижение выживаемости. Кроме того, мышьяная модель $\text{SOD1}^{\text{G93A}}$ является оптимальной для скрининга лекарственных средств, поскольку болезнь развивается рано и прогрессирует умеренно.

Мышей обрабатывали средой-носителем, 10 мг/кг или 30 мг/кг CuATSM или одним из производных: соединение 25 (2% ДМСО, 10% KolliphorHS15), соединение 9 (0,5% метилцеллюлозы), соединение 24 (0,5% метилцеллюлозы, 0,4% TWEEN-80) и соединение 37 (0,5% метилцеллюлозы, 0,4% TWEEN-80). Измерения проводили для оценки составного потенциала действия мышцы (CMAP), шкалы неврологической оценки Neuroscore, начала заболевания и выживаемости.

Способы:

Шкала неврологической оценки Neuroscore

Neuroscore представляет собой неврологическую систему оценок, основанную на

визуальном наблюдении за задней конечностью и предназначенную для оценки нервно-мышечной функции мышцей SOD1^{G93A}. Наблюдение за задней конечностью обусловлено тем, что это самый ранний неврологический признак заболевания у мышцей SOD1^{G93A}. Этот способ обеспечивает объективную оценку начала пареза (легкого или частичного паралича), а также прогрессирования и тяжести паралича. Этот способ также оказался достаточно чувствительным для выявления изменений в развитии болезни, вызванных лекарственными средствами. Neuroscore состояла из 0-4, соответствующая следующим наблюдениям: NS0=задние конечности имеют нормальный размах; NS1=задние конечности имеют аномальный размах; NS2=задние конечности имеют признаки пареза или частично парализованы; NS3=жесткий паралич задних конечностей; NS4=мышца не может самостоятельно встать на ноги. Эти измерения использовали в настоящем исследовании для оценки начала заболевания.

Начало заболевания и выживаемость

Было показано, что у мышцей SOD1^{G93A} значительно сокращалась продолжительность жизни по сравнению с мышцами дикого типа. Начало заболевания у мышцей SOD1^{G93A} обычно происходило в возрасте 90-100 дней, и в конечном итоге мышца погибала от болезни в возрасте 120-130 дней. Для сравнения, мышца дикого типа того же происхождения может прожить до 2 лет. Начало заболевания в настоящем исследовании определяли как время наблюдения по Neuroscore NS2 у мышцей, в то время как точку по Neuroscore NS4 рассматривали как гуманную конечную точку. Приведенные р-значения, иллюстрирующие статистическую значимость, представляют собой логарифмический ранговый критерий.

Составной потенциал действия мышцы (СМАР)

Составной потенциал действия мышцы (СМАР) представляет собой электрофизиологический метод, с помощью которого оценивали функциональную целостность двигательных аксонов. Самцов мышцей SOD1^{G93A} обрабатывали средой-носителем (контроль), 10 мг/кг или 30 мг/кг каждый день в течение пяти недель, начиная примерно с 50-го дня жизни, через желудочный зонд. Ответ измеряли в иннервируемой передней большеберцовой мышце (ТА) с помощью имплантированного регистрирующего электрода. Для установления исходных показателей СМАР мышцей обезболивали и стимулировали седалищный нерв с помощью имплантированных микроэлектродов, которые обеспечивали небольшие электрические токи до обработки соединением ил средой-носителем. Затем мышцей располагали в случайном порядке в каждую когорту для обработки. После ежедневного дозирования и в конце эксперимента данные СМАР регистрировали и сравнивали с исходными измерениями для расчета изменений по сравнению с исходным уровнем и % от исходного уровня. Данные рассчитывали и представляли как среднее \pm SEM, а статистику рассчитывали с помощью одностороннего ANOVA с критерием множественного сравнения Даннетта по сравнению с контрольными мышцами; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Результаты:

CuATSM

CuATSM использовали в клинических исследованиях в качестве экспериментального способа лечения ALS, но он испытывает определенные недостатки, которые могут ограничить его использование в качестве терапевтического средства. Было показано, что CuATSM обладает высоким сродством к меди, что потенциально делает это средство неэффективной средой-носителем для доставки в обход системы распределения, которая естественным образом ограничивает перенос меди в центральную нервную систему. Кроме того, CuATSM характеризуется компактной, симметричной структурой, что способствует еще одному ограничению, связанному с этим соединением: его компактная структура позволяет компоненту лиганда ATSM быстро образовывать чрезвычайно стабильные кристаллы, что вызывает ряд проблем при изготовлении и составлении формулы этого соединения, препятствуя его способности служить в качестве подходящего фармакологического средства.

Самцов мышей SOD1^{G93A} обрабатывали 10 мг/кг (n=9) или 30 мг/кг CuATSM (n=8) или средой-носителем (0,5% метилцеллюлозы, 0,4% TWEEN-80, 0,9% нормальный солевой раствор; n=9). Изменения по сравнению с исходными значениями СМАР были отмечены для каждой когорты мышей. После четырех недель ежедневного дозирования CuATSM или среды-носителя между разными когортами не наблюдали различий в изменениях по сравнению с исходным уровнем (**фиг. 1А**) или в процентах от исходных значений СМАР (**фиг. 1В**).

Соединение 25

Мышей SOD1G93A обрабатывали 10 мг/кг (n=9) или 30 мг/кг (n=9) соединения 25 или средой-носителем (2% ДМСО, 10% KolliphorHS15; n=8) ежедневно в течение 15 дней. Обработку проводили ежедневно, начиная примерно с 50-летнего возраста, с помощью желудочного зонда. Составной потенциал действия мышцы (СМАР) регистрировали для каждой когорты мышей как изменение по сравнению с исходным уровнем после пяти недель дозирования. У мышей, которым вводили либо 10 мг/кг, либо 30 мг/кг соединения 25, наблюдали значительное изменение показателей СМАР от исходного значения по сравнению с контрольными мышами (**фиг. 2А**). На **фиг. 2В** показаны данные СМАР в процентах от исходного уровня после 5 недель дозирования. Мыши, получавшие 10 мг/кг или 30 мг/кг соединения 25, демонстрировали значительно меньшие изменения, чем мыши, получавшие среду-носитель.

Было обнаружено, что регулярное ежедневное дозирование оказывает ряд положительных эффектов, в том числе отсрочку начала заболевания (**фиг. 3А**), измеряемую по началу пареза и по Neuroscore. Начало заболевания у мышей, получавших соединение 25, было более отсроченным по сравнению с мышами, получавшими среду-носитель, при этом у мышей, получавших 30 мг/кг, начало заболевания было значительно отсрочено (113 дней) по сравнению с мышами, получавшими 10 мг/кг (103 дня), и контрольными мышами, получавшими среду-носитель (98 дней).

Выживаемость также наблюдали на основании исследования по Neuroscore, и как

только мышь по Neuroscore достигала NS4, определяли, что мышь достигла гуманной конечной точки и регистрировали выживаемость. Обработка соединением 25 увеличивала среднее значение выживаемости на 7 дней (126 дней) для мышей, получавших 30 мг/кг, и на 6 дней (125 дней) для мышей, получавших 10 мг/кг, по сравнению с мышами, получавшими среду-носитель (119 дней) (**фиг. 3B**).

Вследствие значительного улучшения состояния мышей, получавших соединение 25, проводили дополнительные измерения у мышей, которым ежедневно регулярно дозировали 30 мг/кг соединения 25, и сравнивали с контрольными мышами. В целом, соединение 25 демонстрировало преимущества в исследовании эффективности выживания, основанном на начале бесповоротного неврологического заболевания, измеренного как доля при начале заболевания (**фиг. 4A**), доле выживших в зависимости от возраста (**фиг. 4B**), изменении веса тела (**фиг. 4C**) и ожидаемой порядковой оценке по среднему возрасту на момент достижения мышами неврологической оценки NS4 (**фиг. 4D**).

Соединение 9

Как и соединение 25, самцам мышей SOD1^{G93A} дозировали 10 мг/кг (n=8) или 30 мг/кг (n=8) соединения 9 или среду-носитель (0,5% метилцеллюлозы; n=9). Обработку начинали примерно на 50-й день жизни с помощью желудочного зонда и вводили мышам ежедневно. Значения СМАР были зарегистрированы для когорт после четырех недель дозирования соединения 9 или среды-носителя и представлены либо как изменение от исходного уровня (**фиг. 5A**), либо как % от исходного уровня (**фиг. 5B**). Начало заболевания (**фиг. 6A**) и выживаемость (**фиг. 6B**), и при этом не выявлено существенной разницы между мышами, получавшими либо дозу соединения 9, либо среды-носителя. В целом, соединение 9 не оказывало существенного влияния на начало заболевания или выживаемость у мышей SOD1G93A.

Соединение 24

Самцам мышей SOD1^{G93A} дозировали 10 мг/кг (n=9) или 30 мг/кг (n=9) соединения 24 или среды-носителя (0,5% метилцеллюлозы, 0,4% TWEEN-80; n=9) ежедневно, начиная примерно с 50-го дня жизни, с помощью желудочного зонда. Значения СМАР регистрировали для когорт после пяти недель дозирования соединения 24 или среды-носителя. Данные СМАР представлены либо как изменение по сравнению с исходным уровнем (**фиг. 7A**), либо как % от исходного уровня (**фиг. 7B**). У мышей, обработанных соединением 24 любой дозой, показатели СМАР значительно не улучшились по сравнению с контрольными мышами.

Несмотря на отсутствие значительного улучшения значений СМАР, у мышей, которым ежедневно вводили 30 мг/кг соединения 24, наблюдали значительную отсрочку начала заболевания (**фиг. 8A**) и выживание (**фиг. 8B**). У мышей, обработанных 30 мг/кг соединения, среднее значение начала заболевания было улучшено на 16 дней по сравнению с контролем (начало заболевания на 124 день). У этих же мышей выживаемость была увеличена на 11 дней, среднее значение выживаемости составляло

137 дней по сравнению со 126 днями, наблюдавшимися у контрольных мышей.

Соединение 37

Самцам мышей SOD1^{G93A} дозировали 10 мг/кг (n=9) или 30 мг/кг (n=9) соединения 37 или среды-носителя в качестве контроля (0,5% метилцеллюлозы, 0,4% TWEEN-80; n=9) ежедневно, начиная примерно с 50-го дня жизни, с помощью желудочного зонда. Значения СМАР измеряли после четырех недель дозирования. Данные СМАР представлены либо как изменение по сравнению с исходным уровнем (**фиг. 9А**), либо как % от исходного уровня (**фиг. 9В**). Обработка соединением 37 не уменьшала снижение СМАР у мышей с ALS.

Подобным образом, если начало заболевания (**фиг. 10А**) и выживаемость (**фиг. 10В**) измеряли у мышей, обработанных соединением 37 в любой из доз 10 мг/кг или 30 мг/кг, ни одна из доз существенно не повлияла на оба параметра по сравнению с мышами, обработанными средой-носителем.

Пример 8: In Vitro активность комплексов Cu

In vitro активность лигандов и их комплексов с Cu и Zn определяли как их способность повышать жизнеспособность нейрогенных клеток человека в клеточном анализе. Клетки обрабатывали соединениями, добавленными в культуральную среду, в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток определяли в конце периода обработки с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter Blue® (Promega). Соответствующие значения EC₅₀ рассчитывали с помощью подгонки нелинейной регрессии стандартной модели зависимости доза-ответ с переменным угловым коэффициентом, представленной в программном обеспечении GraphPad Prism.

Диапазоны активности соединений по данному изобретению представлены в таблице 1 в соответствии со следующим описанием:

A: EC₅₀ от 0,5 нМ до 10 нМ;

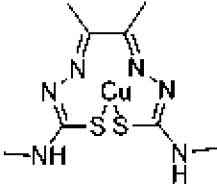
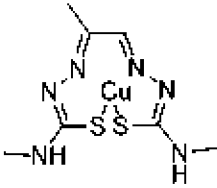
B: EC₅₀ от 11 нМ до 25 нМ;

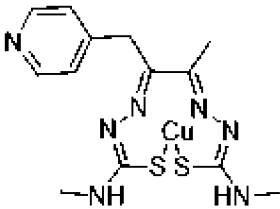
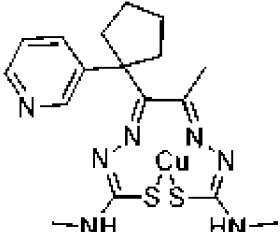
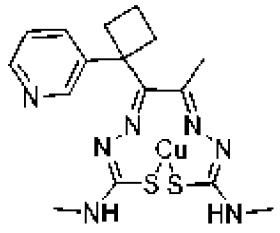
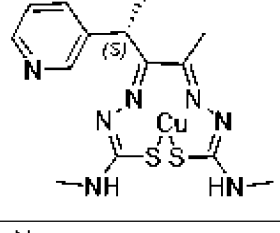
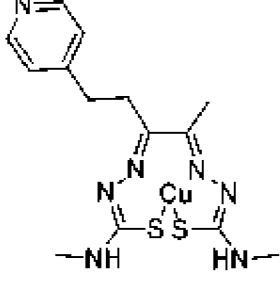
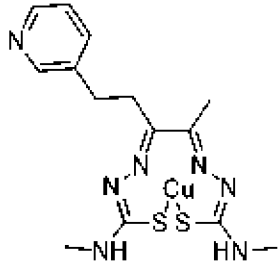
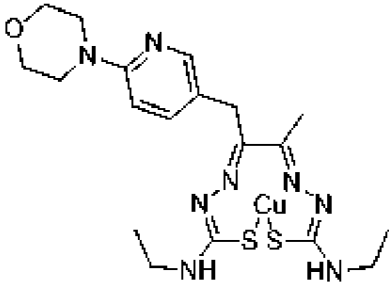
C: EC₅₀ от 26 нМ до 50 нМ;

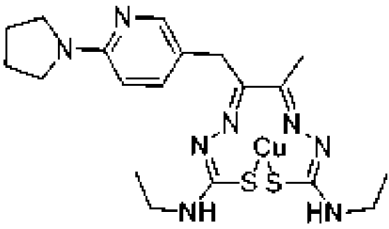
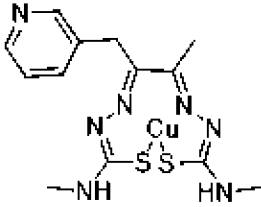
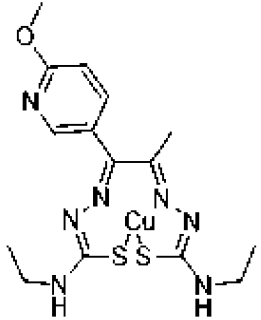
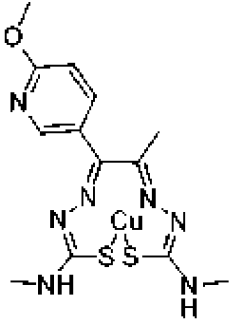
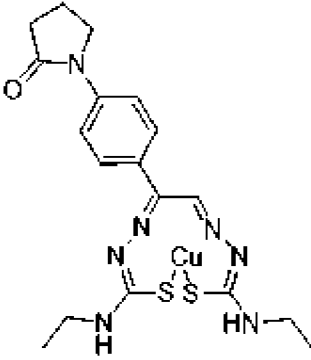
D: EC₅₀ от 51 нМ до 100 нМ; и

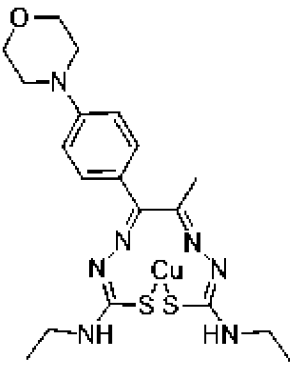
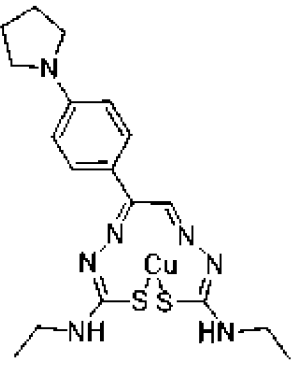
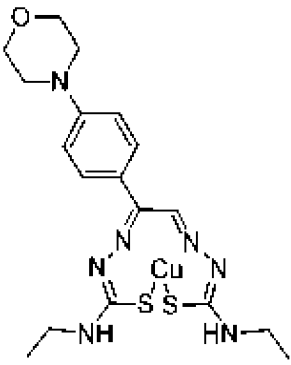
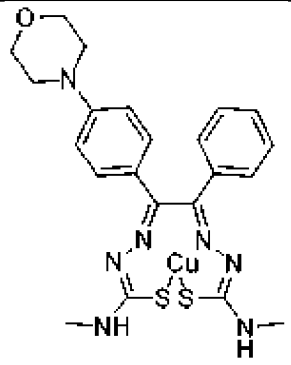
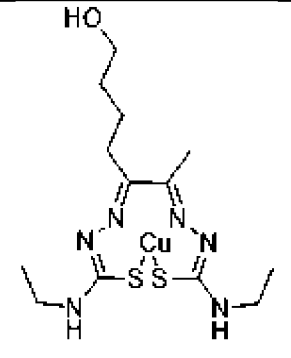
E: EC₅₀ от 101 нМ до 500 нМ.

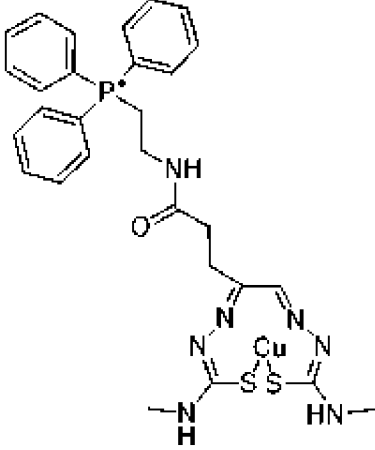
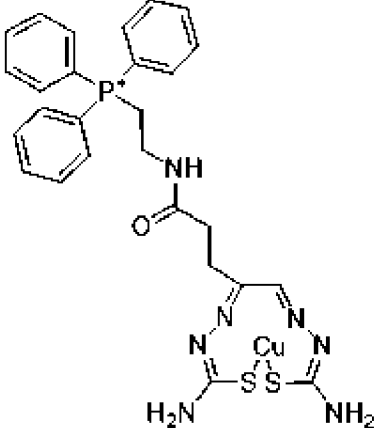
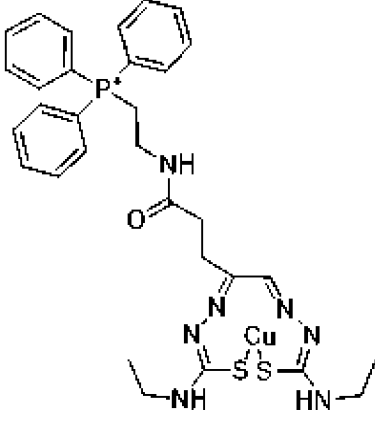
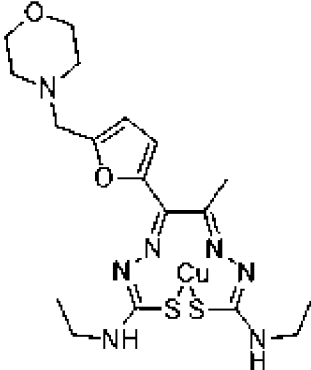
Таблица 1

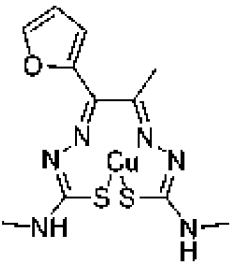
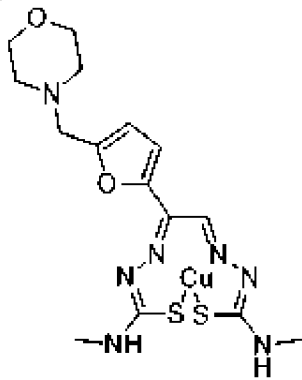
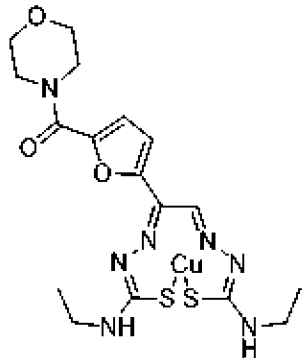
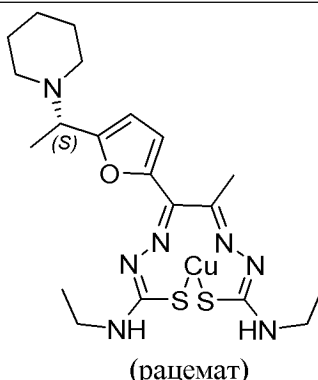
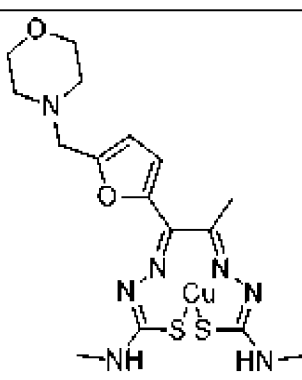
№ соед.	Структура	Активность
Cu-ATSM		D
Cu-PTSM		A

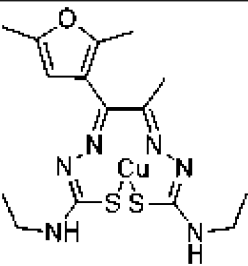
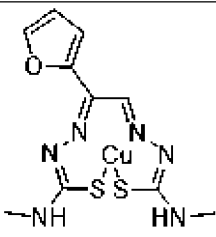
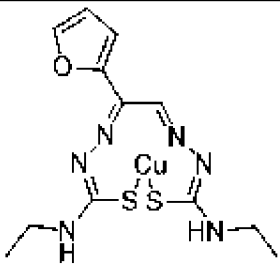
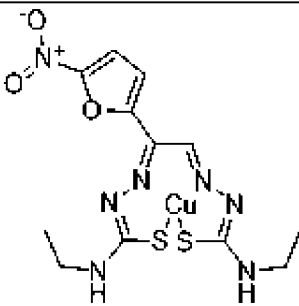
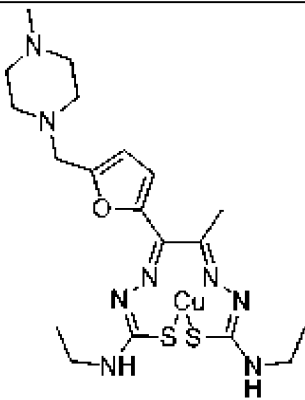
1		C
2		A
3		C
4		B
5		C
6		C
7		E

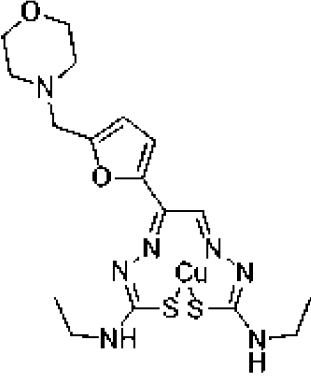
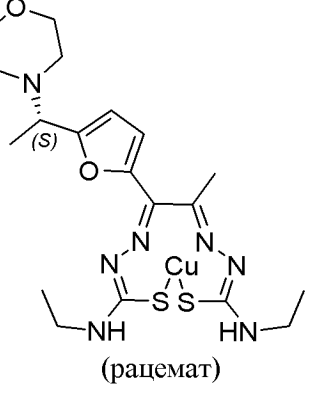
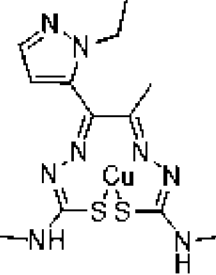
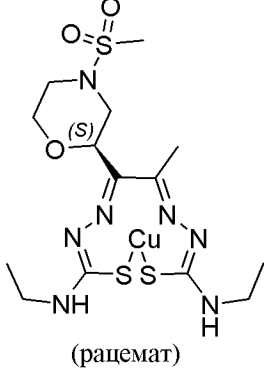
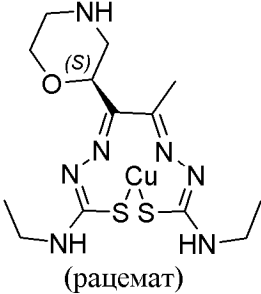
8		D
9		C
10		C
11		B
12		A

13		D
14		D
15		B
17		B
18		D

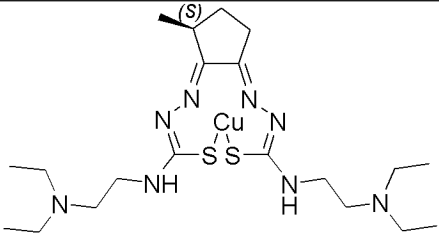
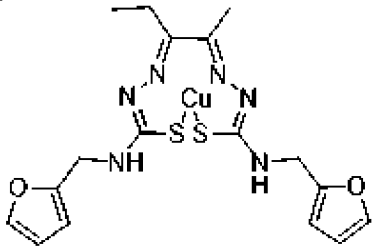
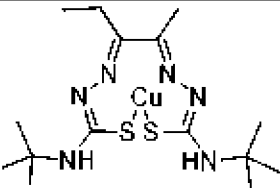
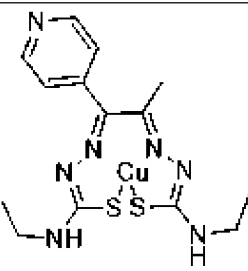
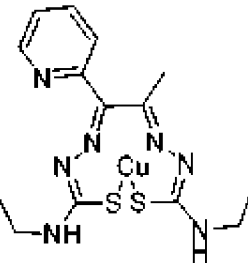
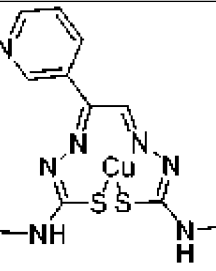
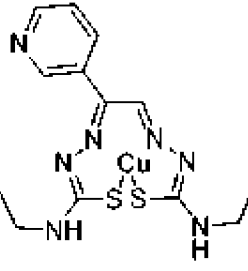
19		E
20		E
21		D
24		C

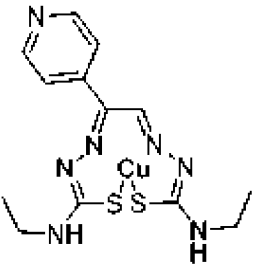
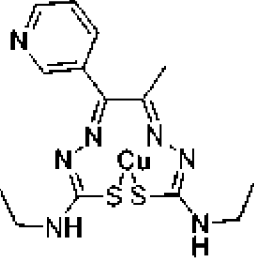
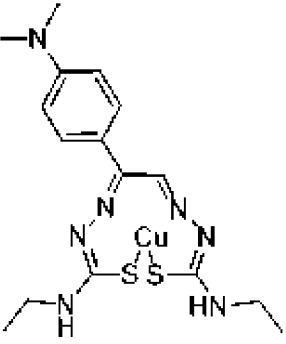
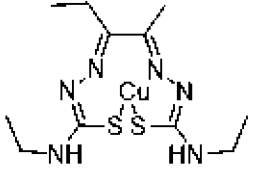
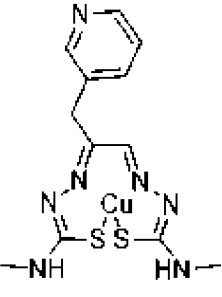
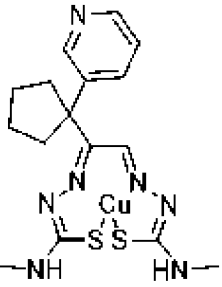
25	 <p>Chemical structure 25: A copper(II) complex coordinated to a bis-thioether ligand (two sulfur atoms bridged by a central sulfur atom) and a 2-(furan-2-yl)propanamide derivative. The copper atom is coordinated to two nitrogen atoms of the bis-thioether ligand and two nitrogen atoms of the 2-(furan-2-yl)propanamide derivative.</p>	A
29	 <p>Chemical structure 29: A copper(II) complex coordinated to a bis-thioether ligand and a 2-(furan-2-yl)propanamide derivative. The copper atom is coordinated to two nitrogen atoms of the bis-thioether ligand and two nitrogen atoms of the 2-(furan-2-yl)propanamide derivative. The 2-(furan-2-yl)propanamide derivative is substituted with a morpholine group.</p>	B
30	 <p>Chemical structure 30: A copper(II) complex coordinated to a bis-thioether ligand and a 2-(furan-2-yl)propanamide derivative. The copper atom is coordinated to two nitrogen atoms of the bis-thioether ligand and two nitrogen atoms of the 2-(furan-2-yl)propanamide derivative. The 2-(furan-2-yl)propanamide derivative is substituted with a morpholine group and an amide bond.</p>	B
31	 <p>Chemical structure 31: A copper(II) complex coordinated to a bis-thioether ligand and a 2-(furan-2-yl)propanamide derivative. The copper atom is coordinated to two nitrogen atoms of the bis-thioether ligand and two nitrogen atoms of the 2-(furan-2-yl)propanamide derivative. The 2-(furan-2-yl)propanamide derivative is substituted with a morpholine group and a chiral center (S). The structure is labeled as a racemate (рацемат).</p>	C
32	 <p>Chemical structure 32: A copper(II) complex coordinated to a bis-thioether ligand and a 2-(furan-2-yl)propanamide derivative. The copper atom is coordinated to two nitrogen atoms of the bis-thioether ligand and two nitrogen atoms of the 2-(furan-2-yl)propanamide derivative. The 2-(furan-2-yl)propanamide derivative is substituted with a morpholine group.</p>	A

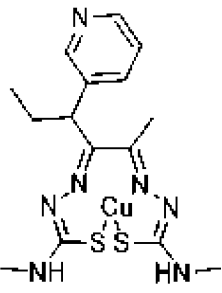
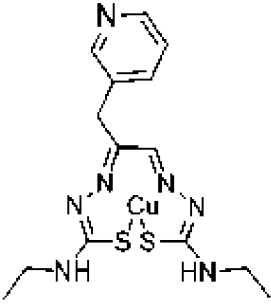
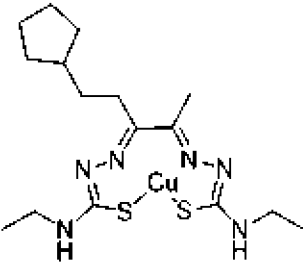
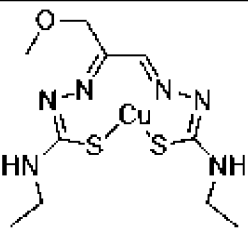
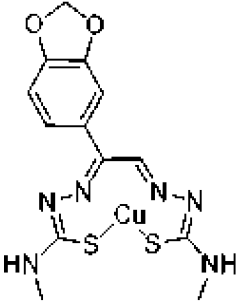
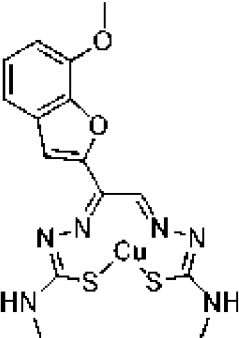
33	 <p>Chemical structure 33: A copper(II) complex with a dithiolene core coordinated to two ethylamino groups and a 2,4-dimethyl-5-furyl group.</p>	C
34	 <p>Chemical structure 34: A copper(II) complex with a dithiolene core coordinated to two NH groups and a furfuryl group.</p>	A
35	 <p>Chemical structure 35: A copper(II) complex with a dithiolene core coordinated to two ethylamino groups and a furfuryl group.</p>	B
36	 <p>Chemical structure 36: A copper(II) complex with a dithiolene core coordinated to two ethylamino groups and a 5-nitro-furfuryl group.</p>	C
37	 <p>Chemical structure 37: A copper(II) complex with a dithiolene core coordinated to two ethylamino groups and a furfuryl group with a piperazine ring attached.</p>	B

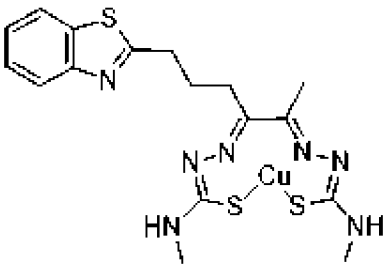
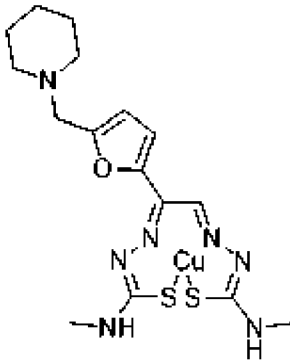
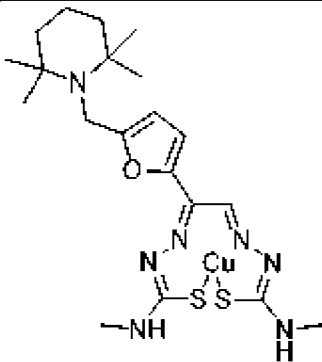
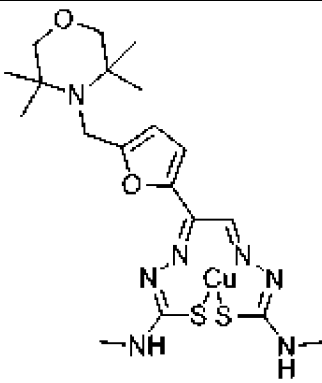
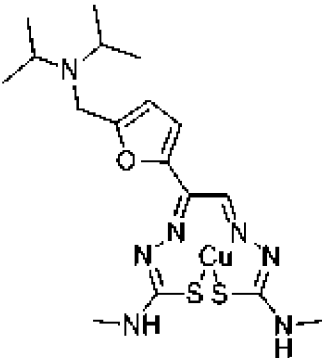
38	 <p>Chemical structure 38: A copper complex with a dithiolate ligand (two sulfur atoms bridged by a copper atom) and a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a furfuryl group (a furan ring attached to a methylene group) and a morpholine ring.</p>	C
39	 <p>Chemical structure 39: A copper complex with a dithiolate ligand (two sulfur atoms bridged by a copper atom) and a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a furfuryl group (a furan ring attached to a methylene group) and a morpholine ring. A methyl group is attached to the pyrazole ring, and a stereocenter is labeled (S). The text "(рацемат)" (racemate) is written below the structure.</p>	D
41	 <p>Chemical structure 41: A copper complex with a dithiolate ligand (two sulfur atoms bridged by a copper atom) and a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a morpholine ring and a pyridine ring.</p>	B
43	 <p>Chemical structure 43: A copper complex with a dithiolate ligand (two sulfur atoms bridged by a copper atom) and a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a furfuryl group (a furan ring attached to a methylene group) and a morpholine ring. A methyl group is attached to the pyrazole ring, and a stereocenter is labeled (S). The text "(рацемат)" (racemate) is written below the structure.</p>	B
44	 <p>Chemical structure 44: A copper complex with a dithiolate ligand (two sulfur atoms bridged by a copper atom) and a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a furfuryl group (a furan ring attached to a methylene group) and a morpholine ring. A methyl group is attached to the pyrazole ring, and a stereocenter is labeled (S). The text "(рацемат)" (racemate) is written below the structure.</p>	A

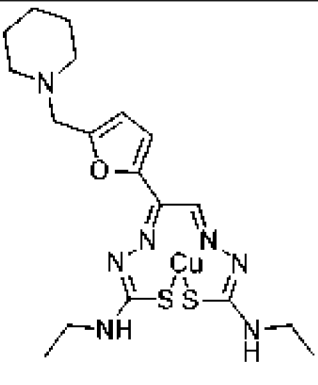
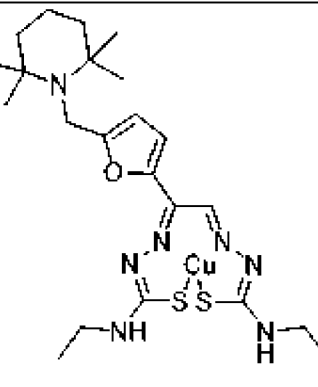
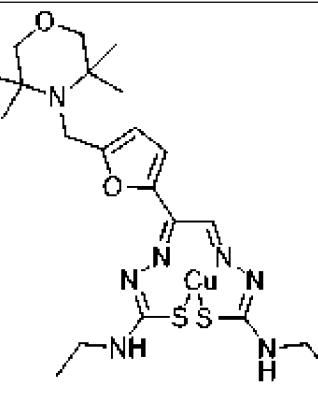
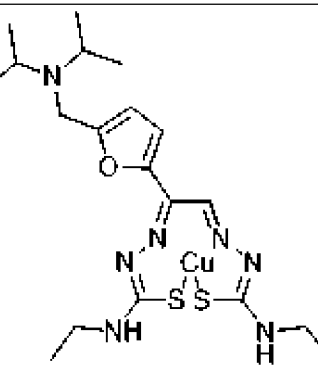
45	<p>(рацемат)</p>	C
46		C
47	<p>(рацемат)</p>	E
48	<p>(рацемат)</p>	E
49	<p>(рацемат)</p>	D
50	<p>(рацемат)</p>	D

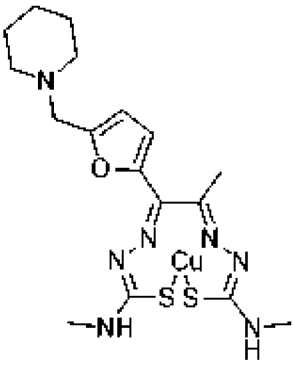
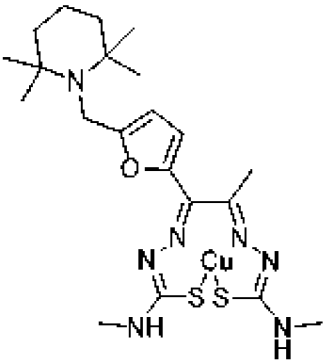
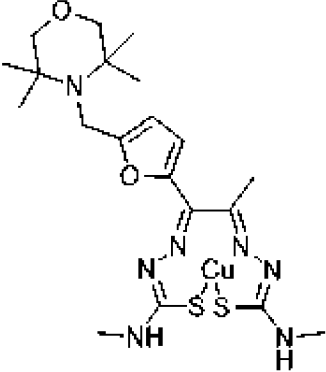
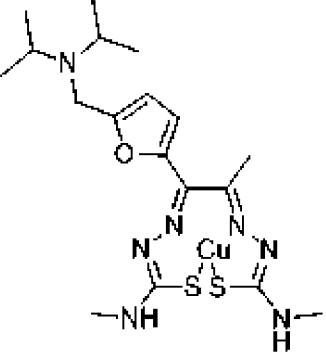
53	 <p>(рацемат)</p>	C
54		A
55		C
56		B
58		B
59		A
60		A

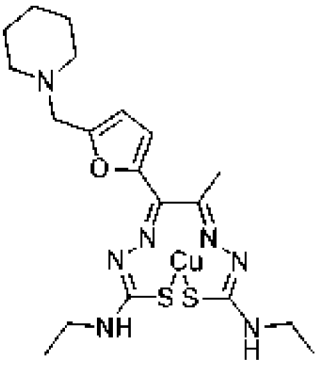
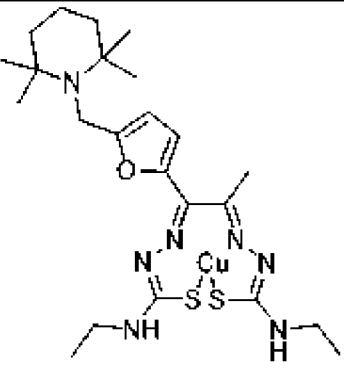
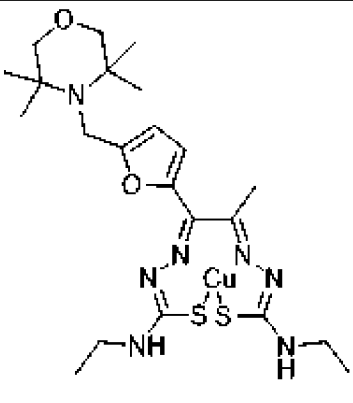
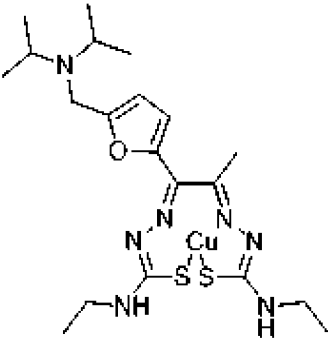
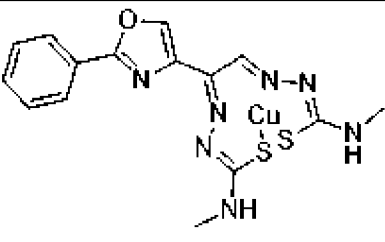
61		A
62		B
63		C
65		C
66		A
68		D

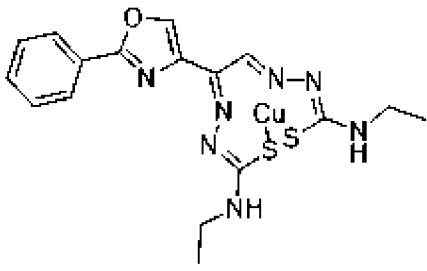
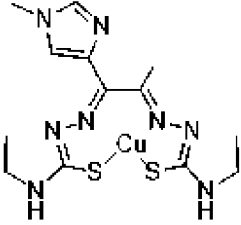
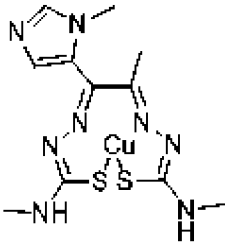
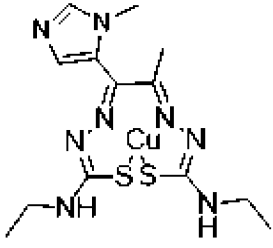
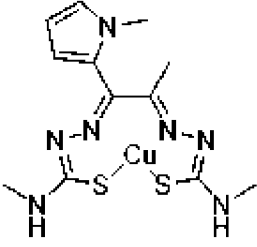
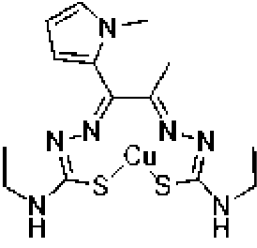
69		C
71		B
73		D
74		A
75		B
77		A

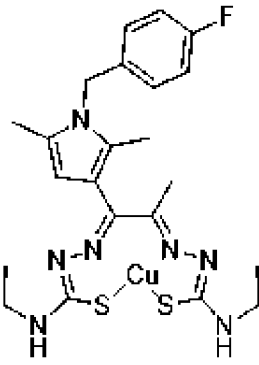
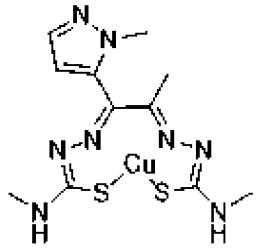
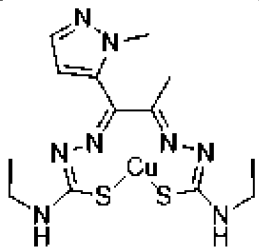
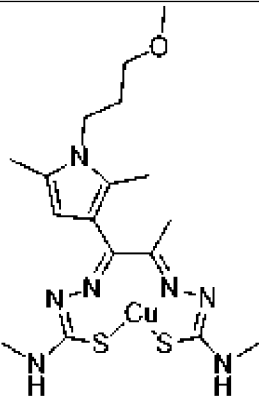
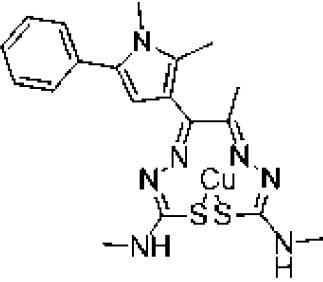
78		D
79		B
80		B
81		B
82		A

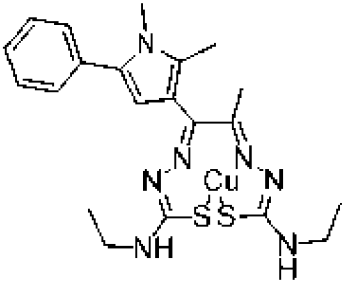
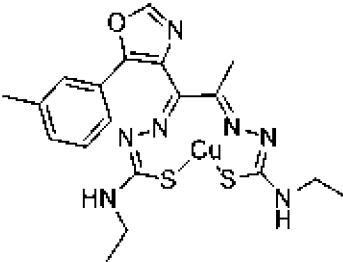
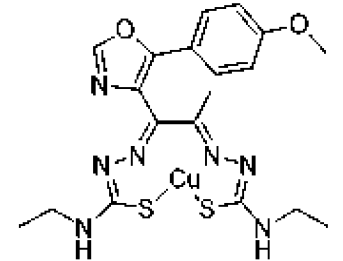
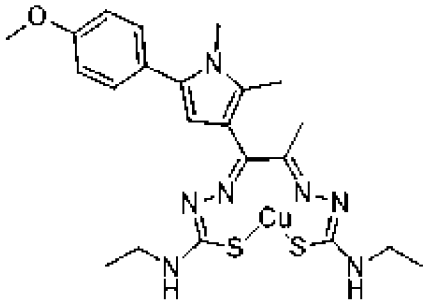
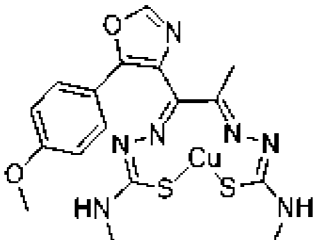
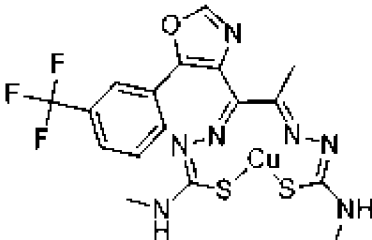
83		B
84		B
85		B
86		B

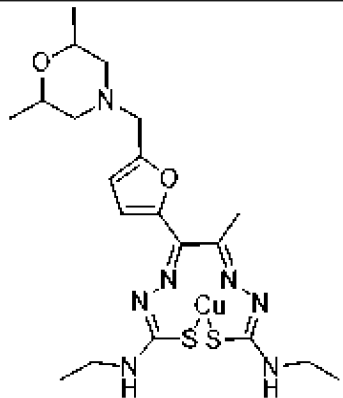
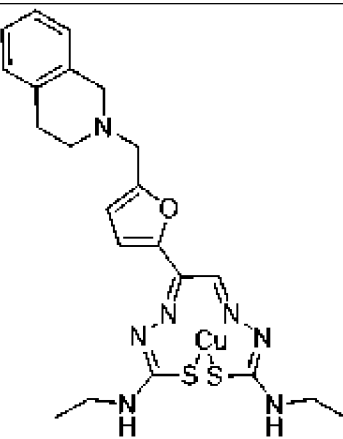
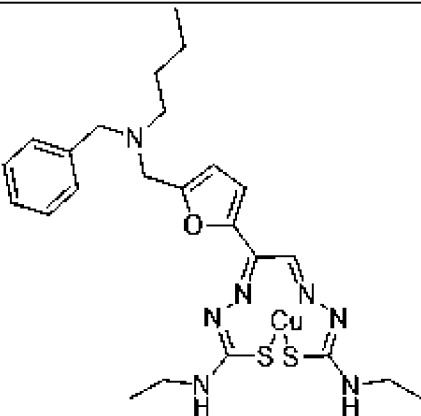
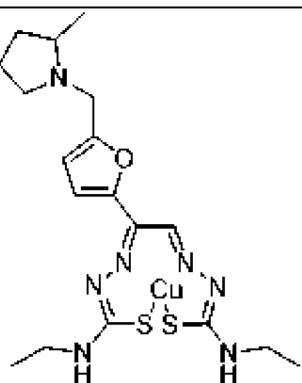
87	 <p>Chemical structure of compound 87: A copper(II) complex with a bis-iminothiolate ligand and a 2-(piperidin-2-ylmethyl)furan-5-yl group.</p>	A
88	 <p>Chemical structure of compound 88: A copper(II) complex with a bis-iminothiolate ligand and a 2-(1,1,1-trimethylpiperidin-2-ylmethyl)furan-5-yl group.</p>	B
89	 <p>Chemical structure of compound 89: A copper(II) complex with a bis-iminothiolate ligand and a 2-(1,1,1-trimethylmorpholin-2-ylmethyl)furan-5-yl group.</p>	C
90	 <p>Chemical structure of compound 90: A copper(II) complex with a bis-iminothiolate ligand and a 2-(diisopropylmethylamino)methylfuran-5-yl group.</p>	A

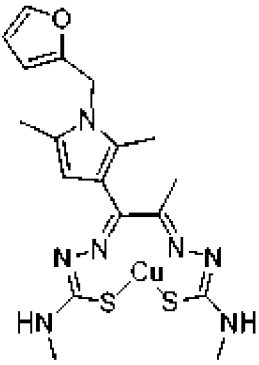
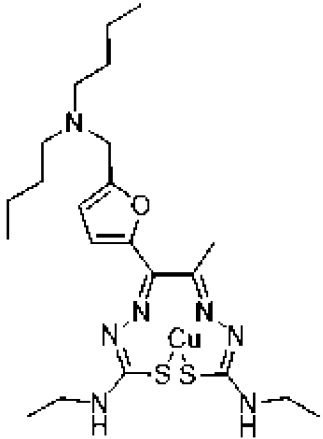
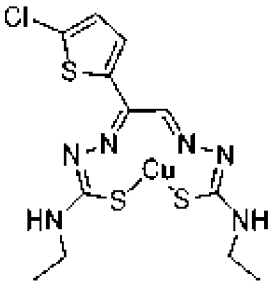
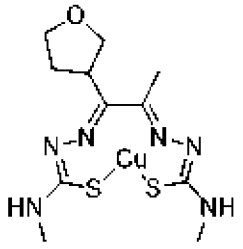
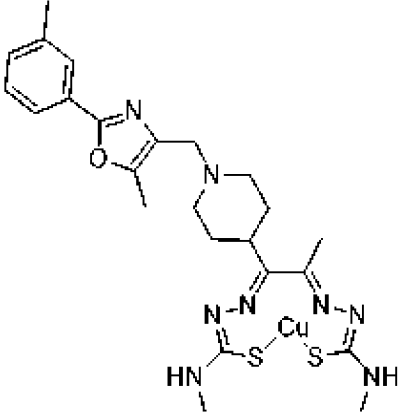
91		A
92		E
93		D
94		A
95		A

96		B
98		A
99		C
100		A
101		B
102		E

104	 <p>Chemical structure of compound 104: A copper(II) complex coordinated to a bis-imidazole ligand (1,2-bis(2-ethylamino)imidazole-5,5'-diyl) and a 2-(4-fluorophenyl)imidazole ligand. The copper atom is coordinated to two sulfur atoms of the bis-imidazole ligand and two nitrogen atoms of the 2-(4-fluorophenyl)imidazole ligand.</p>	B
105	 <p>Chemical structure of compound 105: A copper(II) complex coordinated to a bis-imidazole ligand (1,2-bis(2-ethylamino)imidazole-5,5'-diyl) and a 2-methylimidazole ligand. The copper atom is coordinated to two sulfur atoms of the bis-imidazole ligand and two nitrogen atoms of the 2-methylimidazole ligand.</p>	A
106	 <p>Chemical structure of compound 106: A copper(II) complex coordinated to a bis-imidazole ligand (1,2-bis(2-ethylamino)imidazole-5,5'-diyl) and a 2-methylimidazole ligand. The copper atom is coordinated to two sulfur atoms of the bis-imidazole ligand and two nitrogen atoms of the 2-methylimidazole ligand.</p>	A
107	 <p>Chemical structure of compound 107: A copper(II) complex coordinated to a bis-imidazole ligand (1,2-bis(2-ethylamino)imidazole-5,5'-diyl) and a 2-(3-methoxypropyl)imidazole ligand. The copper atom is coordinated to two sulfur atoms of the bis-imidazole ligand and two nitrogen atoms of the 2-(3-methoxypropyl)imidazole ligand.</p>	C
109	 <p>Chemical structure of compound 109: A copper(II) complex coordinated to a bis-imidazole ligand (1,2-bis(2-ethylamino)imidazole-5,5'-diyl) and a 2-phenylimidazole ligand. The copper atom is coordinated to two sulfur atoms of the bis-imidazole ligand and two nitrogen atoms of the 2-phenylimidazole ligand.</p>	B

110		D
111		E
112		E
113		D
114		D
115		C

116		B
118		D
119		C
120		A

121		C
122		B
123		A
126		C
127		B

Пример 9: Анализ соединений 25 и 34 в плазме мышц и ткани спинного мозга

Образцы спинного мозга мыши гомогенизировали, предварительно разморозив замороженные ткани в бане со льдом, где образцы хранились, не подвергаясь активной обработке. Забуференный фосфатом солевой раствор (200 мкл), pH 7,4, добавляли к каждой ткани, которую гомогенизировали ультразвуком с помощью микрозонда при выходе 40% в течение приблизительно 15 сек. Образцы гомогената хранили замороженными при -70°C до анализа.

Образцы плазмы мыши или образцы гомогената спинного мозга (20 мкл) добавляли в полипропиленовые пробирки, содержащие 150 мкл экстракционного буфера [двухосновный фосфат аммония:трехосновный цитрат аммония:гидроксид аммония:вода (0,880:1,05:1,70:~98,3, вес/вес/объем/объем)]. Раствор внутреннего стандарта (10 мкл 100 нг/мл) добавляли к каждой пробирке. Соединение 25 было внутренним стандартом для соединения 34 и наоборот. Все пробирки перемешивали встряхиванием. Содержимое каждой пробирки переносили в соответствующие лунки планшета Biotage Isolute SLE+ (размер 200 мкл; Упсала, Швеция). Образцы ненадолго помещали в планшет под положительным давлением (~1 фунт/кв. дюйм) и оставляли на 5 минут. В каждую лунку добавляли дихлорметан (1 мл) и оставляли протекать под действием силы тяжести. Для завершения процесса элюирования использовали кратковременное положительное давление (~1 фунт/кв.дюйм). Во все лунки установочного планшета добавляли 25 мкл 4% пропиленгликоля в изопропанол (объем/объем). Растворитель выпаривали под потоком азота и образцы восстанавливали с помощью 300 мкл [0,2% муравьиной кислоты, 10 мМ формиата аммония в воде]: [0,2% муравьиной кислоты, 10 мМ формиата аммония в ацетонитриле:воде (9:1, объем/объем)], (1:1, объем/объем). Планшет герметично закрывали, слегка перемешивали встряхиванием и хранили при 10°C до проведения анализа.

Отдельные пробирки для калибраторов готовили подобным образом с использованием холостой плазмы мыши (K_2EDTA) или холостого гомогената спинного мозга по мере необходимости.

Экстракты анализировали с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1200 (Agilent, Санта-Клара, СА), соединенной с масс-анализатором API5500 (SCIEX, Фостер-Сити, СА). Аналиты разделяли хроматографически с помощью колонки Kinetex® PhenylHexyl (50×2,1 мм, 2,6 мкм; Phenomenex, Торранс, СА) с использованием системы подвижной фазы, состоящей из подвижной фазы А (0,2% муравьиной кислоты, 10 мМ формиата аммония в воде) и подвижной фазы В (0,2% муравьиной кислоты, 10 мМ формиата аммония в ацетонитриле:воде (9:1, объем/объем)). Использовали следующий профиль градиента.

Время (мин)	Скорость потока	%А	%В
	(мл/мин)		
Исходный уровень	300	50	50
0,50	300	50	50

2,50	300	20	80
2,51	300	2	98
3,00	300	2	98
3,01	300	50	50
4,00	300	50	50

Подвижную фазу распыляли с помощью нагретого азота в источнике/интерфейсе Turbo-V, установленном на режим положительной ионизации электрораспылением. Ионизированные соединения определяли с помощью мониторинга множественных реакций с переходами m/z 373,95 > 300,9 (соединение 25) и 360 > 286,9 (соединение 34).

Значения высоты пиков соединений 25 и 34 получали с помощью Analyst v. 1.6.2 (SCIEX, Фреймингем, МА). Калибровочную кривую получали путем подгонки соотношений высоты пиков аналита/I.S. и стандартных концентраций к квадратному уравнению со взвешиванием $1/x^2$ с использованием аналитики. Уравнение калибровочной кривой затем использовали для интерполяции концентраций аналита в образцах с использованием соотношений высот их пиков. Результаты для соединения 25 показаны на фиг. 11А, 11В, 12А, 12В. Результаты для соединения 34 показаны на фиг. 13А, 13В, 14А, 14В.

Пример 10: Анализ соединений 32 и 29 в плазме мышцы и ткани спинного мозга

Образцы спинного мозга мышцы гомогенизировали, предварительно разморозив замороженные ткани в бане со льдом, где образцы хранились, не подвергаясь активной обработке. Забуференный фосфатом солевой раствор (200 мкл), рН 7,4, добавляли к каждой ткани, которую гомогенизировали ультразвуком с помощью микрозонда при выходе 40% в течение приблизительно 15 сек. Образцы гомогената хранили замороженными при -70°C до анализа.

Образцы плазмы мышцы или образцы гомогената спинного мозга (20 мкл) добавляли в лунки планшета Biotage Isolute PPT+ (Упсала, Швеция), содержащие 200 мкл ацетонитрила. Раствор внутреннего стандарта (20 мкл 50 нг/мл) добавляли к каждой пробирке. Соединение 32 было внутренним стандартом для соединения 29 и наоборот. Образцы осторожно перемешивали путем аспирации и распределения с помощью многоканальной пипетки, затем их оставляли на 5 мин. Положительное давление использовали для проталкивания образцов в установочный планшет. В каждую лунку добавляли деионизированную воду (300 мкл), планшет герметично закрывали и слегка перемешивали встряхиванием перед хранением при 10°C до проведения анализа.

Отдельные пробирки для калибраторов готовили подобным образом с использованием холостой плазмы мышцы (K_2EDTA) или холостого гомогената спинного мозга по мере необходимости.

Экстракты анализировали с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1200 (Agilent, Санта-Клара, СА), соединенной с масс-анализатором API5500 (SCIEX, Фостер-Сити, СА). Аналиты разделяли хроматографически с помощью колонки ACE Excel 2 C18-PFP

(100×2,1 мм, 2 мкм; Mac-Mod, Чадс Форд, РА) с использованием системы подвижной фазы, состоящей из подвижной фазы А (0,2% муравьиной кислоты, 10 мМ формиата аммония в воде) и подвижной фазы В (0,2% муравьиной кислоты, 10 мМ формиата аммония в ацетонитриле:воде (9:1, объем/объем)). Использовали следующий профиль градиента.

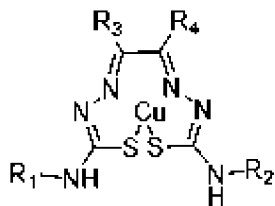
Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	%А	%В
Исходный уровень	300	60	40
0,50	300	60	40
2,50	300	10	90
3,00	300	10	90
3,01	300	60	40
4,00	300	60	40

Подвижную фазу распыляли с помощью нагретого азота в источнике/интерфейсе Turbo-V, установленном на режим положительной ионизации электрораспылением. Ионизированные соединения определяли с помощью мониторинга множественных реакций с переходами m/z 473,05 > 385,9 (соединение 32) и 458,95 > 371,9 (соединение 29).

Значения высоты пиков соединения 32 и соединения 29 получали с помощью Analyst v. 1.6.2 (SCIEX, Фреймингем, МА). Калибровочную кривую получали путем подгонки соотношений высоты пиков аналита/I.S. и стандартных концентраций к квадратному уравнению со взвешиванием $1/x^2$ с использованием аналитики. Уравнение калибровочной кривой затем использовали для интерполяции концентраций аналита в образцах с использованием соотношений высот их пиков. Высоты пиков, используемые для расчетов, не округляли. Результаты для соединения 32 показаны на фиг. 15А, 15В, 16А, 16В. Результаты для соединения 29 показаны на фиг. 17А, 17В, 18А, 18В.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле (V):



(V),

или его фармацевтически приемлемые соли, где:

R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) или $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) или $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

R_3 представляет собой 4-8-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, где 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3a} , и где 5-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} ;

R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил-(5-10-членный гетероарил), $S(O)_2H$, $S(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил), $S(O)_2$ -(C_3 - C_7 циклоалкил) или $S(O)_2$ -(C_6 - C_{10} арил); при этом каждый гетероарил необязательно дополнительно замещен от одного до четырех раз C_1 - C_6 алкилом или C_6 - C_{10} арилом; и где каждый C_6 - C_{10} арил необязательно дополнительно замещен от одного до четырех раз C_1 - C_6 алкилом;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$, (C_1 - C_6 алкил)- O -(C_1 - C_6 алкил), галоген, нитро, циано, C_6 - C_{10} арил, $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл), C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил-(5-10-членный гетероарил) или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, C_6 - C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен от одного до четырех раз C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном;

R_4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и

R_5 независимо в каждом случае представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_3 алкил-(C_6 - C_{10} арил).

2. Соединение по п. 1, где:

R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-членным гетероарилом; и

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-членным гетероарилом.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где:

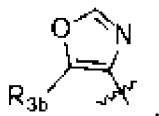
R_1 представляет собой метил или этил; и

R_2 представляет собой метил или этил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R_3 представляет собой тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперидинил, фурил, тиофенил, пирролил, оксазолил, пиразолил или имидазолил, где тетрагидрофуранил, морфолинил и пиперидинил необязательно замещены один, два или три раза группой R_{3a} и где фурил, тиофенил, пирролил, оксазолил, пиразолил и имидазолил необязательно замещены один, два или три раза группой R_{3b} .

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R_3 представляет собой фурил, тиофенил, оксазолил, пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

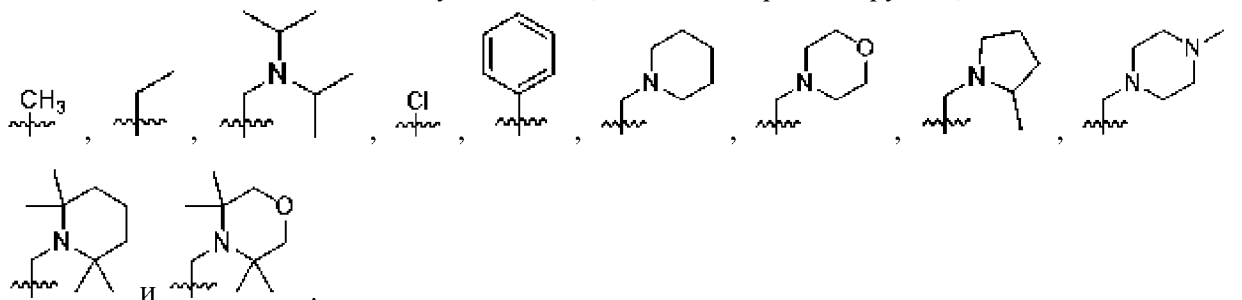
6. Соединение по любому из пп. 1-6, где если R_3 представляет собой оксазолил, R_3 не имеет следующей структуры:



7. Соединение по любому из пп. 1-6, где если R_1 не представляет собой метил, R_2 не представляет собой метил и R_4 не представляет собой водород, тогда R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$, $(C_1$ - C_6 алкил)- O -(C_1 - C_6 алкил), галоген, нитро, циано, C_6 - C_{10} арил, $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл), C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил-(5-10-членный гетероарил) или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл, C_6 - C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены один или два раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил- $N(R_5)_2$, галоген, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл) или C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл и C_6 - C_{10} арил необязательно дополнительно замещен один-четыре раза C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном.

9. Соединение по любому из пп. 1-7, где R_{3b} выбран из группы, состоящей из:

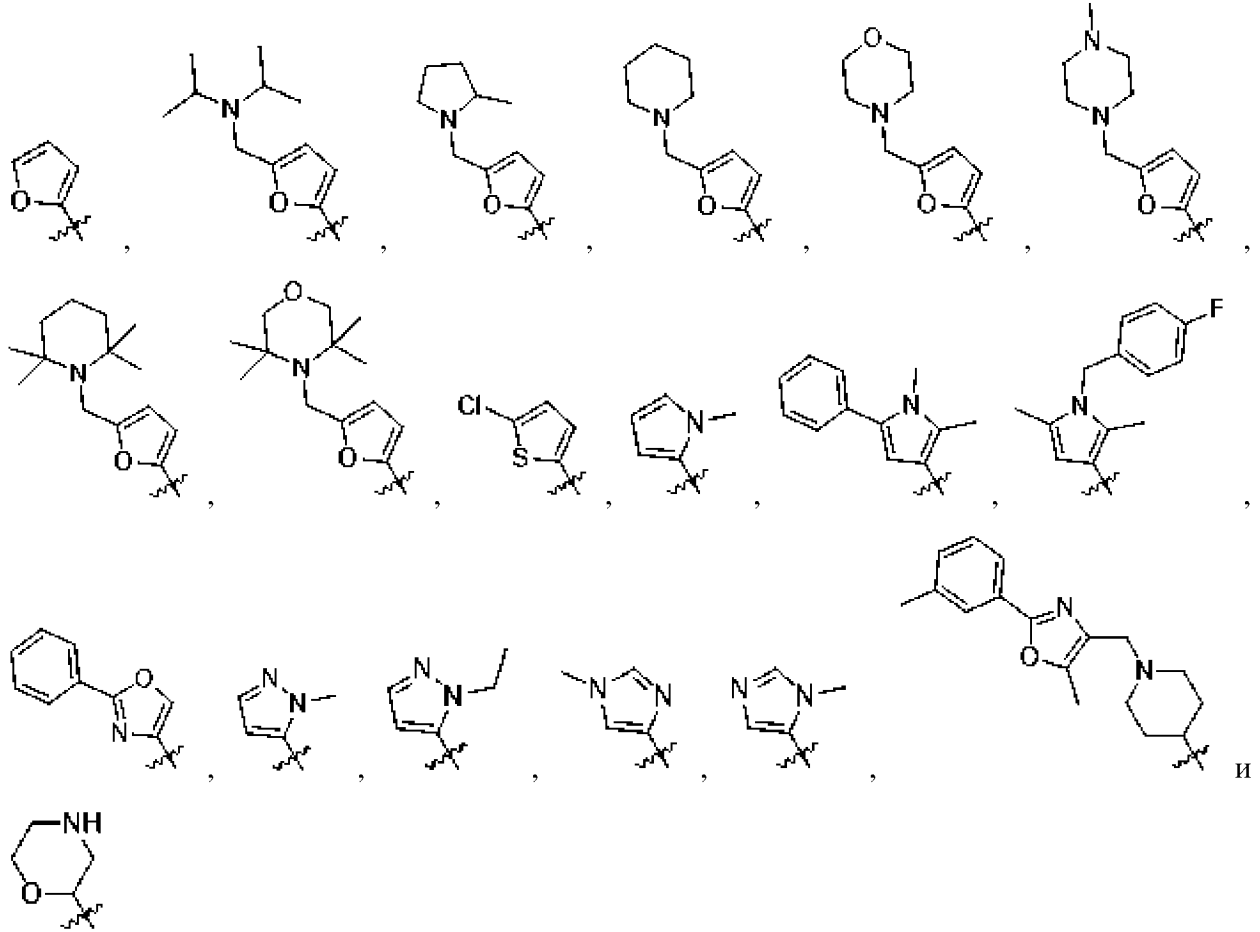


10. Соединение по любому из пп. 1-5 или п. 7, где R_3 представляет собой фурил, необязательно замещенный один раз C_1 - C_3 алкил- $N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$ или C_1 - C_3 алкил-(5-6-членный гетероцикл), при этом 5-6-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен от одного до четырех раз C_1 - C_3 алкилом.

11. Соединение по любому из пп. 1-7, где R_3 представляет собой тиофенил,

оксазолил, пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный один, два или три раза C_1 - C_6 алкилом, галогеном, C_6 - C_{10} арилом или C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), при этом каждый C_6 - C_{10} арил необязательно дополнительно замещен от одного до четырех раз C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкилом или галогеном.

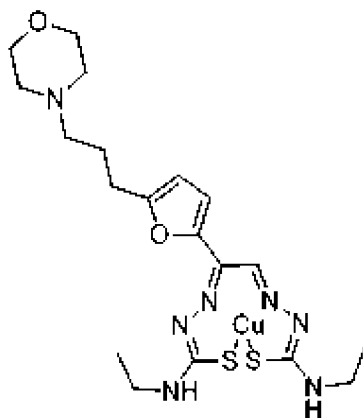
12. Соединение по любому из пп. 1-4, где R_3 выбран из группы, состоящей из:



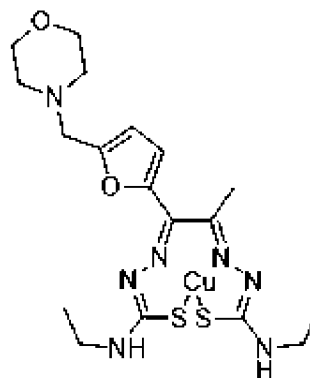
13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R_4 представляет собой водород или метил.

14. Соединение по любому из пп. 1-8, 10 или 13, где R_5 представляет собой C_1 - C_4 алкил или бензил.

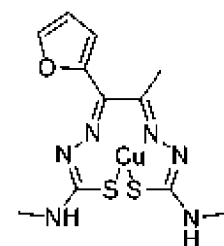
15. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:



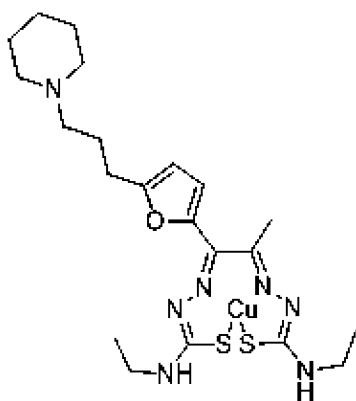
Соединение 23



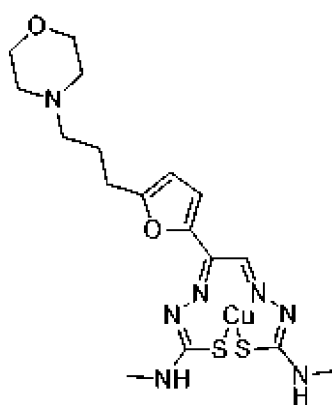
Соединение 24



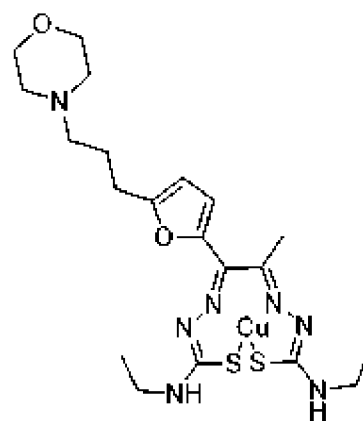
Соединение 25



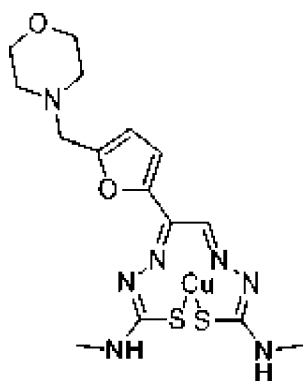
Соединение 26



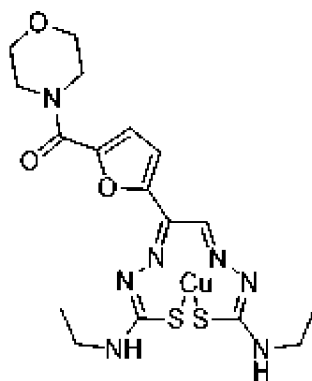
Соединение 27



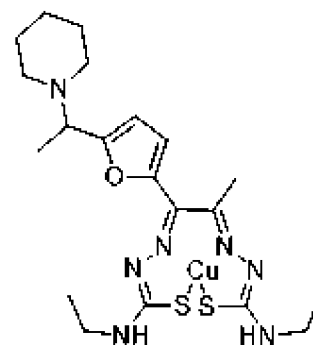
Соединение 28



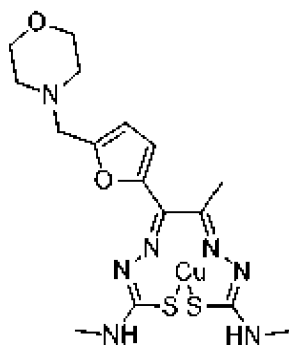
Соединение 29



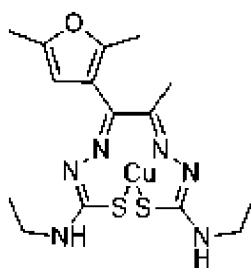
Соединение 30



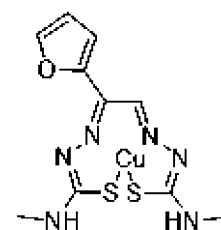
Соединение 31



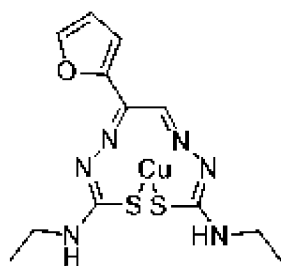
Соединение 32



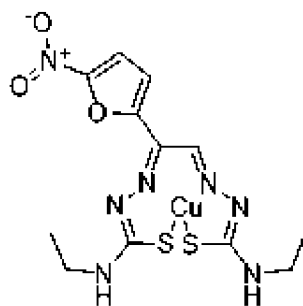
Соединение 33



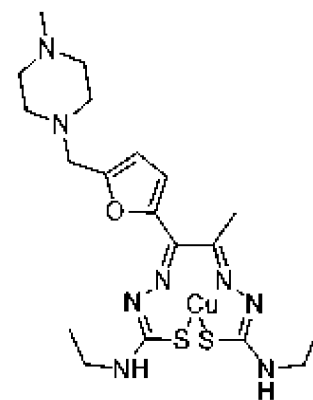
Соединение 34



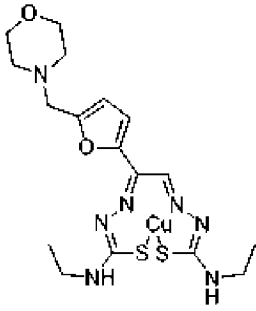
Соединение 35



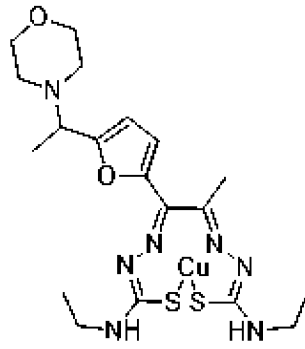
Соединение 36



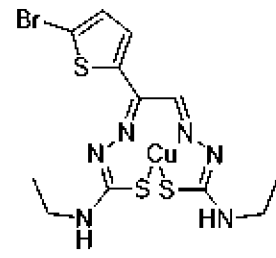
Соединение 37



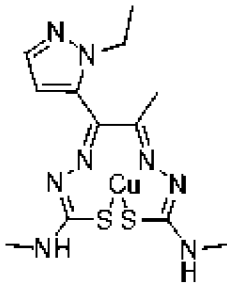
Соединение 38



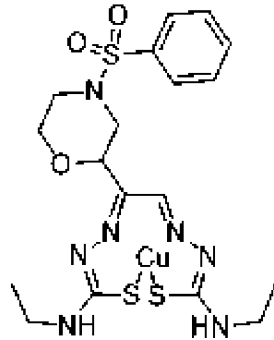
Соединение 39



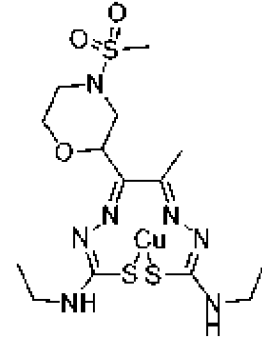
Соединение 40



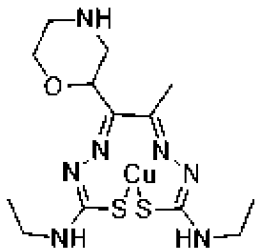
Соединение 41



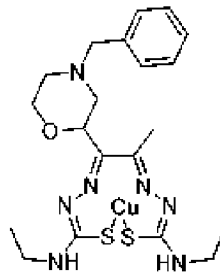
Соединение 42



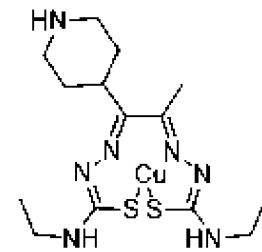
Соединение 43



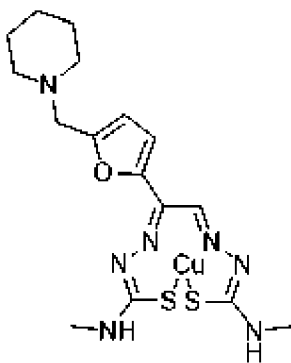
Соединение 44



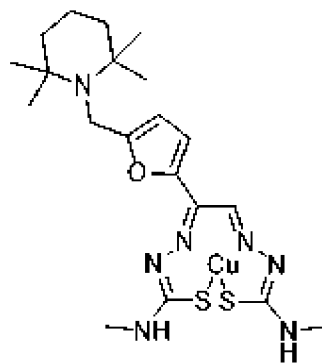
Соединение 45



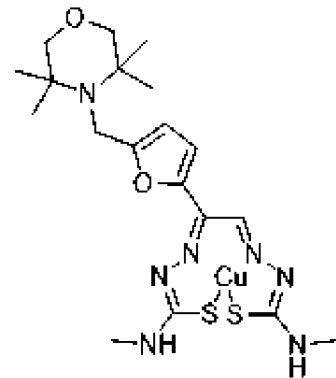
Соединение 46.



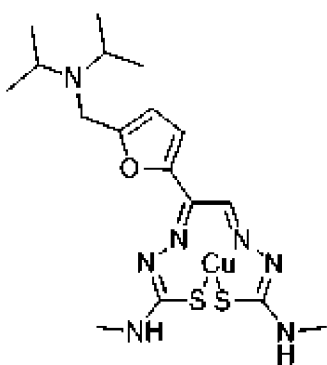
Соединение 79



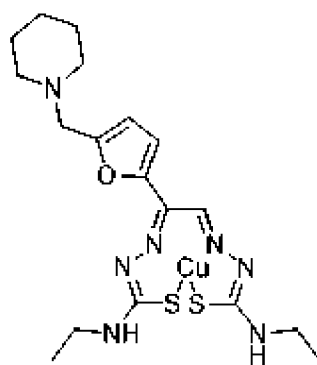
Соединение 80



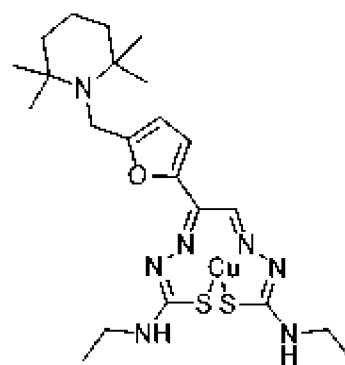
Соединение 81



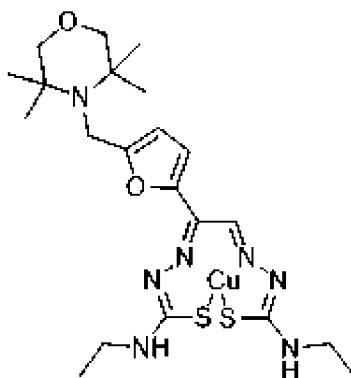
Соединение 82



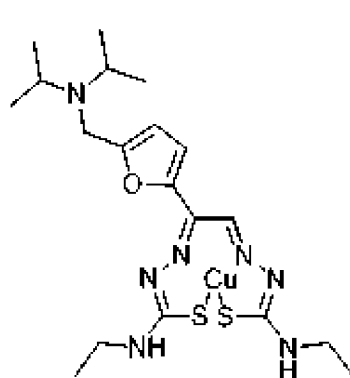
Соединение 83



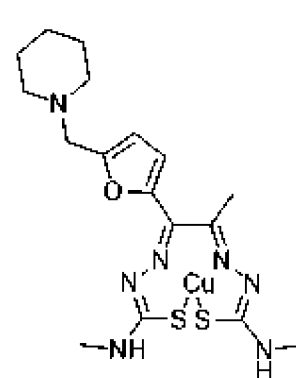
Соединение 84



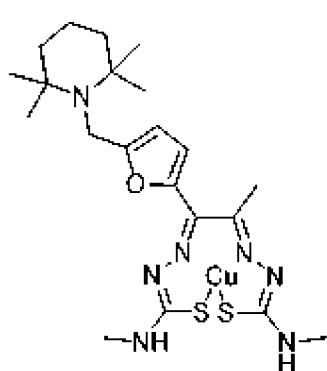
Соединение 85



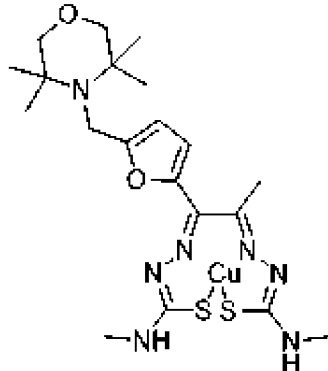
Соединение 86



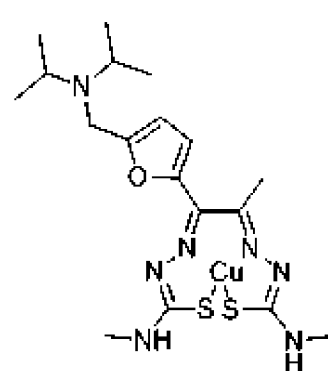
Соединение 87



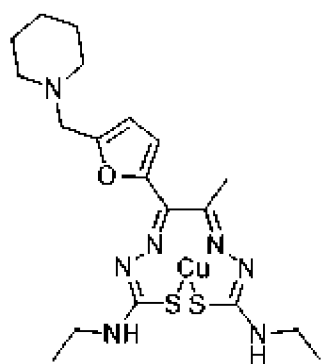
Соединение 88



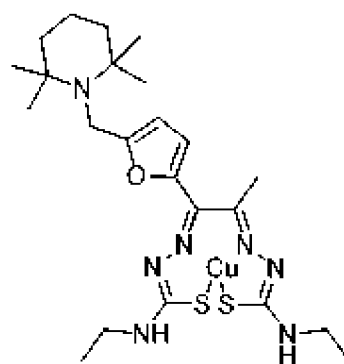
Соединение 89



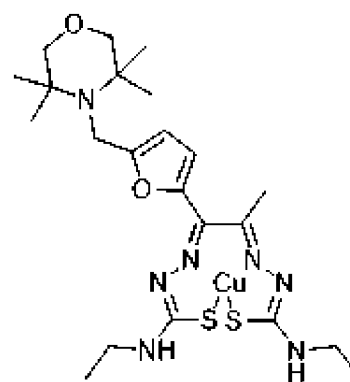
Соединение 90



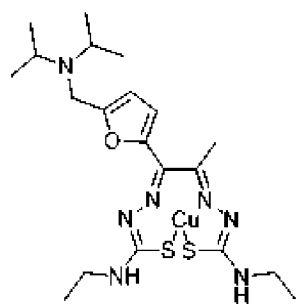
Соединение 91



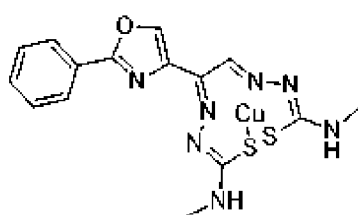
Соединение 92



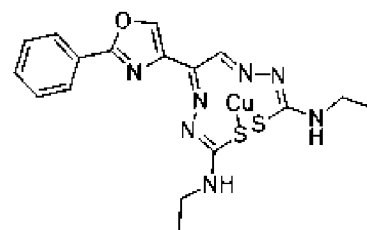
Соединение 93



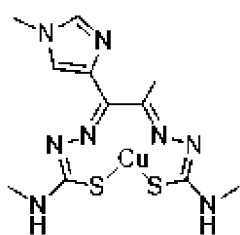
Соединение 94



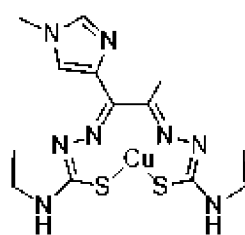
Соединение 95



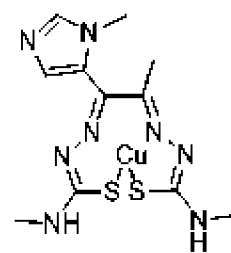
Соединение 96



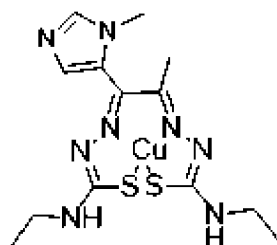
Соединение 97



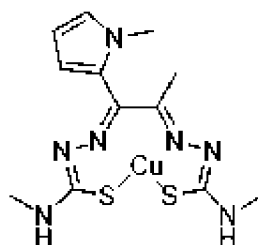
Соединение 98



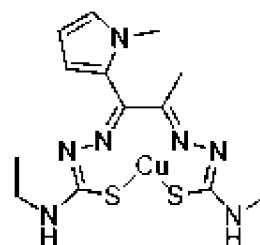
Соединение 99



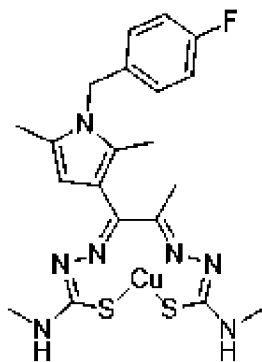
Соединение 100



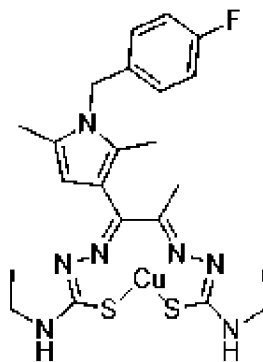
Соединение 101



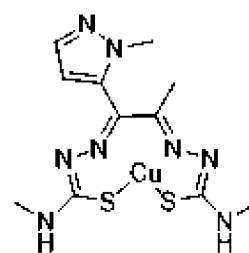
Соединение 102



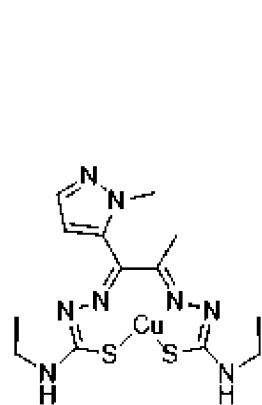
Соединение 103



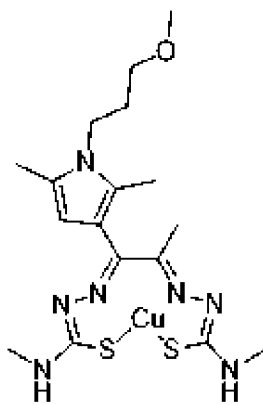
Соединение 104



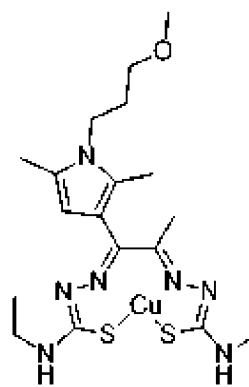
Соединение 105



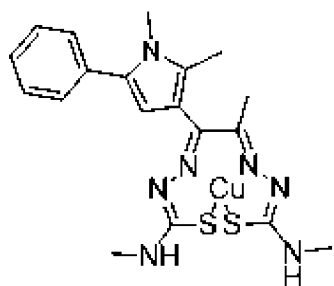
Соединение 106



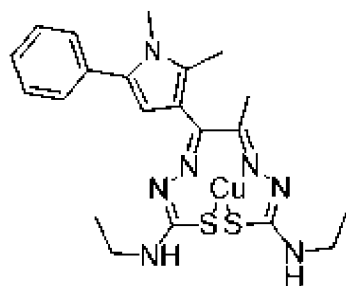
Соединение 107



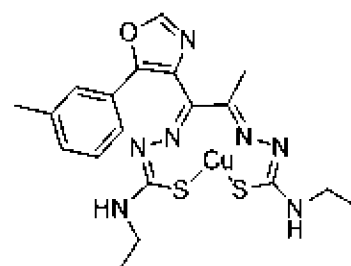
Соединение 108



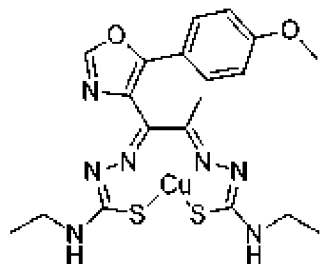
Соединение 109



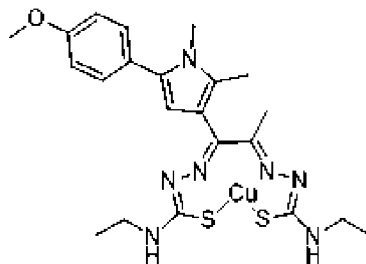
Соединение 110



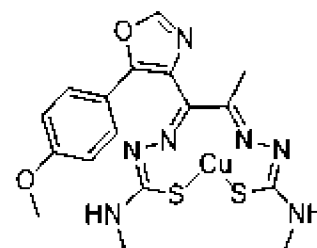
Соединение 111



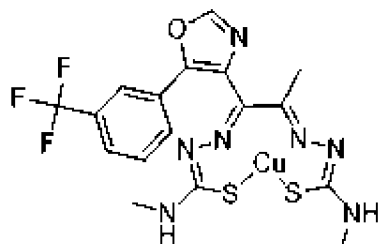
Соединение 112



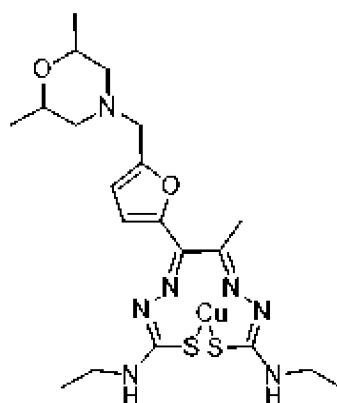
Соединение 113



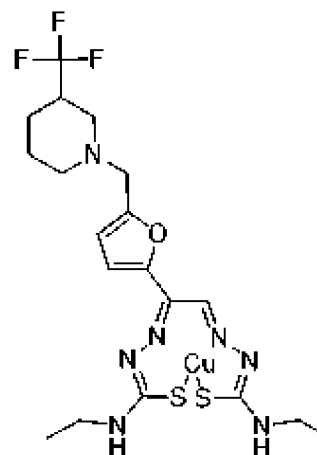
Соединение 114



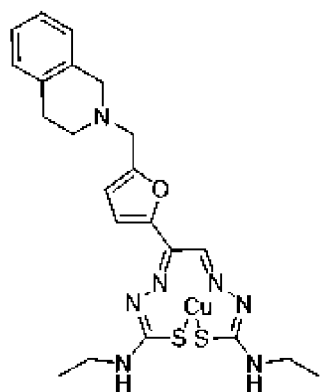
Соединение 115



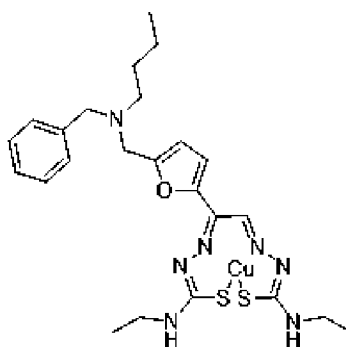
Соединение 116



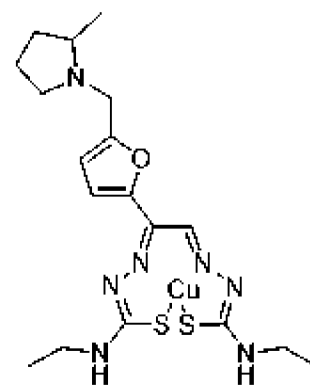
Соединение 117



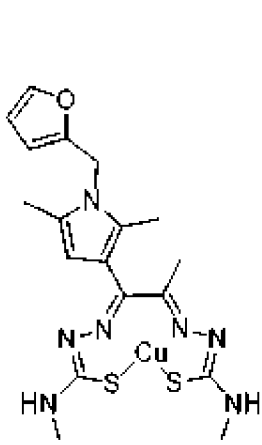
Соединение 118



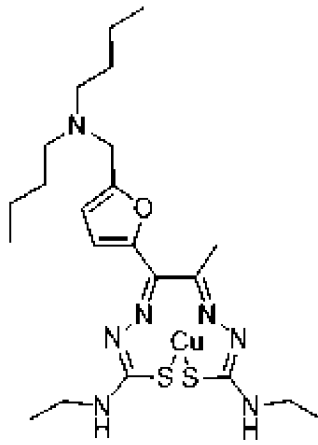
Соединение 119



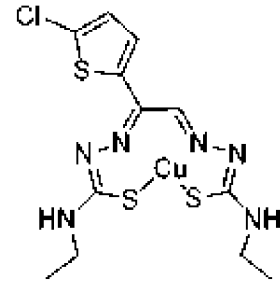
Соединение 120



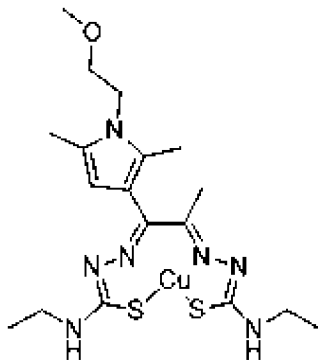
Соединение 121



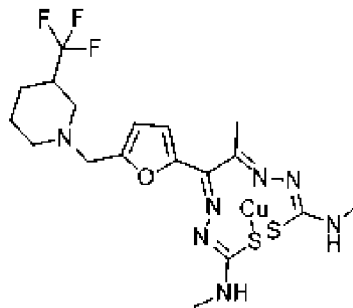
Соединение 122



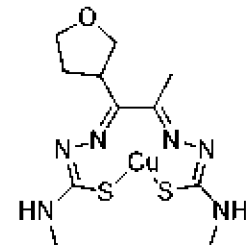
Соединение 123



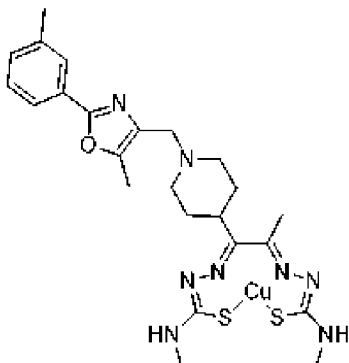
Соединение 124



Соединение 125



Соединение 126

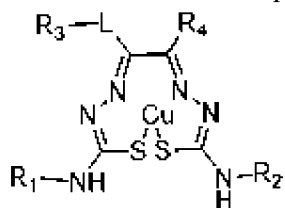


Соединение 127

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 15, выбранное из группы, состоящей из соединений 25, 29, 32, 34, 41, 43, 44, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 94, 95, 96, 98, 100, 104, 105, 106, 120 и 123, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по формуле (IV):



(IV),

или его фармацевтически приемлемые соли, где:

L представляет собой C₃-C₇ циклоалкил, C₁-C₆ алкил или отсутствует;

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-PPh₃, гидрокси, C₁-C₆ алкокси или O-(C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), где C₆-C₁₀ арил замещен один, два или три раза группой R_{3a}, и где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b};

R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ алкокси, C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом; и

R₄ представляет собой водород, C₁-C₃ алкил или C₆-C₁₀ арил;

при условии, если L отсутствует, R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a}; или если L отсутствует, R₃ представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b}; или если L отсутствует, R₃ представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b}, и R₄ представляет собой H.

18. Соединение по п. 17, где:

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-членным гетероарилом; и

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-членным гетероарилом.

19. Соединение по п. 17 или п. 18, где:

R₁ представляет собой метил или этил; и

R₂ представляет собой метил или этил.

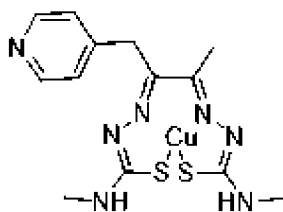
20. Соединение по любому из пп. 17-19, где R₃ представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил, бензофуранил, бензотиазолил, бензодиоксолил, C₃-C₆ циклоалкил, адамантил, C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-PPh₃, гидрокси, C₁-C₆ алкокси или O-(C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), где фенил замещен один, два или три раза группой R_{3a}; и где пиразолил, пиридинил, бензофуранил, бензотиазолил и бензодиоксолил необязательно замещены один, два или три раза группой R_{3b}.

21. Соединение по любому из пп. 17-20, где L представляет собой C₁-C₆ алкил и R₃ представляет собой C₁-C₆ алкокси.

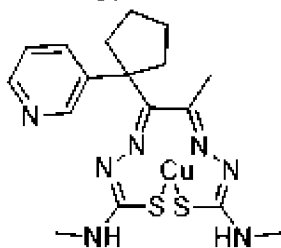
22. Соединение по любому из пп. 17-20, где если L отсутствует, R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a}; или если L

отсутствует, R_3 представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b} .

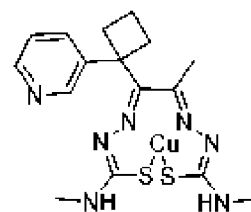
23. Соединение по п. 17, выбранное из группы, состоящей из:



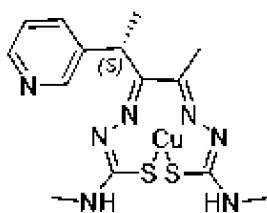
Соединение 1



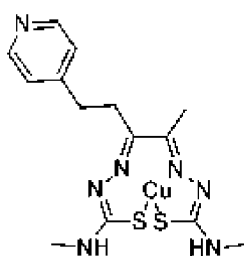
Соединение 2



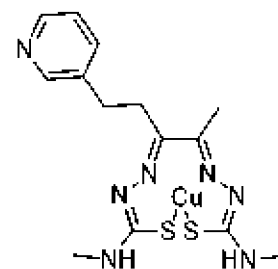
Соединение 3



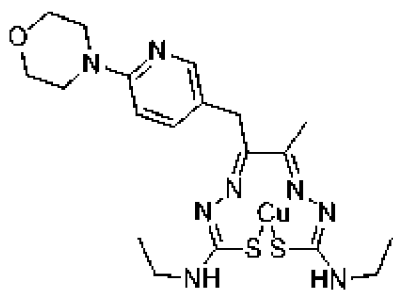
Соединение 4



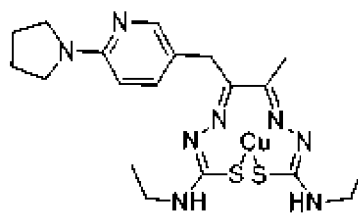
Соединение 5



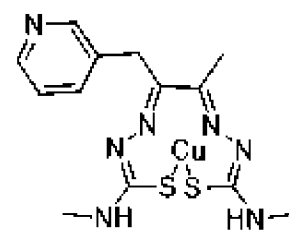
Соединение 6



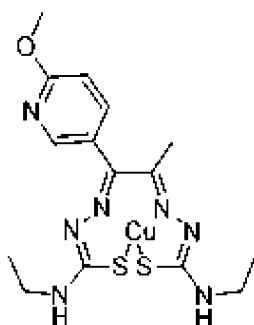
Соединение 7



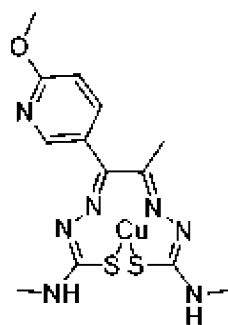
Соединение 8



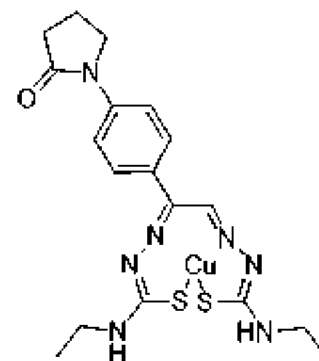
Соединение 9



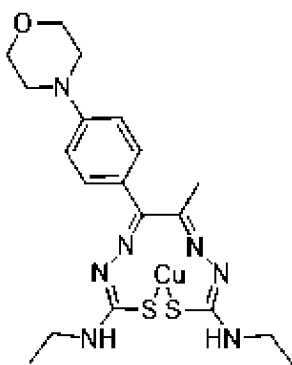
Соединение 10



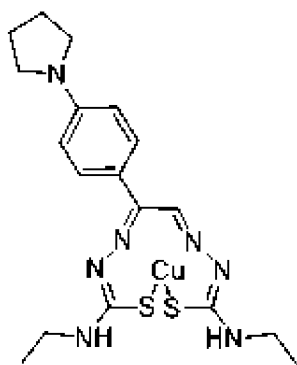
Соединение 11



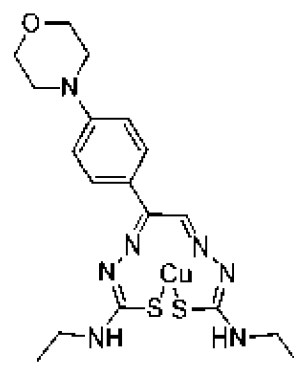
Соединение 12



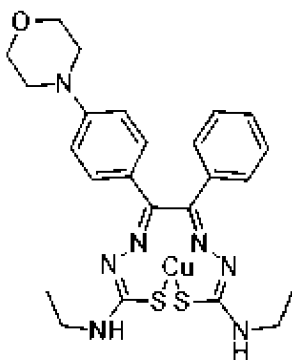
Соединение 13



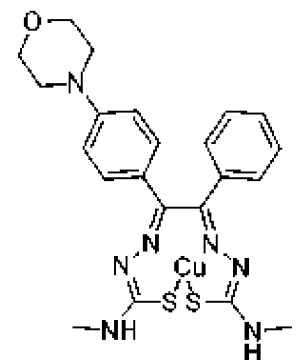
Соединение 14



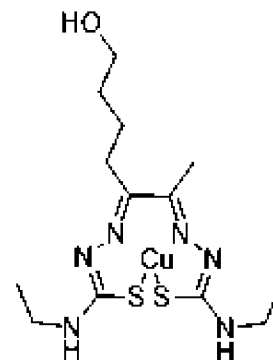
Соединение 15



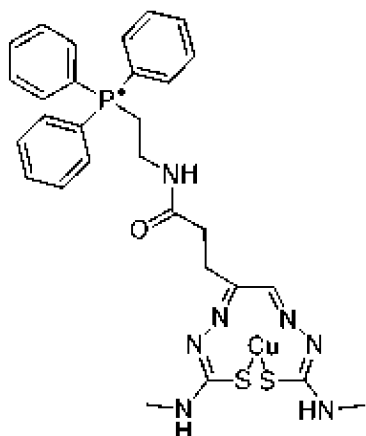
Соединение 16



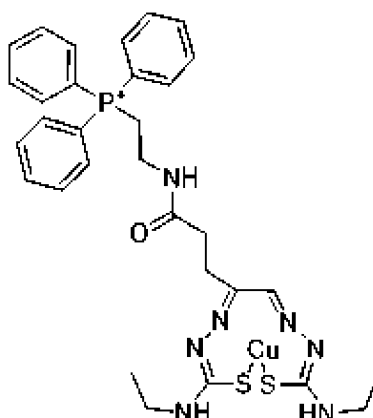
Соединение 17



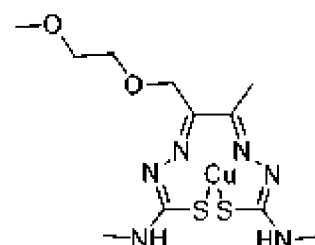
Соединение 18



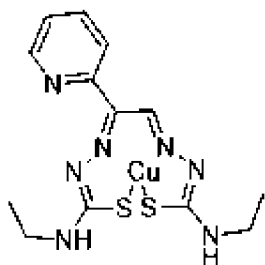
Соединение 19



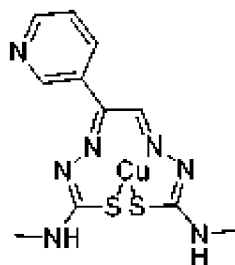
Соединение 21



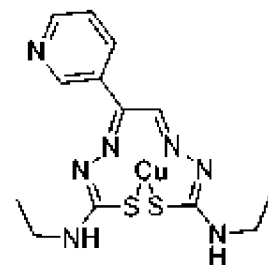
Соединение 22



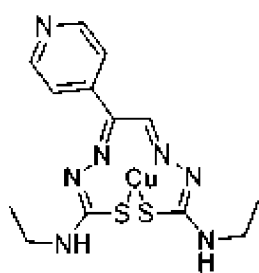
Соединение 57



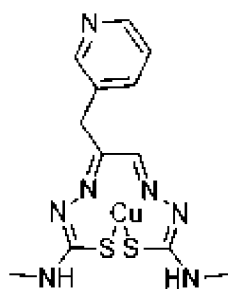
Соединение 59



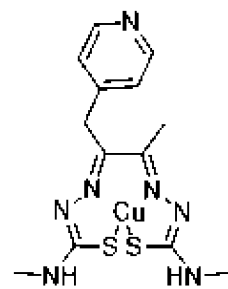
Соединение 60



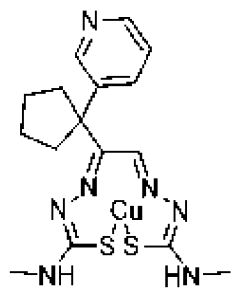
Соединение 61



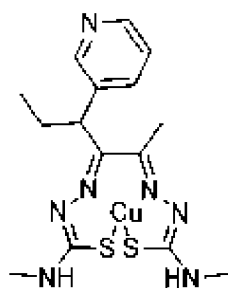
Соединение 66



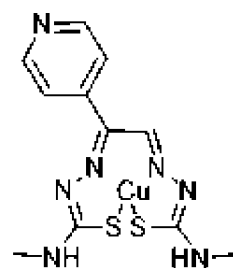
Соединение 67



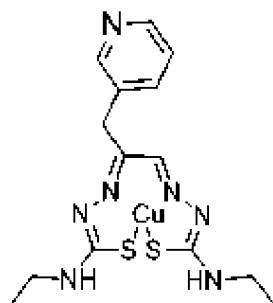
Соединение 68



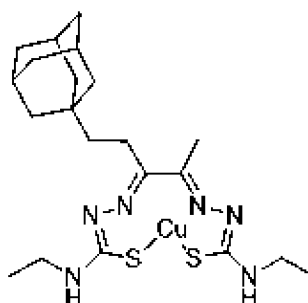
Соединение 69



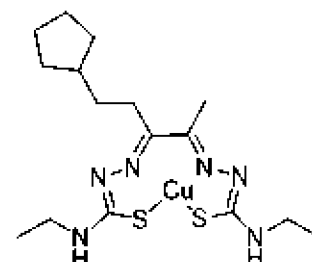
Соединение 70



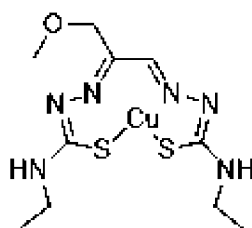
Соединение 71



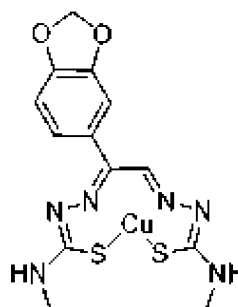
Соединение 72



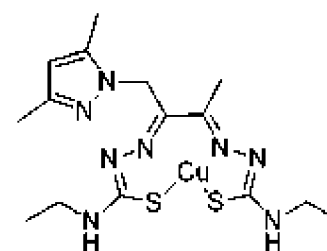
Соединение 73



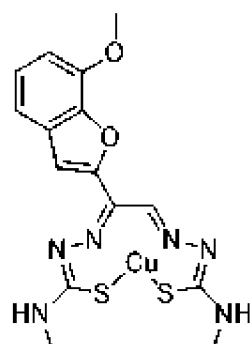
Соединение 74



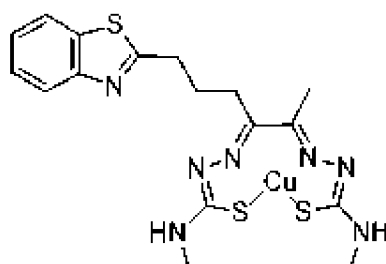
Соединение 75



Соединение 76



Соединение 77

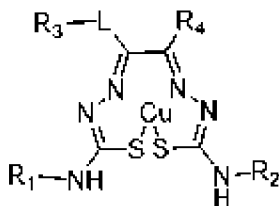


Соединение 78

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п. 23, выбранное из группы, состоящей из соединений 2, 12, 15, 17, 59, 60, 61, 66, 74 и 77, или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по формуле (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой C₃-C₇ циклоалкил, C₁-C₆ алкил или отсутствует

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилем, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилем, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-PPh₃, гидрокси, C₁-C₆ алкокси или O-(C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), где C₆-C₁₀ арил замещен один, два или три раза группой R_{3a}, и где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b};

R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C₁-C₃ алкокси, C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом; и

R₄ представляет собой водород, C₁-C₃ алкил или C₆-C₁₀ арил;

при условии, если L отсутствует, R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a}; или если L отсутствует, R₃ представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b}.

26. Соединение по п. 25, где R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, 6-10-членный гетероарил, C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-PPh₃, гидрокси, C₁-C₆ алкокси или O-(C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), где C₆-C₁₀ арил замещен один, два или три раза группой R_{3a}, и где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b}.

27. Соединение по п. 25 или п. 26, где L представляет собой C₃-C₅ циклоалкил или C₁-C₃ алкил.

28. Соединение по любому из пп. 25-27, где R₃ представляет собой пиридинил, необязательно замещенный один, два или три раза C₁-C₃ алкокси или 4-8-членным гетероциклом, где 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен один раз C₁-C₃ алкилом.

29. Соединение по п. 25 или п. 26, где L отсутствует и R₃ представляет собой пиридинил, замещенный один, два или три раза C₁-C₃ алкокси.

30. Соединение по п. 25 или п. 26, где L отсутствует и R₃ представляет собой фенил, замещенный 4-8-членным гетероциклом.

31. Соединение по любому из пп. 25-30, где

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, и

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил.

32. Соединение по любому из пп. 25-31, где

R₁ представляет собой метил или этил, и

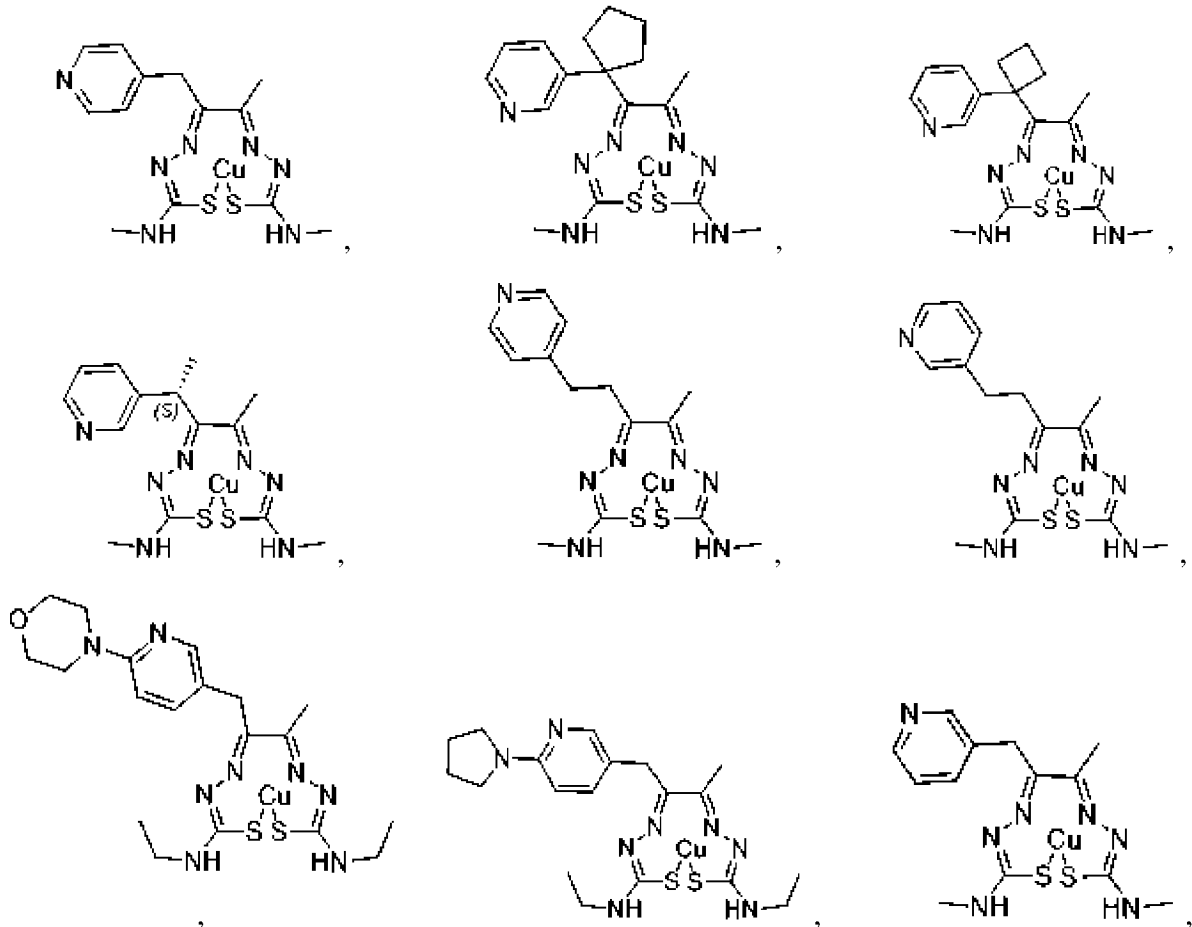
R₂ представляет собой метил или этил.

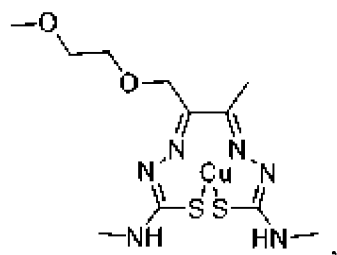
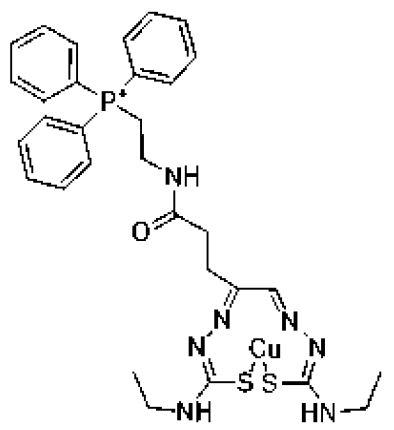
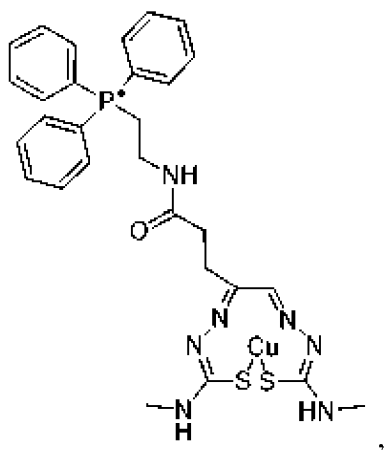
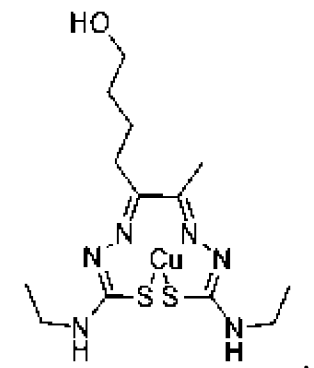
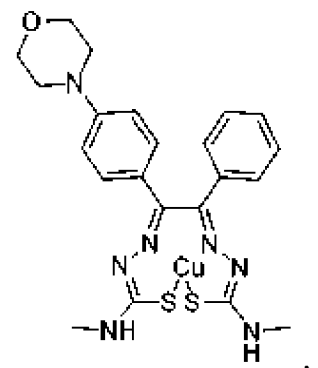
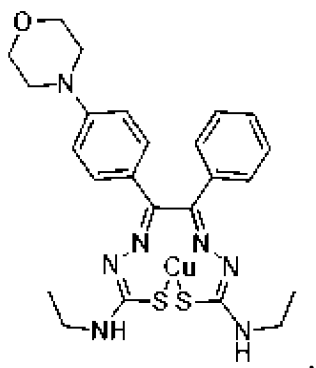
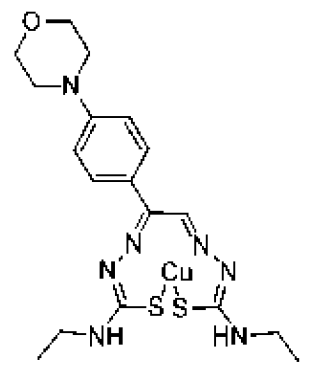
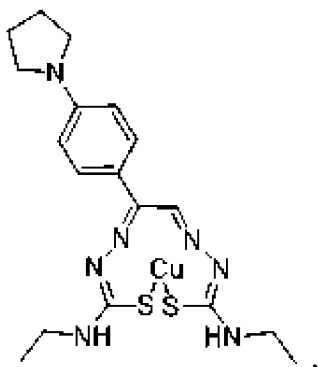
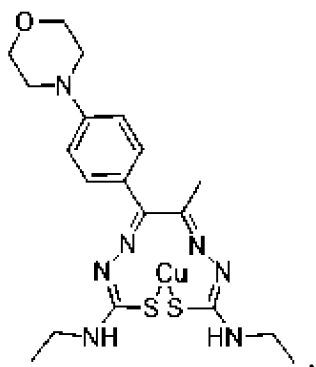
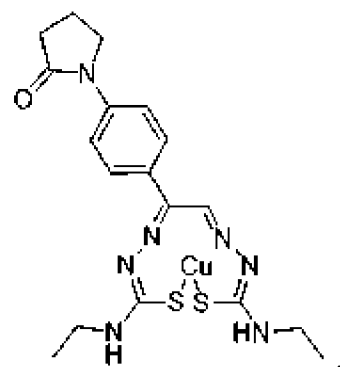
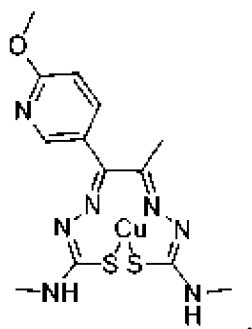
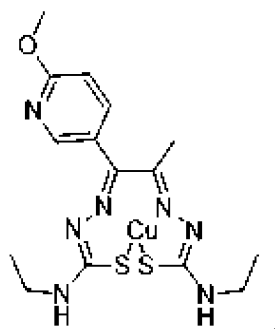
33. Соединение по любому из пп. 25-32, где R₁ и R₂ являются идентичными.

34. Соединение по любому из пп. 25-33, где R₄ представляет собой водород, метил или фенил.

35. Соединение по п. 25 или п. 26, где L представляет собой C₃-C₅ циклоалкил или C₁-C₃ алкил; R₃ представляет собой пиридинил, необязательно замещенный один, два или три раза 4-8-членным гетероциклом; и R₄ представляет собой метил.

36. Соединение по п. 25 или п. 26, выбранное из группы, состоящей из:

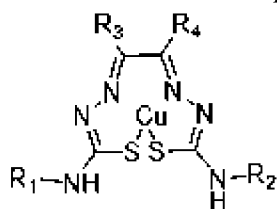




и

или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение по формуле (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₃ представляет собой 4-8-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, где 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3a}, и где 5-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b};

R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкил-(C₆-C₁₀ арил), S(O)₂H, S(O)₂-(C₁-C₆ алкил), S(O)₂-(C₃-C₇ циклоалкил) или S(O)₂-(C₆-C₁₀ арил);

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкил, галоген, нитро, циано, C(O)-(4-8-членный гетероцикл) или C₁-C₆ алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом; и

R₄ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил.

38. Соединение по п. 37, где R₃ представляет собой фурил, тиофенил или пиразолил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b}.

39. Соединение по п. 37 или п. 38, где R₃ представляет собой фурил, тиофенил или пиразолил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b}.

40. Соединение по п. 37 или п. 38, где R₃ представляет собой фурил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3b}.

41. Соединение по любому из пп. 37, 38 и 40, где R₃ представляет собой фурил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b}.

42. Соединение по п. 37, где R₃ представляет собой морфолинил или пиперидинил, необязательно замещенный один, два или три раза группой R_{3a}.

43. Соединение по любому из пп. 37-42, где

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, и

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил.

44. Соединение по любому из пп. 37-43, где

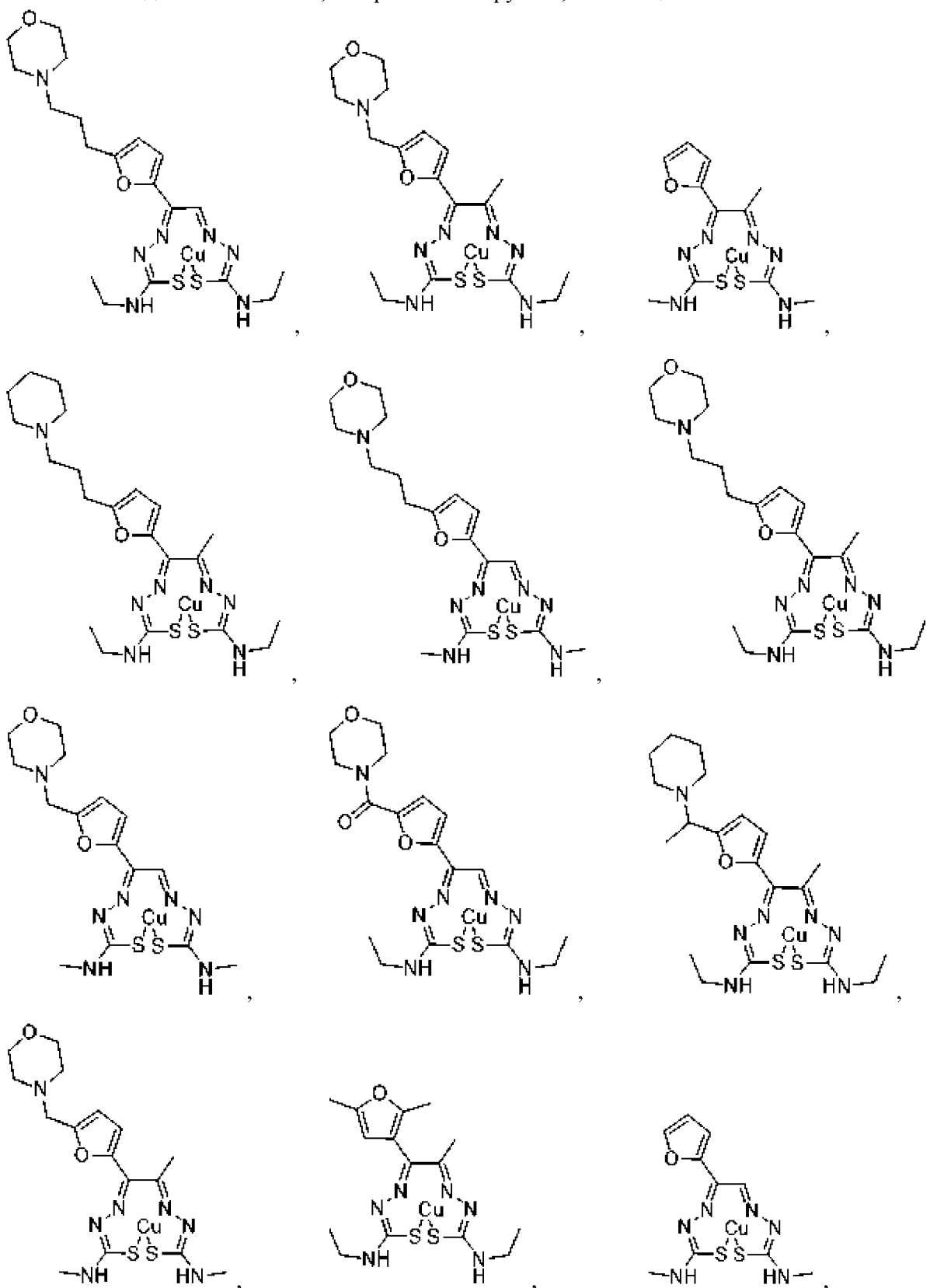
R₁ представляет собой метил или этил, и

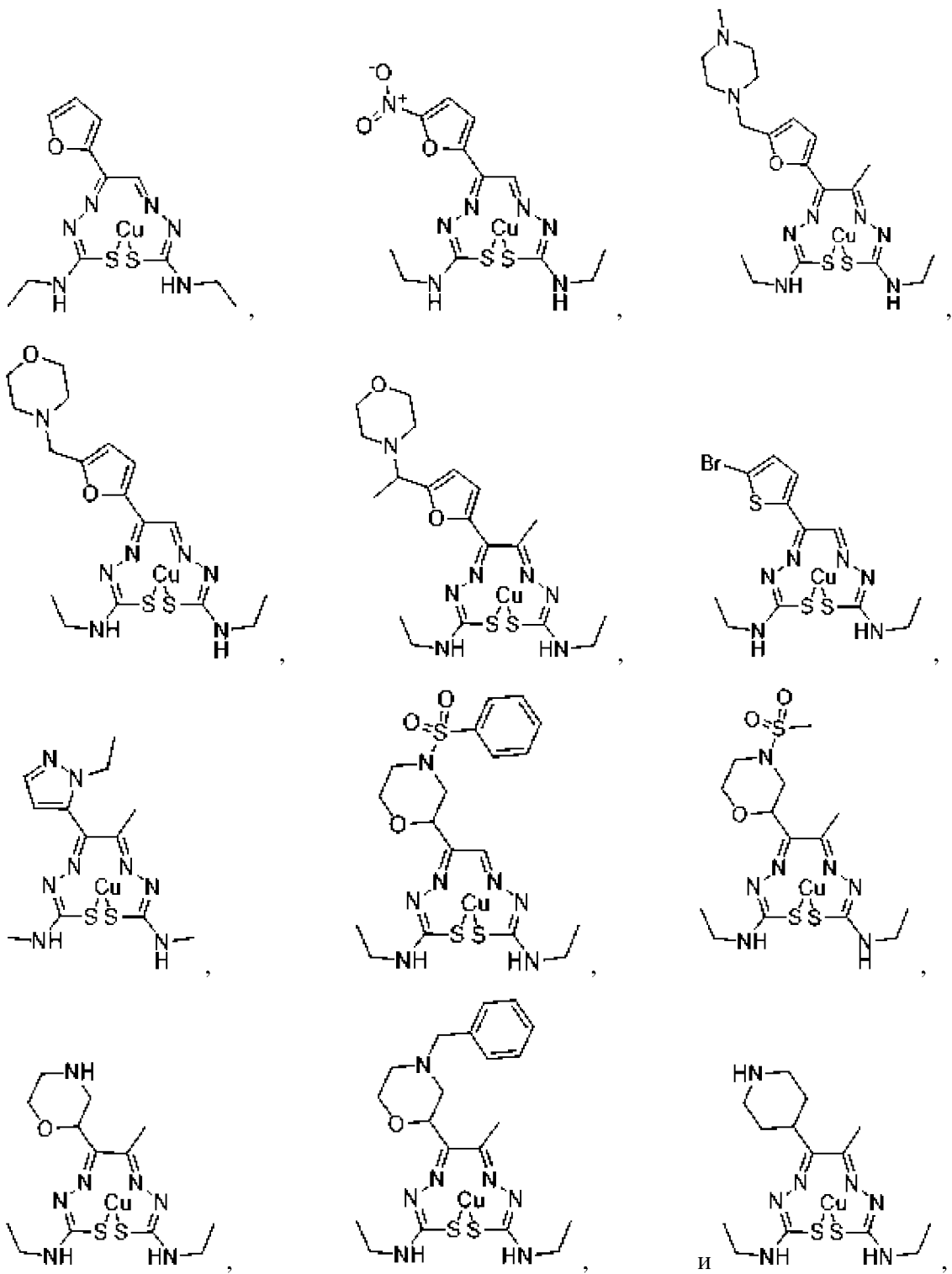
R₂ представляет собой метил или этил.

45. Соединение по любому из пп. 37-44, где R₁ и R₂ являются идентичными.

46. Соединение по любому из пп. 37-45, где R_4 представляет собой водород или метил.

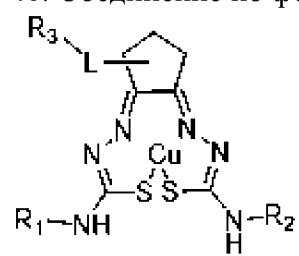
47. Соединение по п. 37, выбранное из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

48. Соединение по формуле (III):



(III),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой C_1 - C_6 алкил или отсутствует

R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) или $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) или $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, гидроксид, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ алкил), $C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ или $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл), где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены один, два или три раза C_6 - C_{10} арилом, и где $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) необязательно замещен один, два или три раза C_1 - C_3 алкилом.

49. Соединение по п. 48, где L представляет собой C_1 - C_3 алкил.

50. Соединение по п. 48, где L отсутствует и R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

51. Соединение по п. 48 или п. 49, где R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, гидроксид или $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл), где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены один раз C_6 - C_{10} арилом, и где $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) необязательно замещен один раз C_1 - C_3 алкилом.

52. Соединение по любому из пп. 48-51, где

R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) или $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, и

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) или $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$.

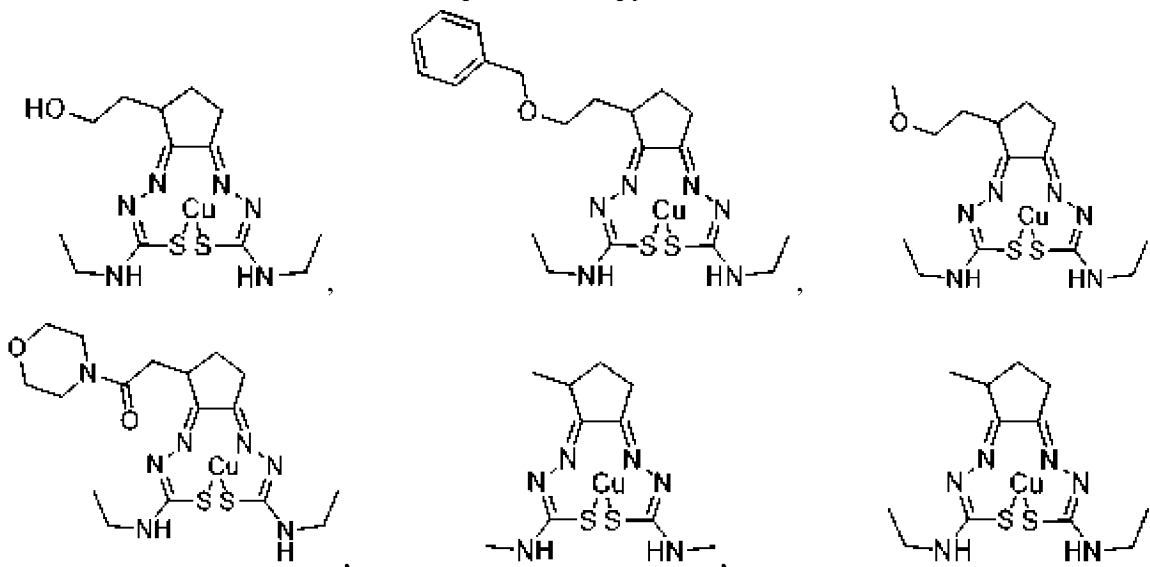
53. Соединение по любому из пп. 48-52, где

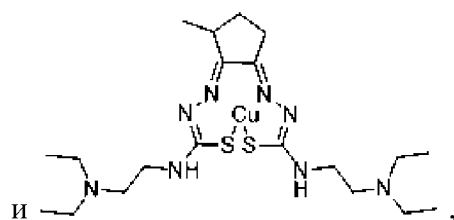
R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, и

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$.

54. Соединение по любому из пп. 48-53, где R_1 и R_2 являются идентичными.

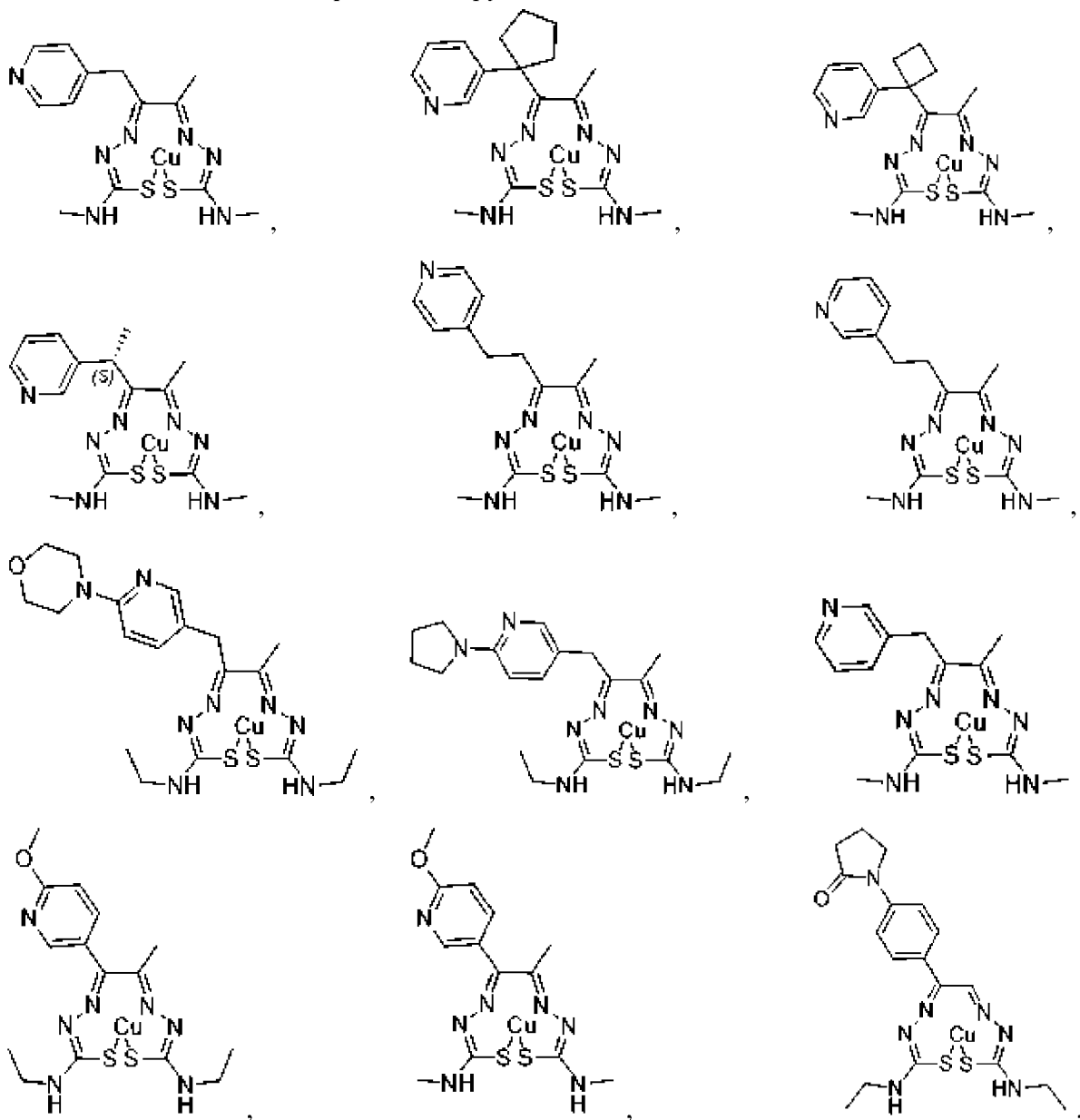
55. Соединение по п. 48, выбранное из группы, состоящей из:

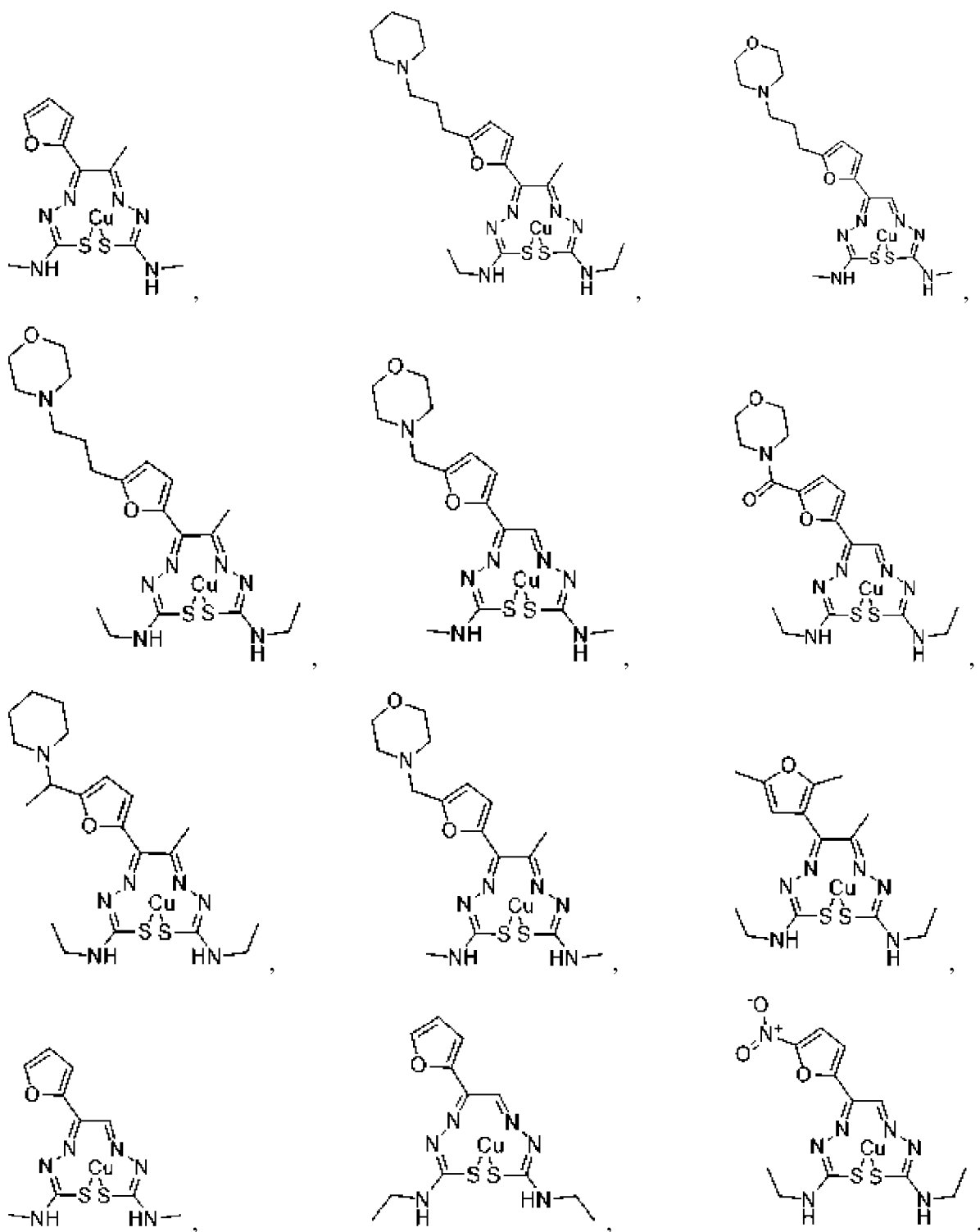


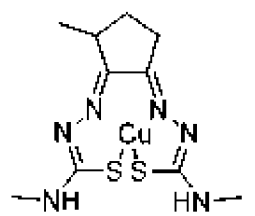
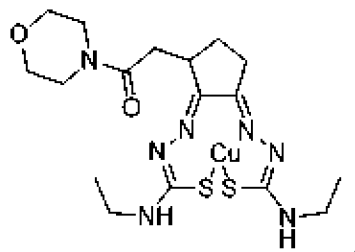
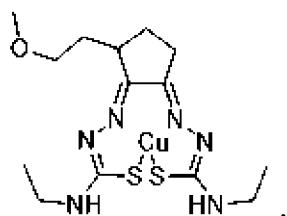
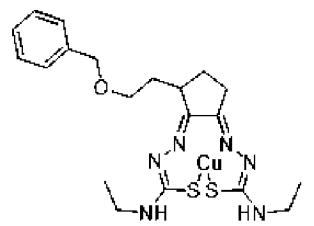
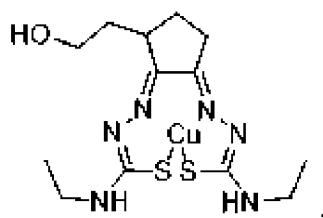
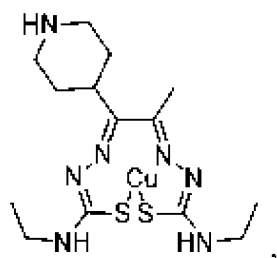
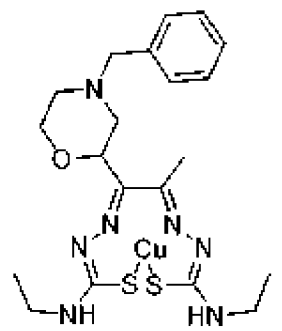
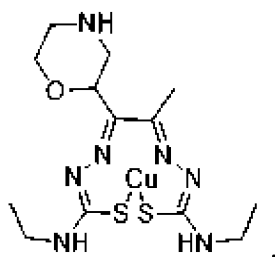
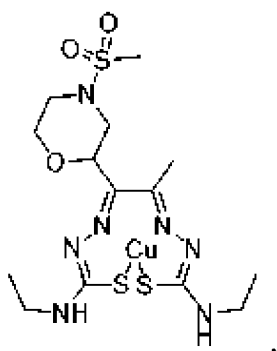
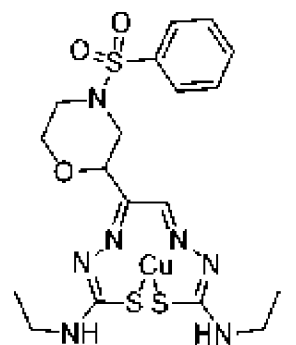
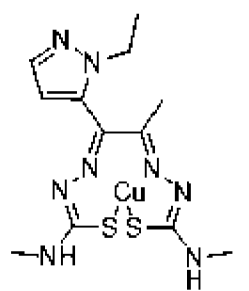
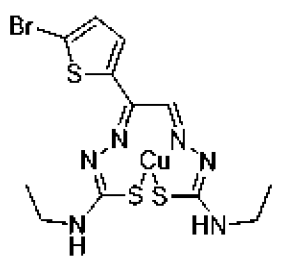
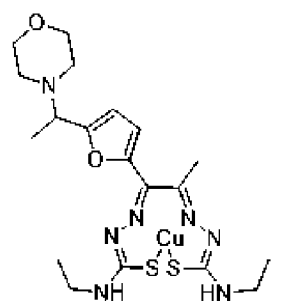
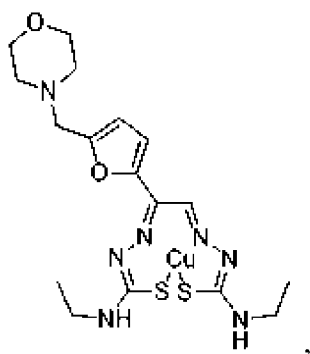
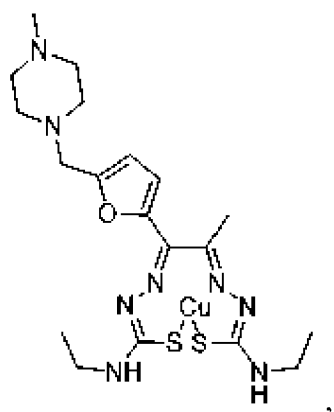


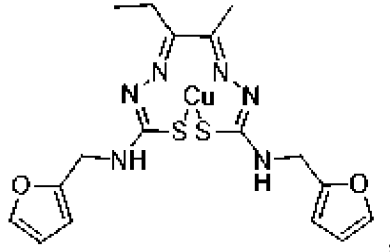
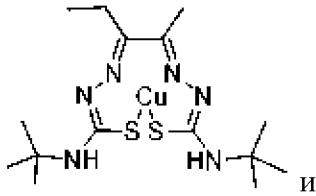
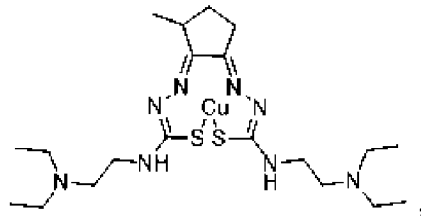
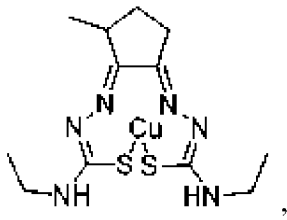
или его фармацевтически приемлемая соль.

56. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



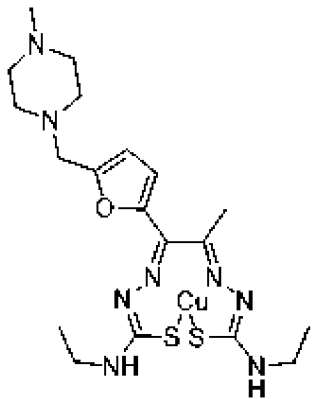
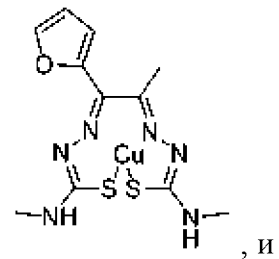
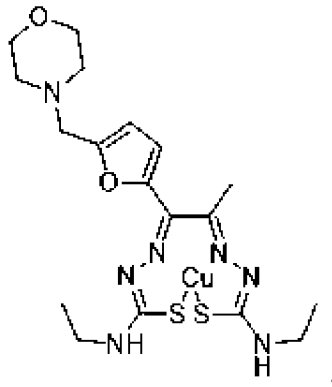
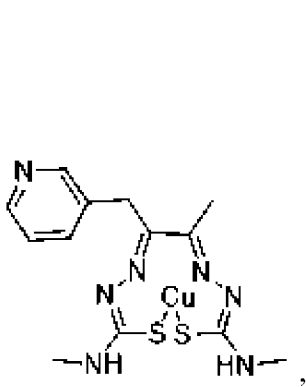






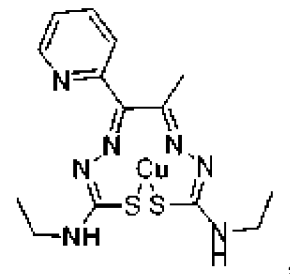
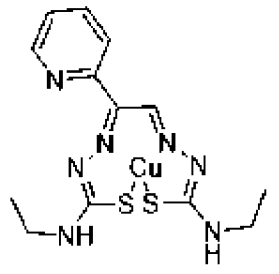
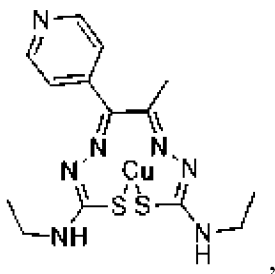
или его фармацевтически приемлемая соль.

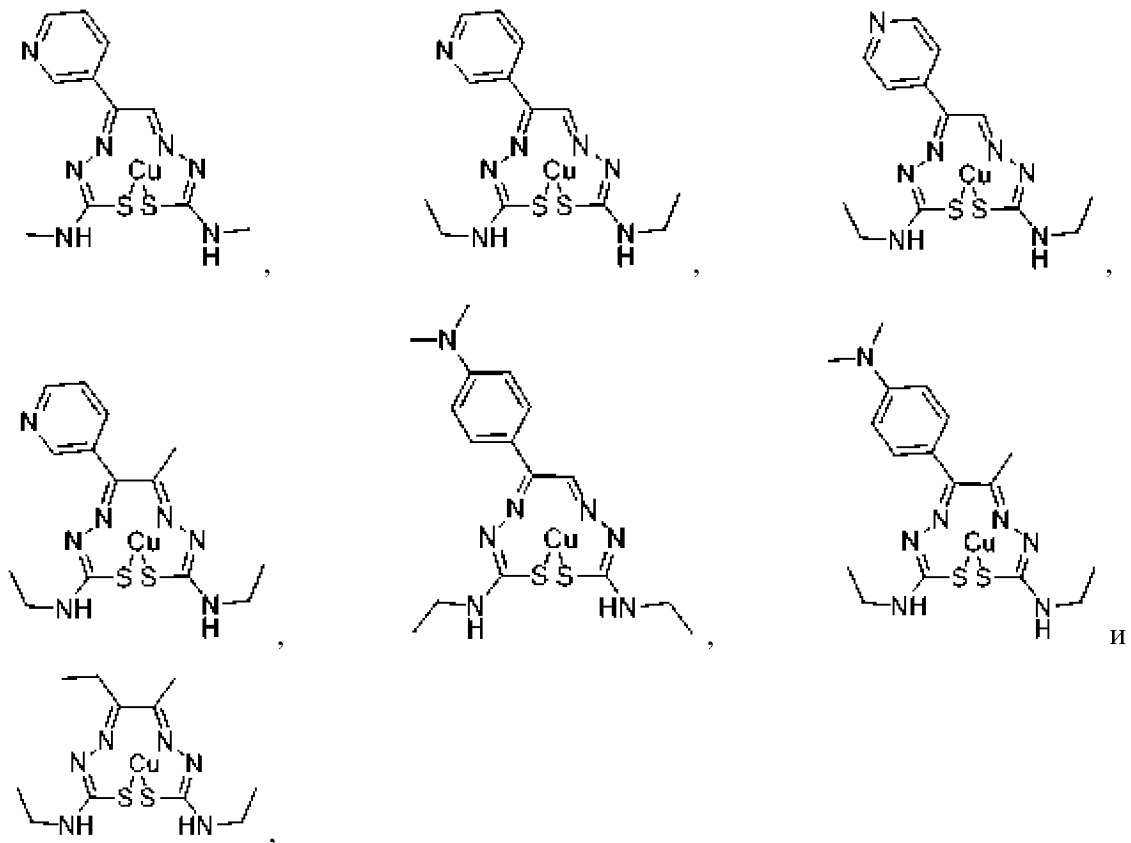
57. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

58. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

59. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, разбавителя или носителя.

60. Способ лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-58.

61. Способ по п. 60, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височную деменцию (FTD), болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера.

62. Способ по п. 60 или п. 61, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой ALS.

63. Способ по п. 60, в котором ALS является наследственным или спорадическим.

64. Способ по любому из пп. 60-63, в котором нуждающийся в этом субъект является субъектом, ранее не получавшим лечение.

65. Способ по любому из пп. 60-63, в котором нуждающийся в этом субъект ранее получал лечение от ALS.

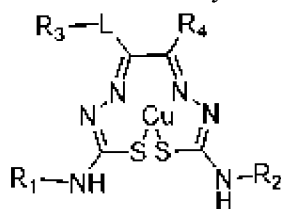
66. Способ по любому из пп. 60-65, в котором нуждающийся в этом субъект является человеком и у человека имеется генетическая мутация, связанная с ALS.

67. Способ по п. 66, в котором генетическая мутация, связанная с ALS, включает мутацию в гене SOD1.

68. Способ по любому из пп. 60-66, в котором соединение вводят субъекту в

комбинации с дополнительной терапией для лечения ALS.

69. Способ получения соединения по формуле (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой C₃-C₇ циклоалкил, C₁-C₆ алкил или отсутствует

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) или N(C₁-C₆ алкил)₂;

R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-PPh₃, гидроксид, C₁-C₆ алкокси или O-(C₁-C₆ алкил)-O-(C₁-C₆ алкил), где C₆-C₁₀ арил замещен один, два или три раза группой R_{3a}, и где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b};

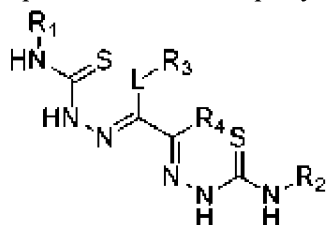
R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом;

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C₁-C₃ алкокси, C₃-C₇ циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C₁-C₃ алкилом; и

R₄ представляет собой водород, C₁-C₃ алкил или C₆-C₁₀ арил;

при условии, если L отсутствует, R₃ представляет собой C₆-C₁₀ арил, замещенный один, два или три раза группой R_{3a}; или если L отсутствует, R₃ представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный один, два или три раза группой R_{3b};

при этом способ предусматривает смешивание соединения по формуле (I-A):

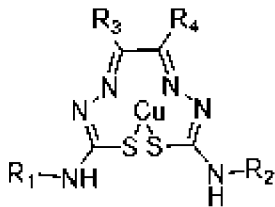


(I-A)

с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (I).

70. Способ по п. 69, в котором соль меди (II) представляет собой CuCl₂ или Cu(OAc)₂, или его гидрат.

71. Способ получения соединения по формуле (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) или $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероарилом, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) или $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

R_3 представляет собой 4-8-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, где 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3a} , и где 5-членный гетероарил необязательно замещен один, два или три раза группой R_{3b} ;

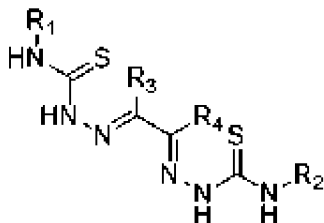
R_{3a} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-(C_6 - C_{10} арил), $S(O)_2H$, $S(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил), $S(O)_2$ -(C_3 - C_7 циклоалкил) или $S(O)_2$ -(C_6 - C_{10} арил);

R_{3b} независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, нитро, циано, $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл) или C_1 - C_6 алкил-(4-8-членный гетероцикл), при этом каждый 4-8-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещен один, два или три раза C_1 - C_3 алкилом; и

R_4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил,

при этом способ предусматривает:

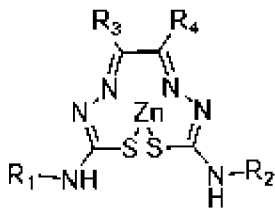
(i) смешивание соединения по формуле (II-A):



(II-A)

с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (II); или

(ii) смешивание соединения по формуле (II-A) с солью цинка с образованием соединения по формуле (II-B):



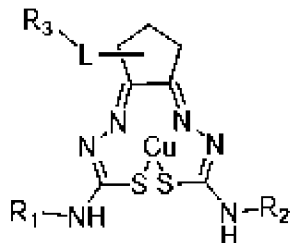
(II-B),

и смешивание соединения по формуле (II-B) с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (II).

72. Способ по п. 71, в котором соль меди (II) представляет собой CuCl_2 или $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, или его гидрат.

73. Способ по п. 71 или п. 72, в котором соль цинка представляет собой $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ или его гидрат.

74. Способ получения соединения по формуле (III):



(III),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или отсутствует

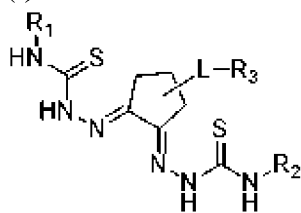
R_1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероариллом, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил) или $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил) $_2$;

R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероариллом, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил) или $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил) $_2$;

R_3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, галоген, гидроксильная группа, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил), $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил) $_2$ или $\text{C}(\text{O})$ -(4-8-членный гетероцикл), где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси необязательно замещены один, два или три раза $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилом и где $\text{C}(\text{O})$ -(4-8-членный гетероцикл) необязательно замещен один, два или три раза $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом;

при этом способ предусматривает:

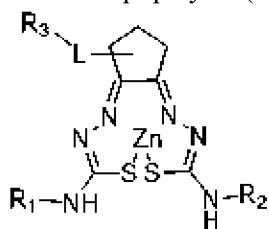
(i) смешивание соединения по формуле (III-A):



(III-A)

с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (III); или

(ii) смешивание соединения по формуле (III-A) с солью цинка с образованием соединения по формуле (III-B):



(III-B),

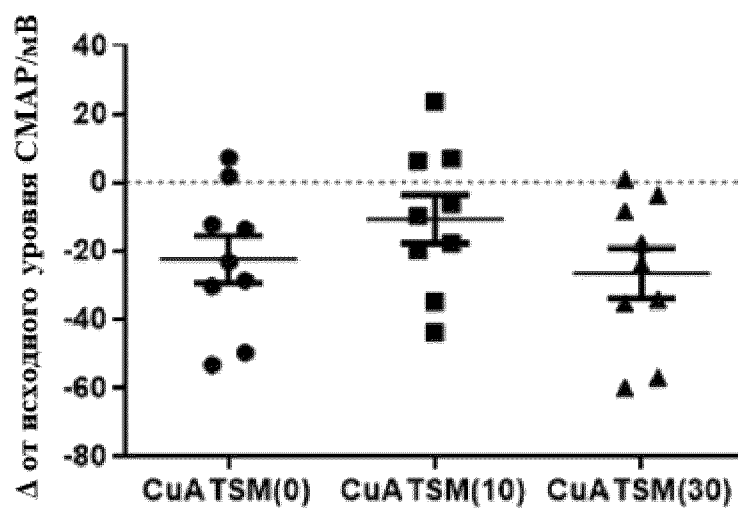
и смешивание соединения по формуле (III-B) с солью меди (II) с образованием соединения по формуле (III).

75. Способ по п. 74, в котором соль меди (II) представляет собой CuCl_2 или $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, или его гидрат.

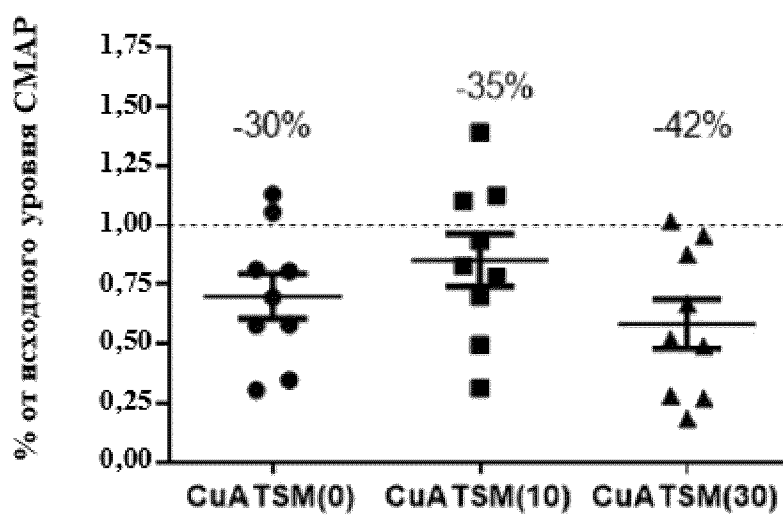
76. Способ по п. 74 или п. 75, в котором соль цинка представляет собой $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ или его гидрат.

По доверенности

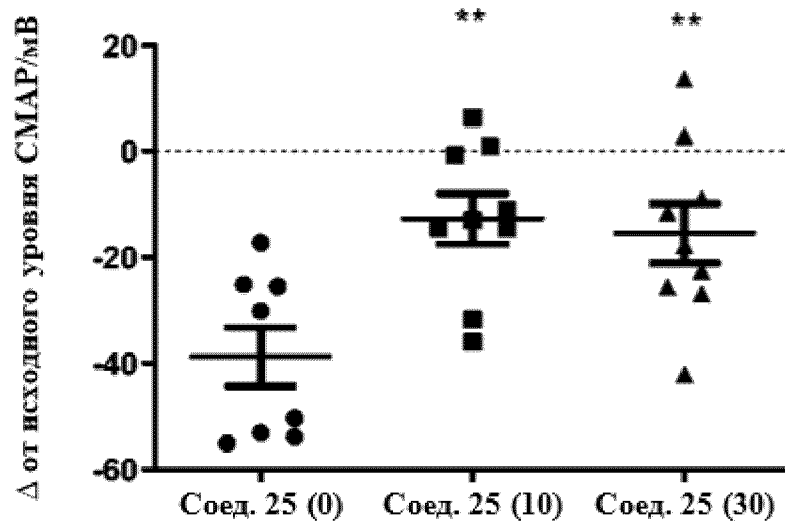
1/22



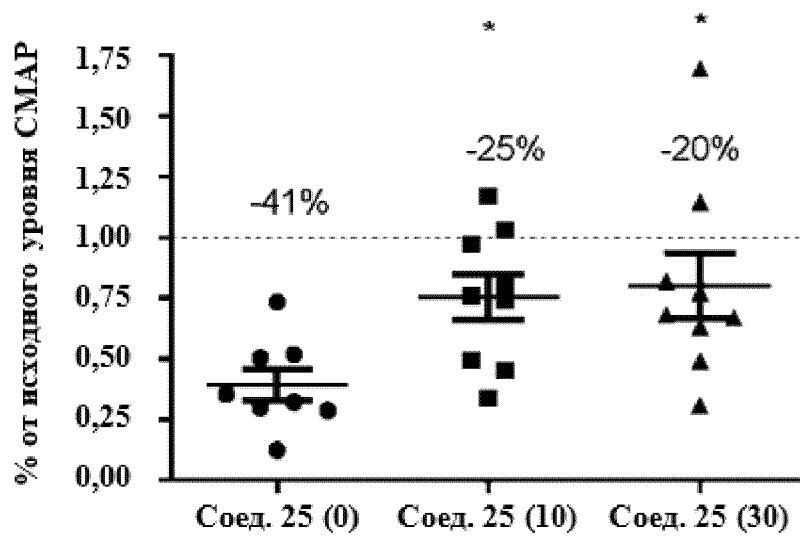
Фиг. 1А



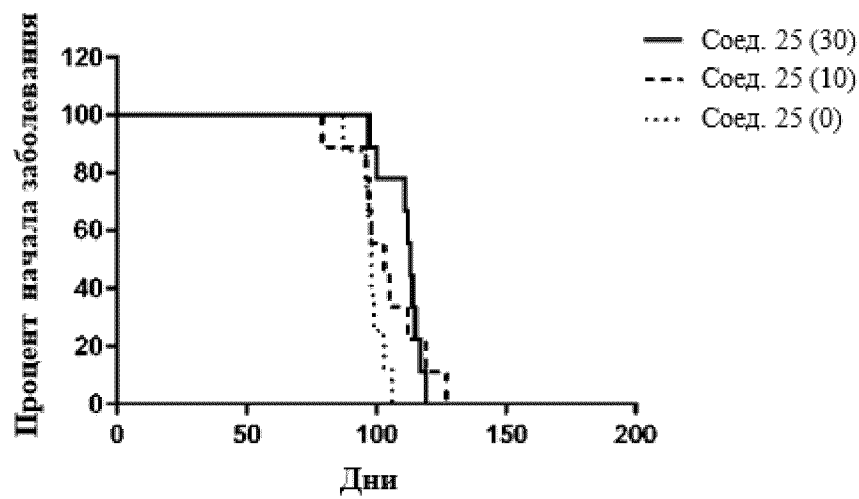
Фиг. 1В



Фиг. 2А



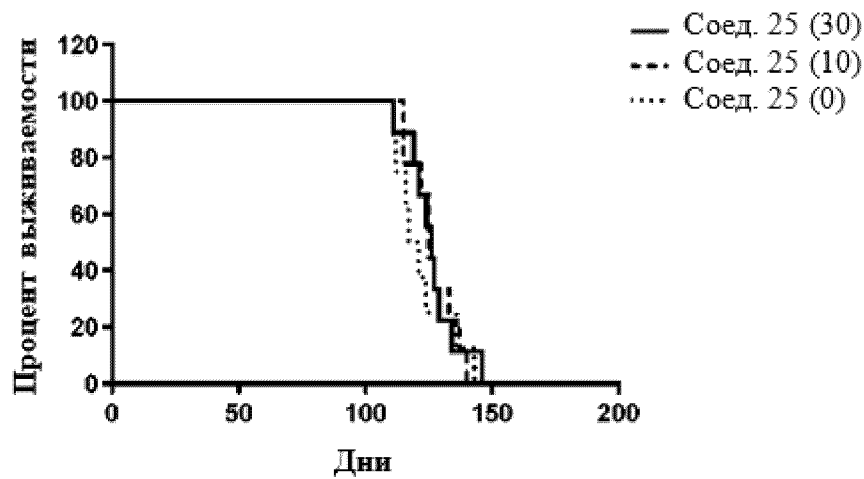
Фиг. 2В



Среднее значение начала заболевания (дни)

Соед. 25 (30)	Соед. 25 (10)	Соед. 25 (0)
113	103	98

Фиг. 3А

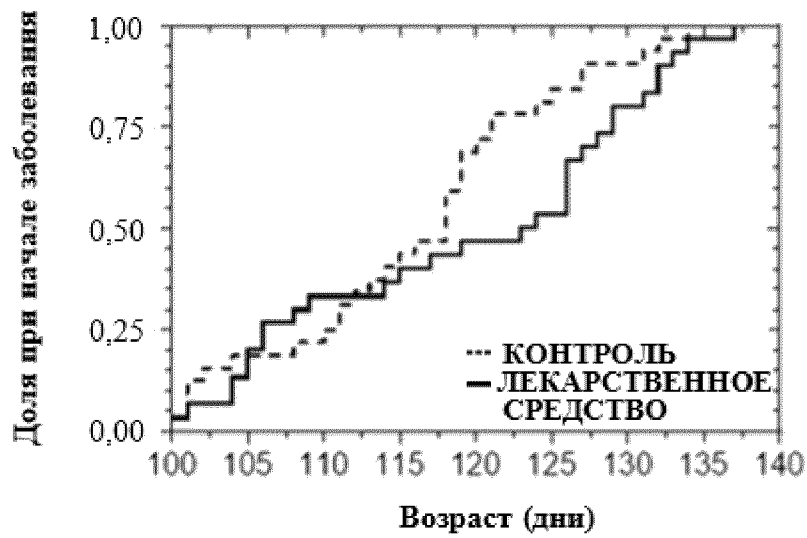


Среднее значение выживаемости (дни)

Соед. 25 (30)	Соед. 25 (10)	Соед. 25 (0)
126	125	119

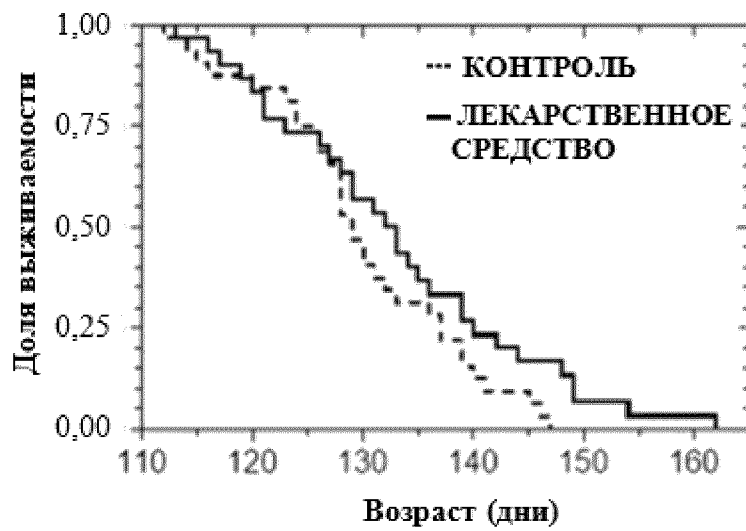
Фиг. 3В

Начало бесповоротного неврологического заболевания



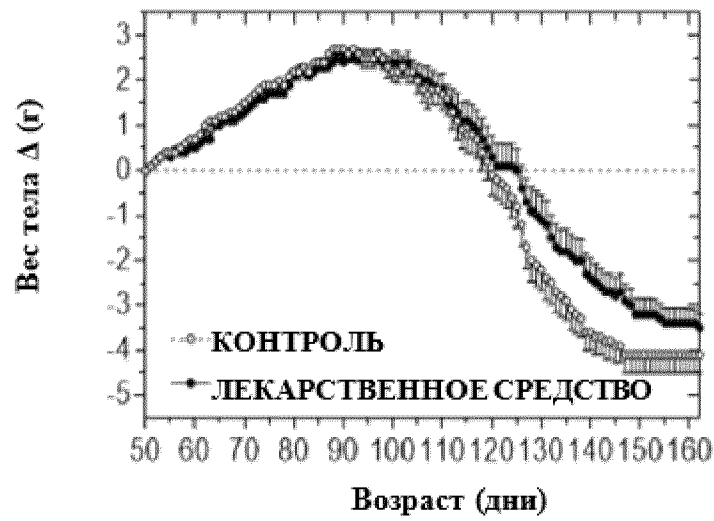
Фиг. 4А

Выживаемость



Фиг. 4В

Изменение по сравнению с исходным весом тела

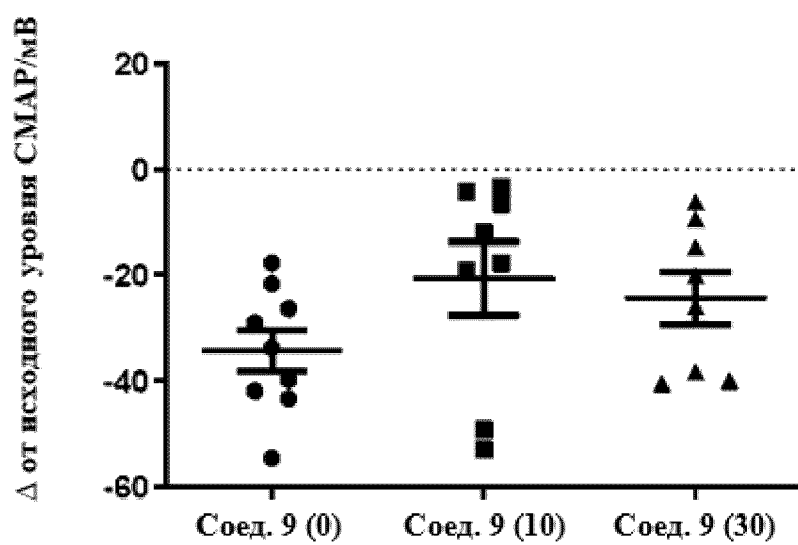


Фиг. 4С

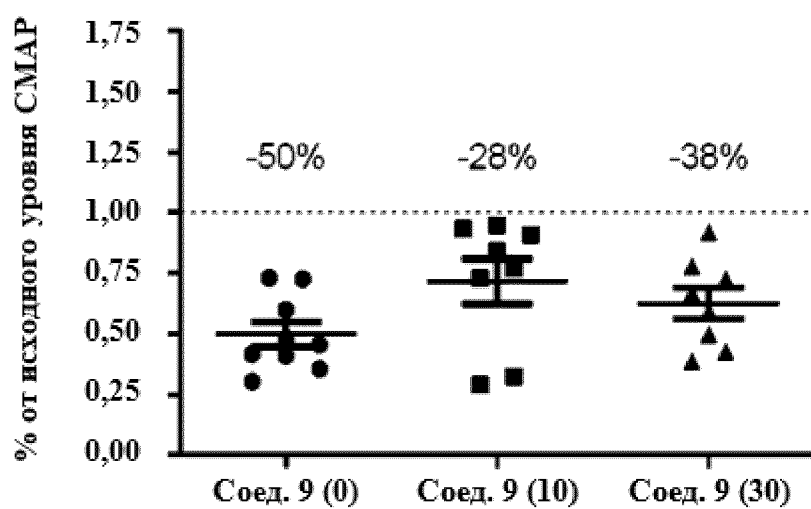
Ожидаемая порядковая оценка по среднему возрасту на момент оценки



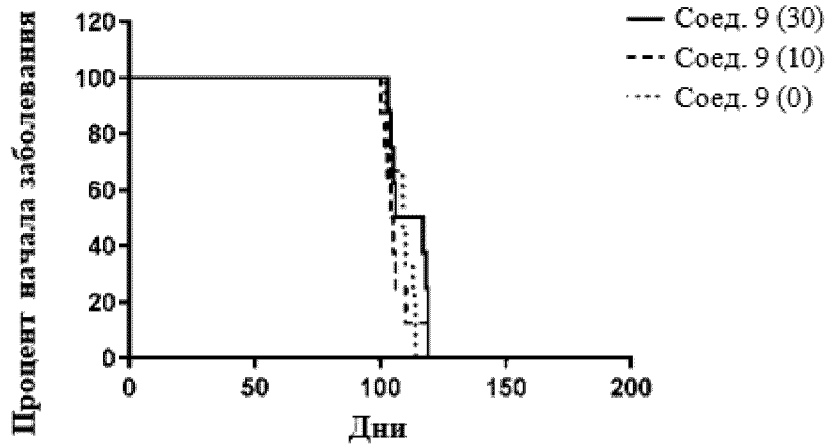
Фиг. 4D



Фиг. 5А



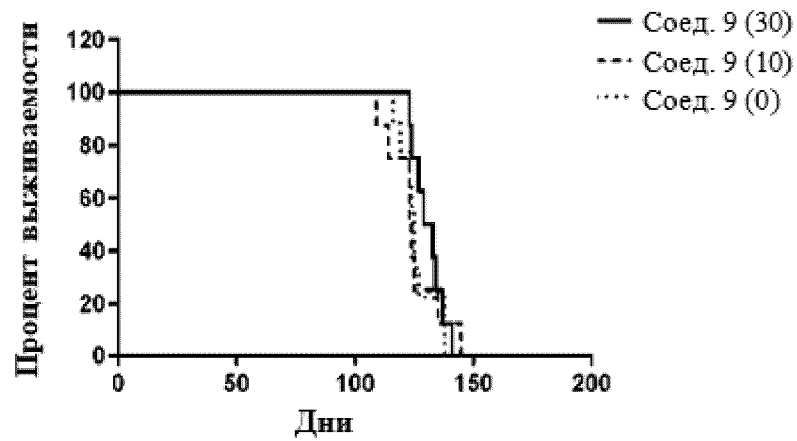
Фиг. 5В



Среднее значение начала заболевания (дни)

Соед. 9 (30)	Соед. 9 (10)	Соед. 9 (0)
111,5	104,5	109

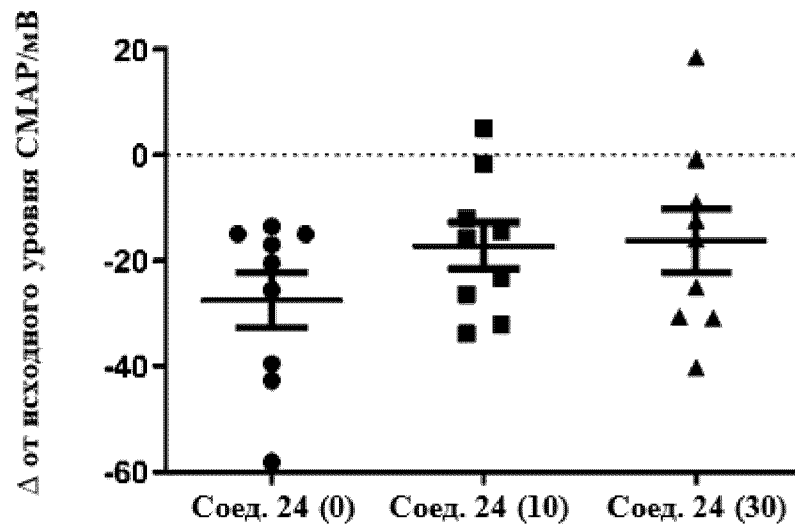
Фиг. 6А



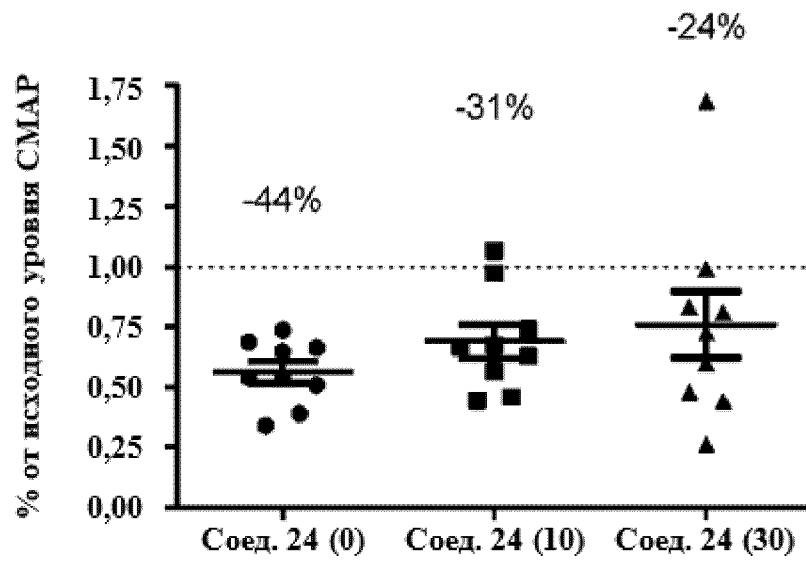
Среднее значение выживаемости (дни)

Соед. 9 (30)	Соед. 9 (10)	Соед. 9 (0)
131	123,5	125

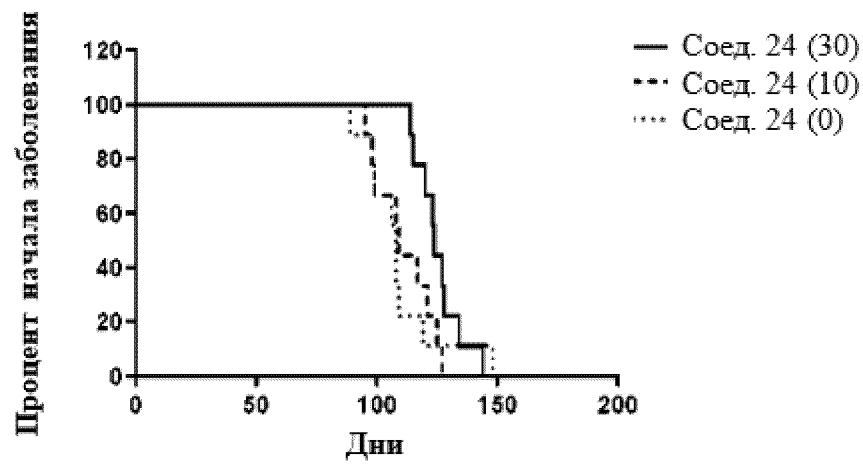
Фиг. 6В



Фиг. 7А



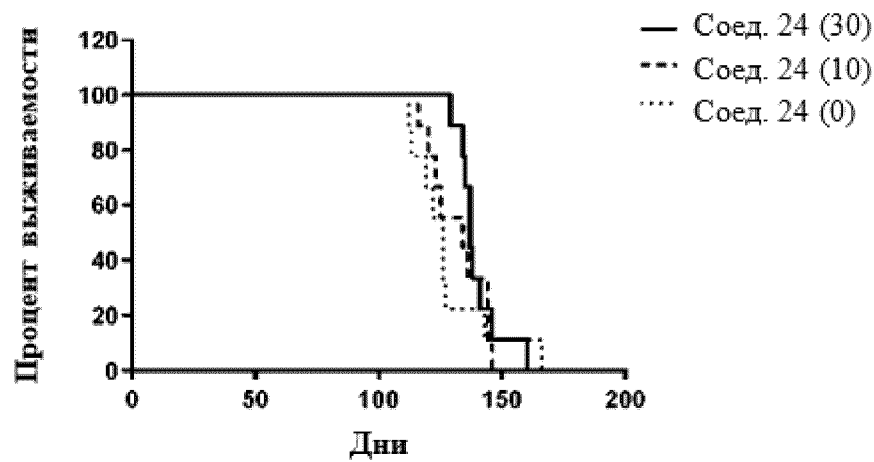
Фиг. 7В



Среднее значение начала заболевания (дни)

Соед. 24 (30)	Соед. 24	Соед. 24 (0)
124	109	108

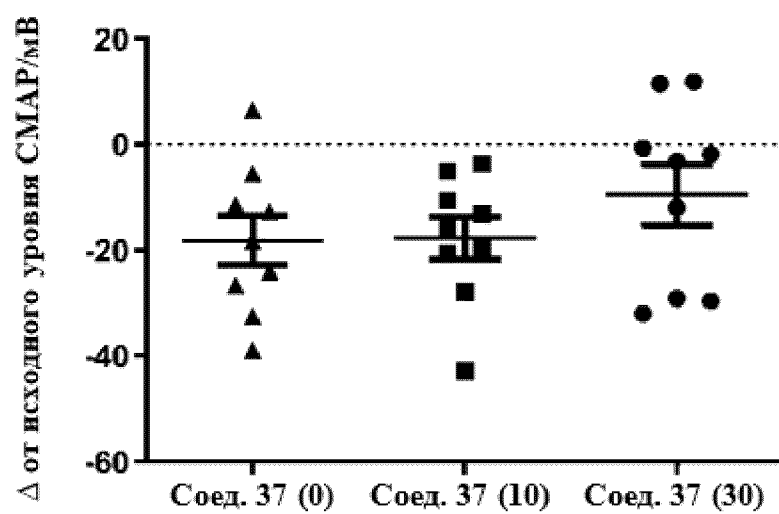
Фиг. 8А



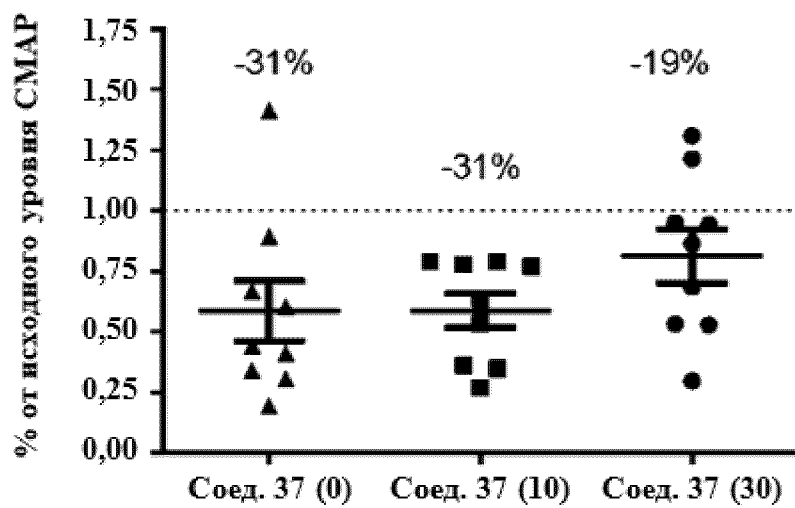
Среднее значение выживаемости (дни)

Соед. 24 (30)	Соед. 24 (10)	Соед. 24 (0)
137	134	126

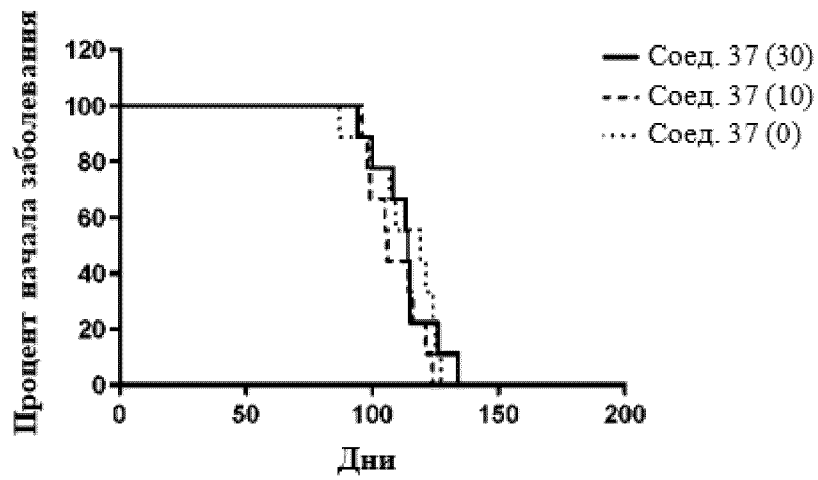
Фиг. 8В



Фиг. 9А

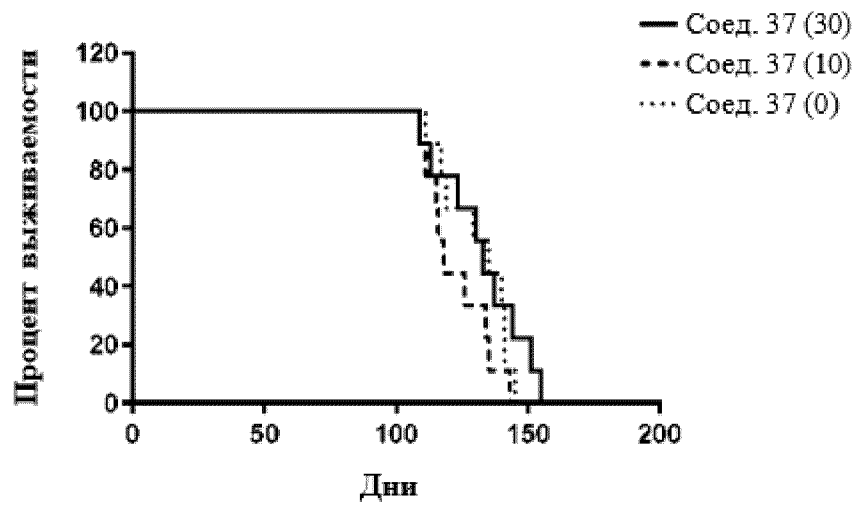


Фиг. 9В



Соед. 37 (30)	Соед. 37 (10)	Соед. 37 (0)
114	106	119

Фиг. 10А

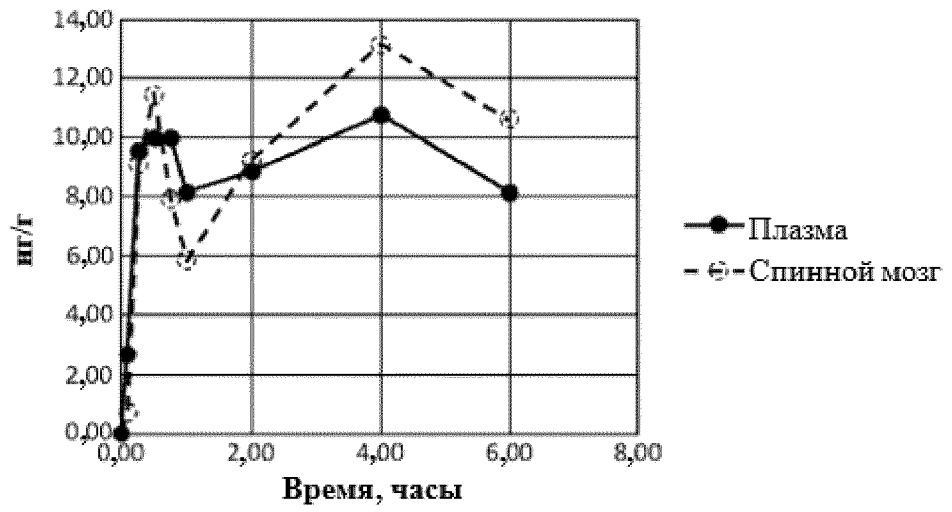


Соед. 37 (30)	Соед. 37 (10)	Соед. 37 (0)
133	118	135

Фиг. 10В

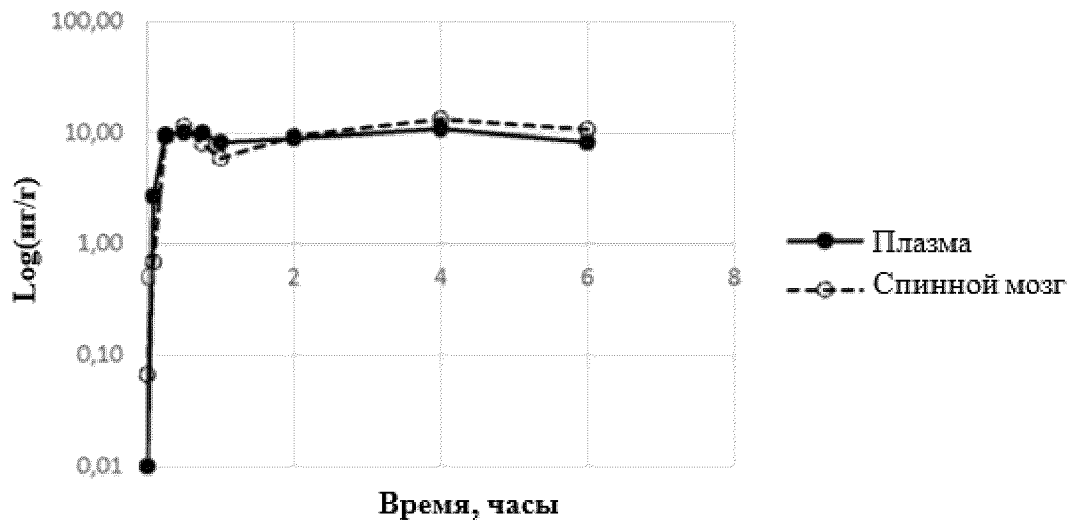
12/22

Соединение 25 - самки, 30 мг/кг п/о



Фиг. 11А

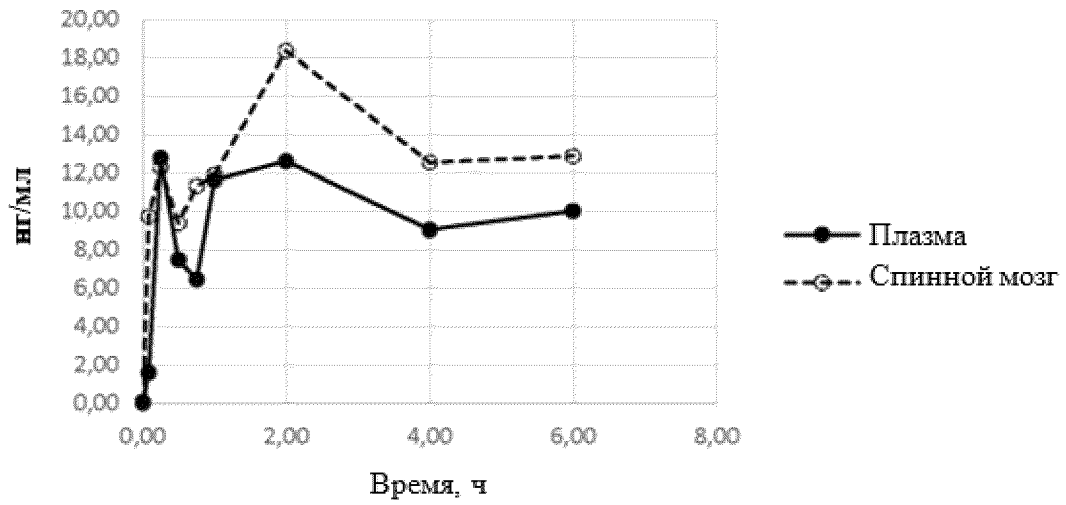
Соединение 25 - самки, 30 мг/кг п/о



Фиг. 11В

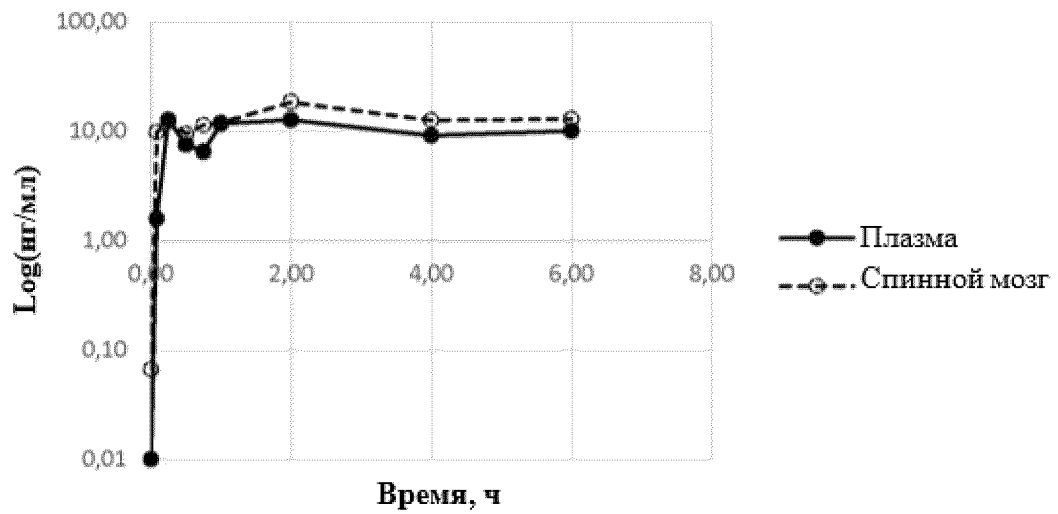
13/22

Соединение 25 - самцы, 30 мг/кг п/о



Фиг. 12А

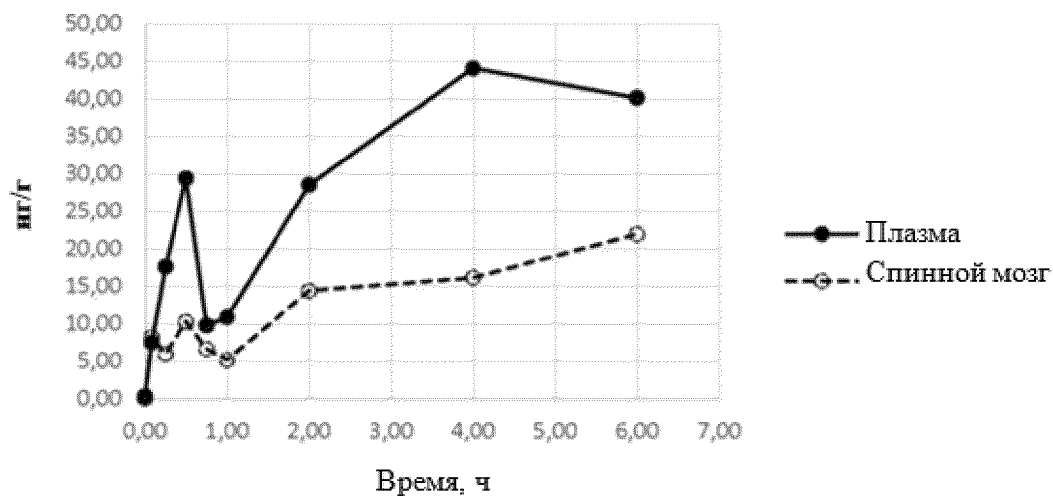
Соединение 25 - самцы, 30 мг/кг п/о



Фиг. 12В

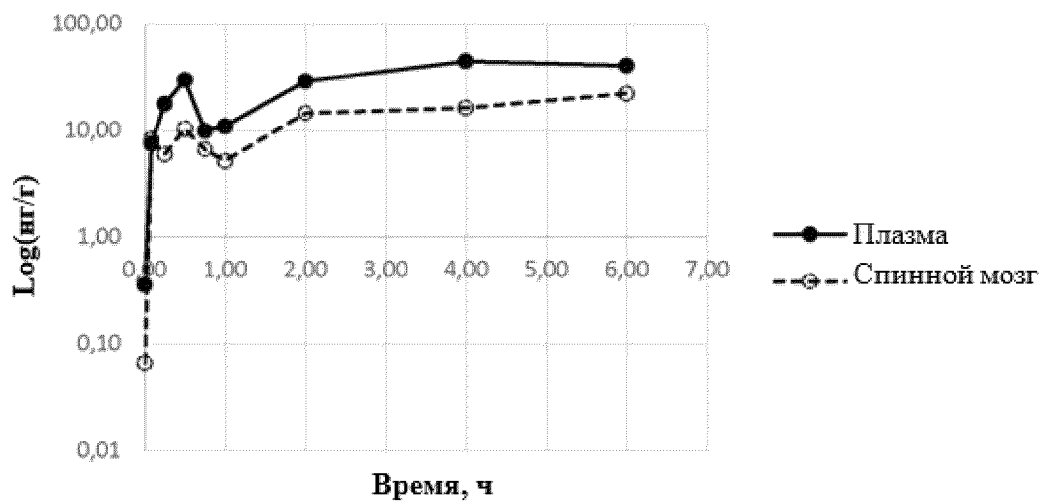
14/22

Соединение 34 - самки, 30 мг/кг п/о

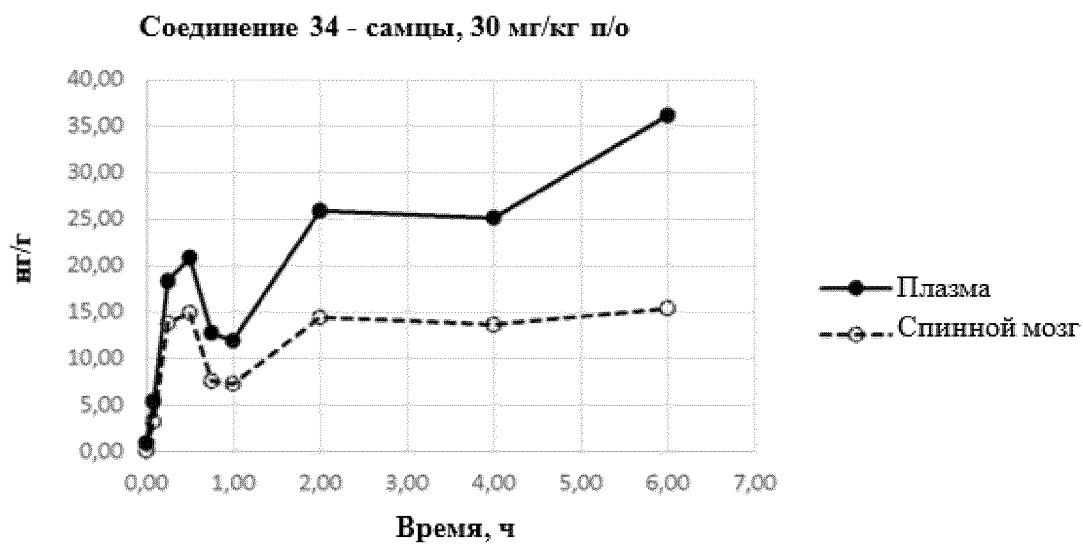


Фиг. 13А

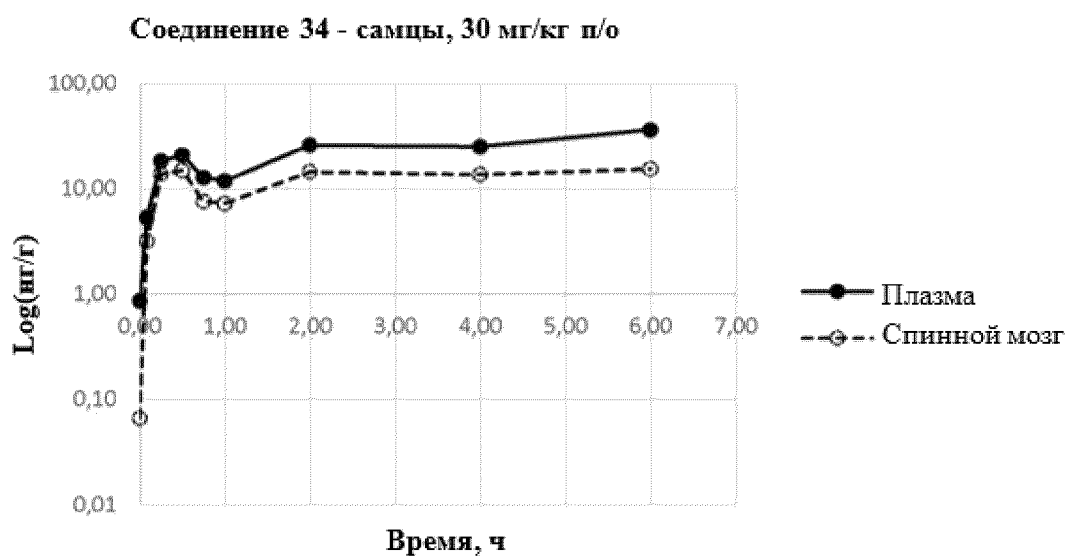
Соединение 34 - самки, 30 мг/кг п/о



Фиг. 13В

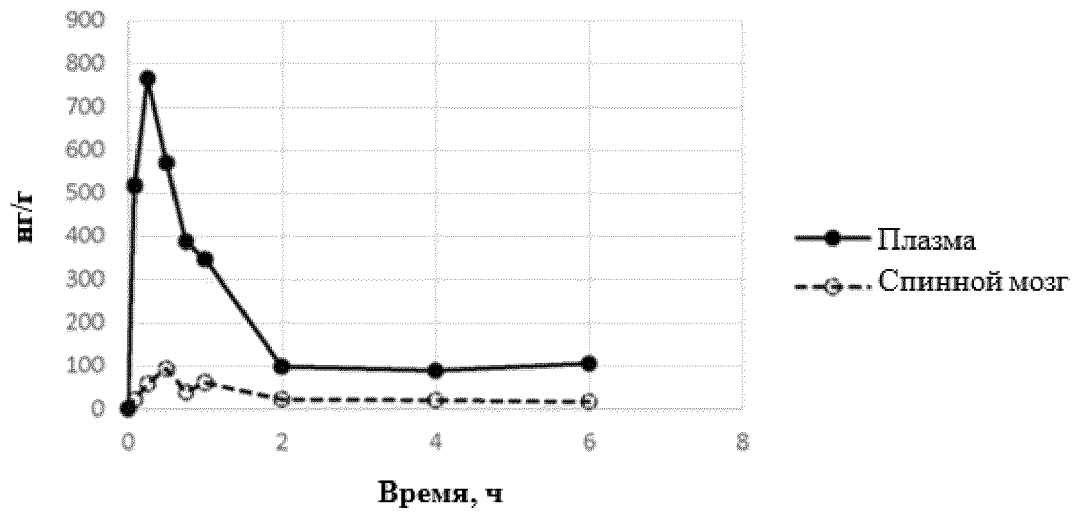


Фиг. 14А



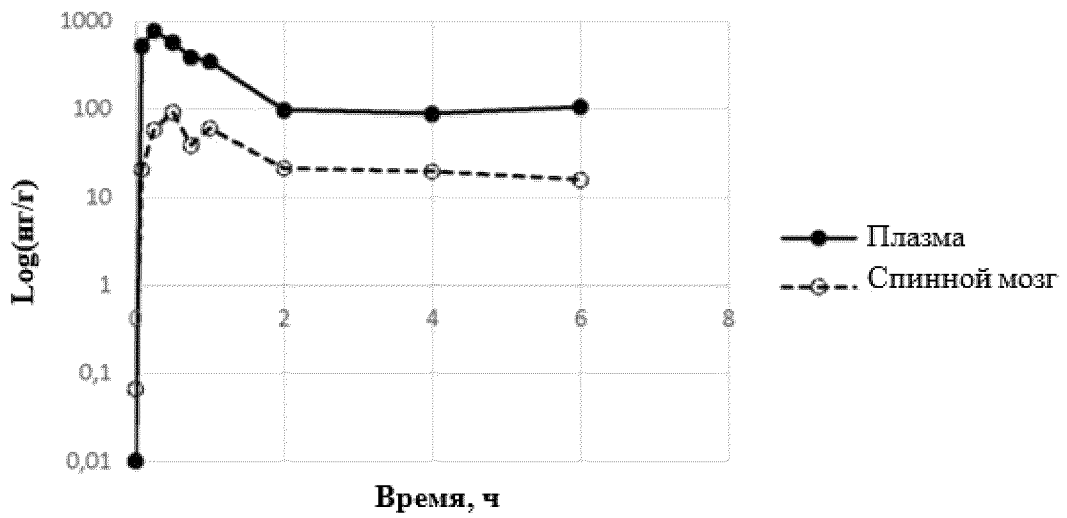
Фиг. 14В

Соединение 32 - самки, 30 мг/кг п/о



Фиг. 15А

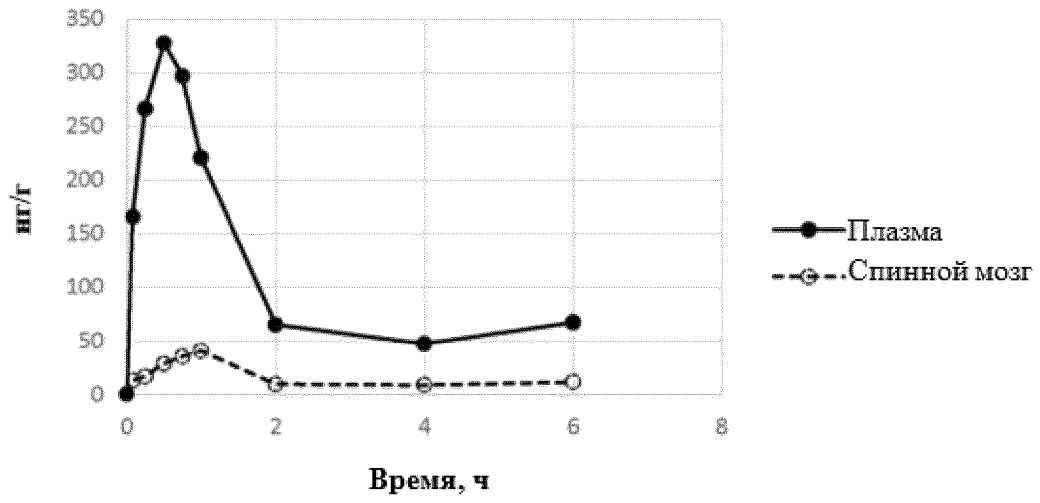
Соединение 32 - самки, 30 мг/кг п/о



Фиг. 15В

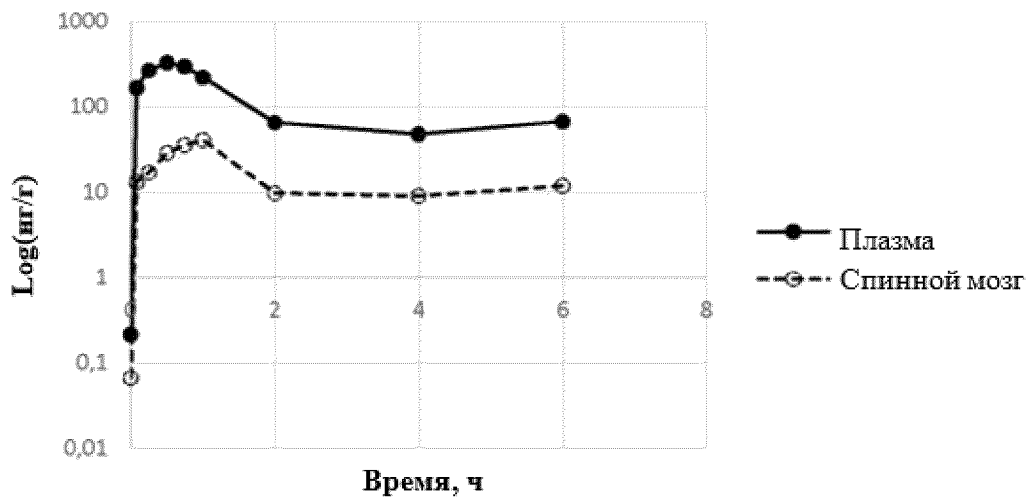
17/22

Соединение 32 - самцы, 30 мг/кг п/о



Фиг. 16А

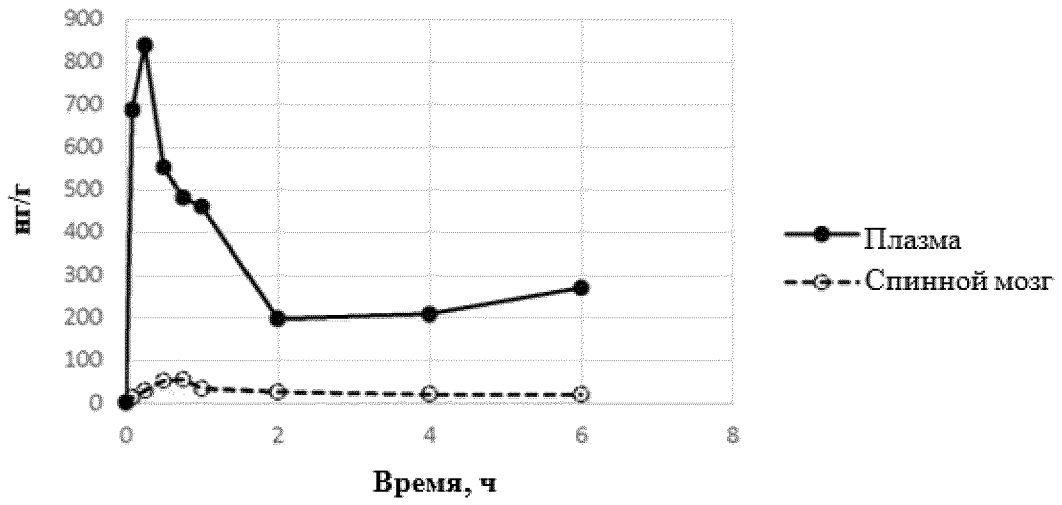
Соединение 32 - самцы, 30 мг/кг п/о



Фиг. 16В

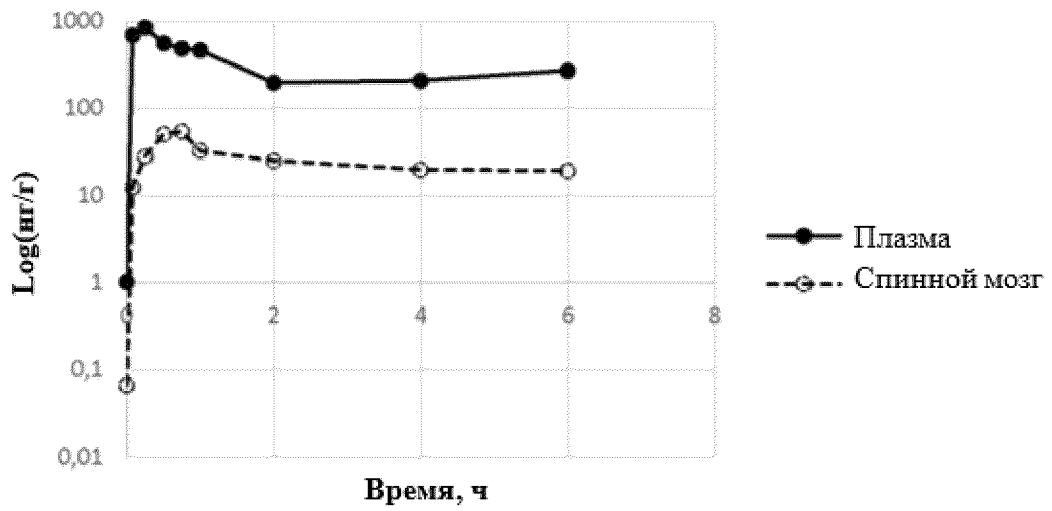
18/22

Соединение 29 - самки, 30 мг/кг п/о



Фиг. 17А

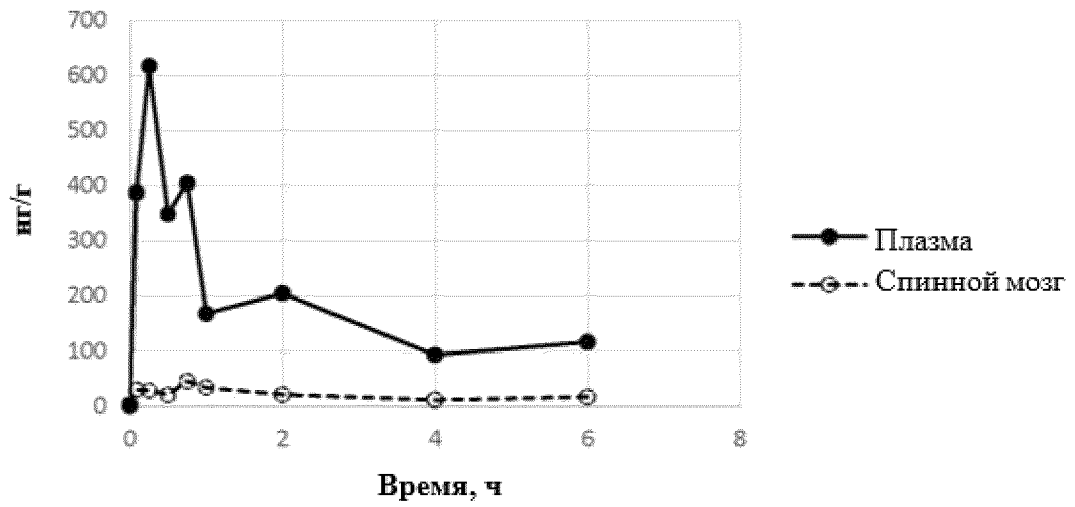
Соединение 29 - самки, 30 мг/кг п/о



Фиг. 17В

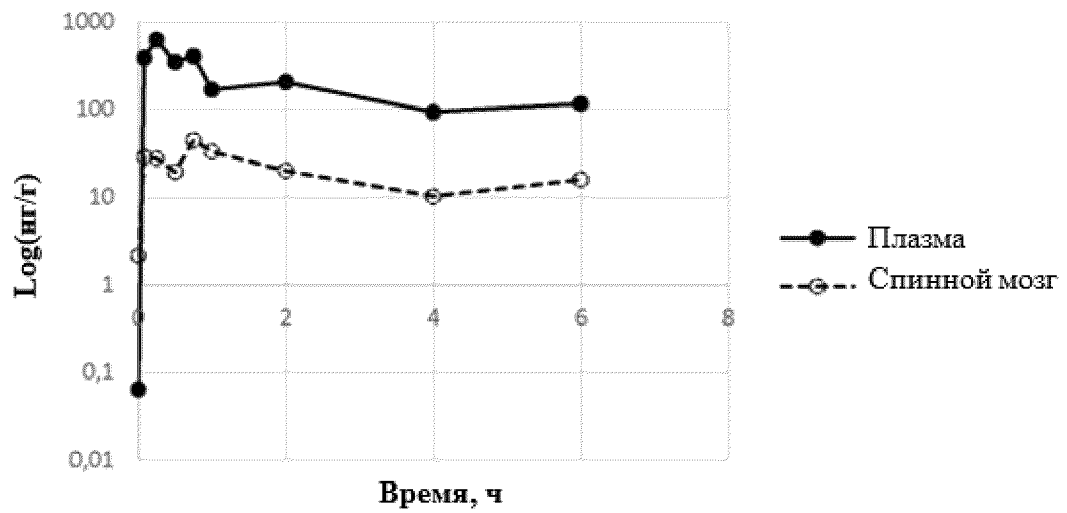
19/22

Соединение 29 - самцы, 30 мг/кг п/о



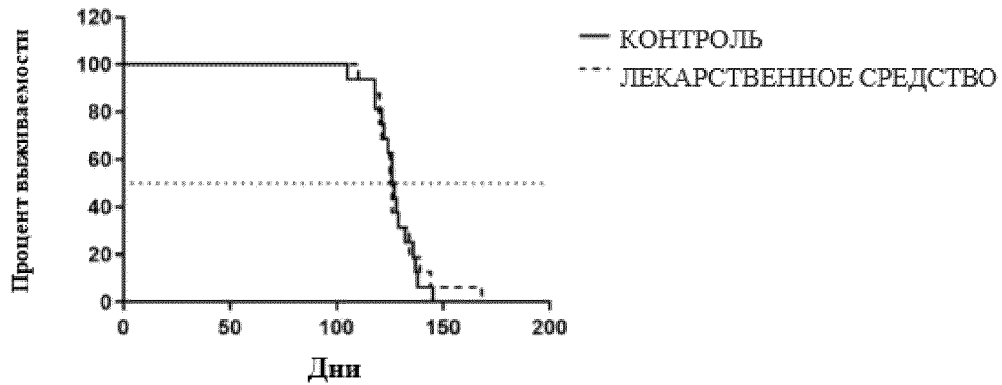
Фиг. 18А

Соединение 29 - самцы, 30 мг/кг п/о



Фиг. 18В

Соединение 25 - Выживаемость самок

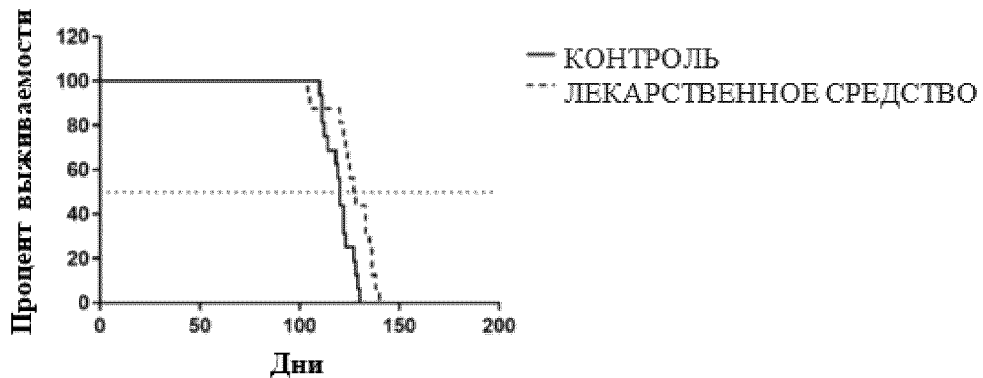


Среднее значение выживаемости с КОНТРОЛЕМ/дни 126,5

Среднее значение выживаемости с ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ/дни 125,5

Фиг. 19А

Соединение 25 - Выживаемость самцов

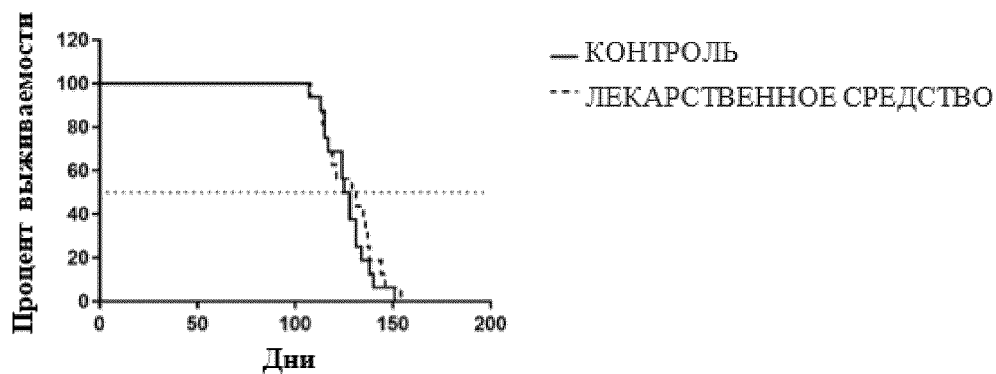


Среднее значение выживаемости с КОНТРОЛЕМ/дни 120,0

Среднее значение выживаемости с ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ/дни 127,5

Фиг. 19В

Соединение 34 - Выживаемость самок

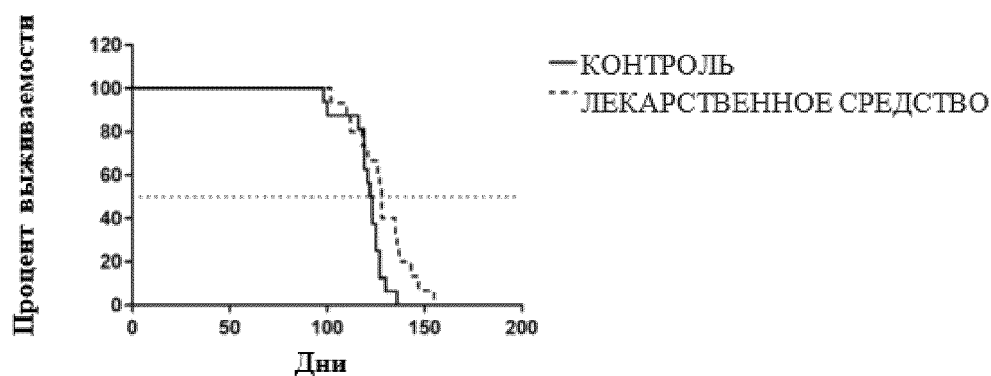


Среднее значение выживаемости с КОНТРОЛЕМ/дни 126,5

Среднее значение выживаемости с ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ/дни 130,0

Фиг. 20А

Соединение 34 - Выживаемость самцов



Среднее значение выживаемости с КОНТРОЛЕМ/дни 122,5

Среднее значение выживаемости с ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ/дни 128,0

Фиг. 20В

Соединение 32 - Выживаемость самок

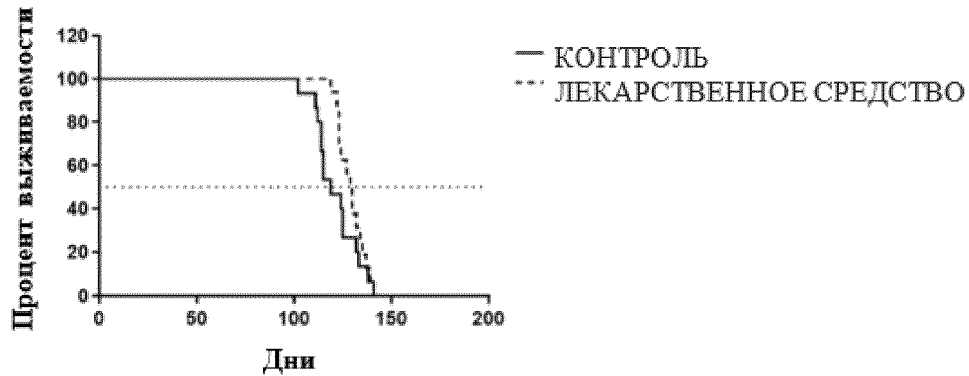


Среднее значение выживаемости с КОНТРОЛЕМ/дни 131,0

Среднее значение выживаемости с ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ/дни 138,0

Фиг. 21А

Соединение 32 - Выживаемость самцов



Среднее значение выживаемости с КОНТРОЛЕМ/дни 119,0

Среднее значение выживаемости с ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ/дни 129,5

Фиг. 21В