

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390855** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.08.07

(22) Дата подачи заявки
2021.09.14

(51) Int. Cl. *A61P 7/00* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ БИС-ФОСФОГЛИЦЕРАТМУТАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ**

(31) **63/077,973**

(32) **2020.09.14**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/050216**

(87) **WO 2022/056449 2022.03.17**

(71) Заявитель:
ДЖЕНЗИМ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

**Десай Кунал, Фан Чжун, Гуертин
Кевин, Хун Ву, Цзян Джон Цзыци,
Лим Сунгтаек, Лю Цзиньюй, Мунсон
Марк (US)**

(74) Представитель:
Суюндуков М.Ж. (KZ)

(57) Согласно данному изобретению предложены соединения и их композиции для модулирования бис-фосфолицератмутаза (BPGM) для лечения серповидноклеточной анемии.

A1

202390855

202390855

A1

PCT/US2021/050216

МПК:

A61P 7/00 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)

СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ БИС-ФОСФОГЛИЦЕРАТМУТАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с §119(e) раздела 35 U.S.C. (Кодекс законов США) на основании предварительной заявки США № 63/077973, поданной 14 сентября 2020 г, которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В целом настоящее изобретение относится к соединениям, композициям и способу лечения серповидноклеточной анемии.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Бис-фосфоглицератмутаза (BPGM) является ферментом пути метаболизма глюкозы, который регулирует уровни 2,3-бис-фосфоглицерата (2,3-BPG) внутри эритроцита (RBC). 2,3-BPG представляет собой известный аллостерический модулятор гемоглобина, стабилизирующий дезокси- или “Т-состояние” гемоглобина, имеющего тенденцию к полимеризации, в результате чего эритроциты приобретают серповидную форму. В настоящее время имеется огромная неудовлетворенная медицинская потребность в безопасных и эффективных средствах пероральной терапии для лечения серповидноклеточной анемии. Модуляторы BPGM, которые снижают уровни 2,3-BPG, обеспечивают новый механизм действия по сравнению с существующими терапиями и могут значительно уменьшить образование серповидных форм у пациентов с серповидноклеточной анемией.

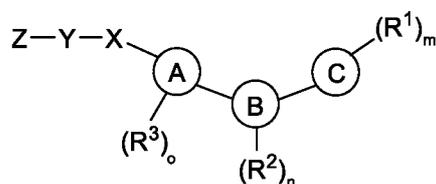
Соответственно, согласно одному из аспектов данного изобретения предложены соединения, представляющие собой модуляторы BPGM, для применения в лечении серповидноклеточной анемии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данной заявке в некоторых воплощениях описаны соединения и их композиции для модулирования бис-фосфоглицератмутазы (BPGM) с целью лечения серповидноклеточной анемии.

Включены следующие воплощения.

Воплощением 1a является соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо В представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-10-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R⁴;

каждый R¹ независимо представляет собой -OH, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, -CN, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂R⁶;

каждый R² независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или галоген;

каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₃-C₆циклоалкил;

R⁴ представляет собой -OH, -OP(O)(OH)₂, -NO₂, -C(O)N(H)SO₂R⁵, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо -C(O)N(H)-(5-6-членный гетероарил или гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S,

и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо;

m равно 0-4;

n равно 0-2;

o равно 0-2;

R⁵ представляет собой фенил или C₁-C₆алкил;

X представляет собой -CR⁶R⁷- или связь;

Y представляет собой -O-, -N(H)- или связь;

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

Z представляет собой Z¹ или Z²;

Z¹ представляет собой H, C₁-C₆алкил, -C(O)(C₁-C₆алкил), -CO₂(C₁-C₆алкил), -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶(C₁-C₆алкилен)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷C(O)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷NR⁶R⁷, -C(O)(C₁-C₆алкилен)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)(C₁-C₆алкил), -NR⁶R⁷, -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, -(C₁-C₆алкил)-OH или -C(NR⁶R⁷)=N-CN,

при этом C₁-C₆алкилен возможно замещен 1-6 раз галогеном, C₁-C₆алкилом или C₁-C₆галогеналкилом;

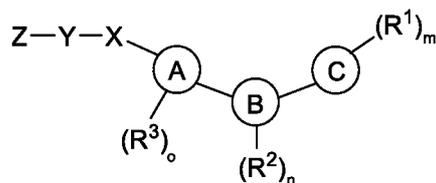
Z² представляет собой 5-6-членный гетероарил, -C(O)(5-6-членный гетероарил), -CH₂C(O)(5-6-членный гетероарил), 4-6-членный гетероциклил, -C(O)(4-6-членный гетероциклил) или -CH₂C(O)(4-6-членный гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R⁸;

каждый R⁸ независимо представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, -NR⁶R⁷, -OH, оксо, -CO₂H, -O(C₁-C₆алкил), -CH₂-O(C₁-C₆алкил) или -(C₁-C₆алкил)-OH.

Воплощением 1b является соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо В представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-10-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R⁴;

каждый R¹ независимо представляет собой -OH, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, -CN, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -N(H)SO₂(C₆H₅), -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂R⁶;

каждый R² независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или галоген;

каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₃-C₆циклоалкил;

R⁴ представляет собой -OH, -OP(O)(OH)₂, -NO₂, -C(O)N(H)SO₂R⁵, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо -C(O)N(H)-(5-6-членный гетероарил или гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S,

и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо;

m равно 0-4;

n равно 0-2;

o равно 0-2;

R⁵ представляет собой фенил или C₁-C₆алкил;

X представляет собой -CR⁶R⁷- или связь;

Y представляет собой -O-, -N(H)- или связь;

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

Z представляет собой Z¹ или Z²;

Z¹ представляет собой H, C₁-C₆алкил, -C(O)(C₁-C₆алкил), -CO₂(C₁-C₆алкил), -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶(C₁-C₆алкилен)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷C(O)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷NR⁶R⁷, -C(O)(C₁-C₆алкилен)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)(C₁-C₆алкил), -NR⁶R⁷, -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, -(C₁-C₆алкил)-OH или -C(NR⁶R⁷)=N-CN,

при этом C₁-C₆алкилен возможно замещен 1-6 раз галогеном, C₁-C₆алкилом или C₁-C₆галогеналкилом;

Z² представляет собой 5-6-членный гетероарил, -C(O)(5-6-членный гетероарил), -CH₂C(O)(5-6-членный гетероарил), 4-6-членный гетероциклил, -C(O)(4-6-членный гетероциклил) или -CH₂C(O)(4-6-членный гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R⁸;

каждый R⁸ независимо представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, -NR⁶R⁷, -ОН, оксо, -CO₂H, -O(C₁-C₆алкил), -CH₂-O(C₁-C₆алкил) или -(C₁-C₆алкил)-ОН.

Воплощением 2 является соединение по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой тиазолилен.

Воплощением 3 является соединение по воплощению 1 или 2 либо его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₃алкил или C₃-C₆циклоалкил.

Воплощением 4 является соединение по воплощению 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R³ независимо представляет собой -CH₃ или циклопропил.

Воплощением 5 является соединение по любому из воплощений 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

о равно 0 или 1.

Воплощением 6 является соединение по любому из воплощений 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо В представляет собой фенилен, пиридилилен, тиазолилен, пирозолилен, пиримидинилилен или тиенилен.

Воплощением 7 является соединение по любому из воплощений 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R² независимо представляет собой C₁-C₃алкил или галоген.

Воплощением 8 является соединение по любому из воплощений 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

n равно 0 или 1.

Воплощением 9 является соединение по любому из воплощений 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R⁴.

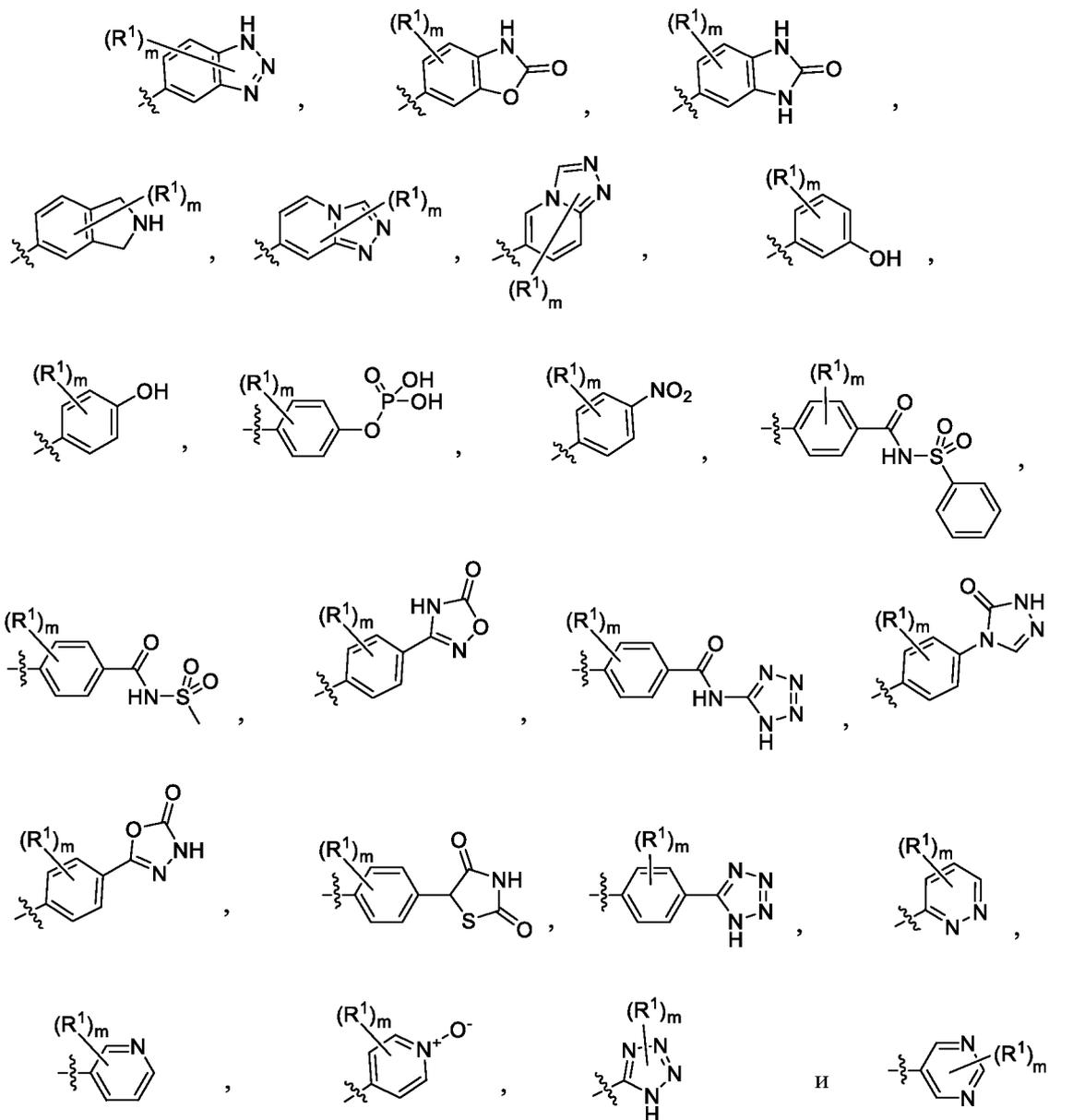
Воплощением 10 является соединение по любому из воплощений 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R⁴ представляет собой -ОН, -OP(O)(ОН)₂, -NO₂, -C(O)N(H)SO₂R⁵, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо -C(O)N(H)-(5-6-членный гетероарил или гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо; и

R⁵ представляет собой фенил или C₁-C₃алкил.

Воплощением 11 является соединение по любому из воплощений 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C-(R¹)_m выбрано из



Воплощением 12a является соединение по любому из воплощений 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R¹ независимо представляет собой -OH, галоген, оксо, C₁-C₃алкил, C₁-C₃галогеналкил, -CN, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂R⁶; и

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁-C₃алкил.

Воплощением 12b является соединение по любому из воплощений 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R¹ независимо представляет собой -OH, галоген, оксо, C₁-C₃алкил, C₁-C₃галогеналкил, -CN, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -N(H)SO₂(C₆H₅), -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂R⁶;

и

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁-C₃алкил.

Воплощением 13 является соединение по воплощению 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^1 независимо представляет собой -OH, F, оксо, -CH₃, -CN, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)SO₂(C₆H₅), -N(H)SO₂CH₃, -SO₂NH₂ или -C(O)N(H)SO₂CH₃.

Воплощением 14 является соединение по любому из воплощений 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

m равно 0-3.

Воплощением 15 является соединение по любому из воплощений 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой -CR⁶R⁷-.

Воплощением 16 является соединение по воплощению 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^6 и R^7 представляет собой H.

Воплощением 17 является соединение по любому из воплощений 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой связь.

Воплощением 18 является соединение по любому из воплощений 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой -O-.

Воплощением 19 является соединение по любому из воплощений 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой -N(H)- или связь.

Воплощением 20 является соединение по любому из воплощений 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой Z¹.

Воплощением 21 является соединение по воплощению 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z¹ представляет собой H, C₁-C₃алкил, -C(O)(C₁-C₃алкил), -CO₂(C₁-C₃алкил), -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶(C₁-C₃алкилен)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷C(O)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷NR⁶R⁷, -C(O)(C₁-C₃алкилен)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)(C₁-C₃алкил), -NR⁶R⁷, -(C₁-C₃алкил)-CO₂H, -(C₁-C₃алкил)-OH или -C(NR⁶R⁷)=N-CN,

при этом C₁-C₃алкилен возможно замещен 1-2 раза галогеном, C₁-C₃алкилом или C₁-C₃галогеналкилом; и

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C₁-C₃алкил.

Воплощением 22 является соединение по воплощению 20 или 21 либо его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z¹ представляет собой H, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -C(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(N(CH₃)₂)=N-CN, -C(O)N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CO₂H, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH(CH₃)C(O)N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C(O)CH₃

или $-C(O)CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$.

Воплощением 23 является соединение по любому из воплощений 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой Z^2 .

Воплощением 24 является соединение по воплощению 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, $-C(O)$ (5-6-членный гетероарил), $-CH_2C(O)$ (5-6-членный гетероарил), 4-6-членный гетероциклил, $-C(O)$ (4-6-членный гетероциклил) или $-CH_2C(O)$ (4-6-членный гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R^8 .

Воплощением 25 является соединение по воплощению 23 или 24 либо его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z^2 представляет собой пиримидинил, пиридазинил, пирролидинил, пиперидинил, пиридазинил, $-C(O)$ (тетрагидропиранил), $-C(O)$ (пирролидинил), $-C(O)$ (пиридазинил), $-C(O)$ (пиперидинил), $-C(O)$ (азетидинил), $-C(O)$ (пиразолил), $-C(O)$ (пиперазинил), $-CH_2C(O)$ (пирролидинил), $-CH_2C(O)$ (пиперидинил) или $-CH_2C(O)$ (пиперазинил),

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R^8 .

Воплощением 26 является соединение по любому из воплощений 1-19 и 23-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил, $-NR^6R^7$, $-OH$, оксо, $-CO_2H$, $-O(C_1-C_3$ алкил), $-CH_2-O(C_1-C_3$ алкил) или $-(C_1-C_3$ алкил)- OH ; и

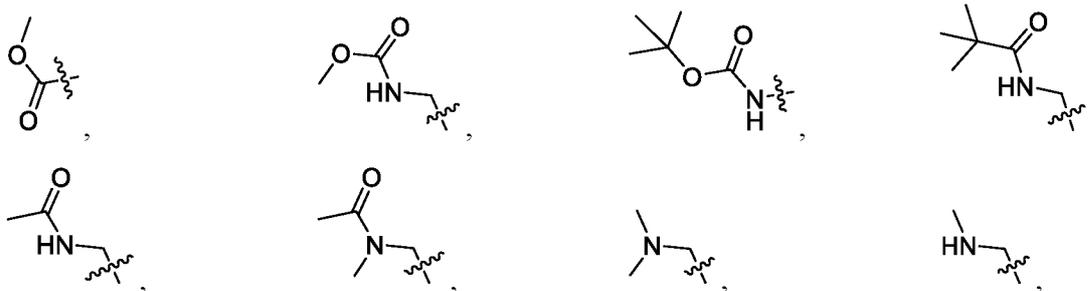
каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкил.

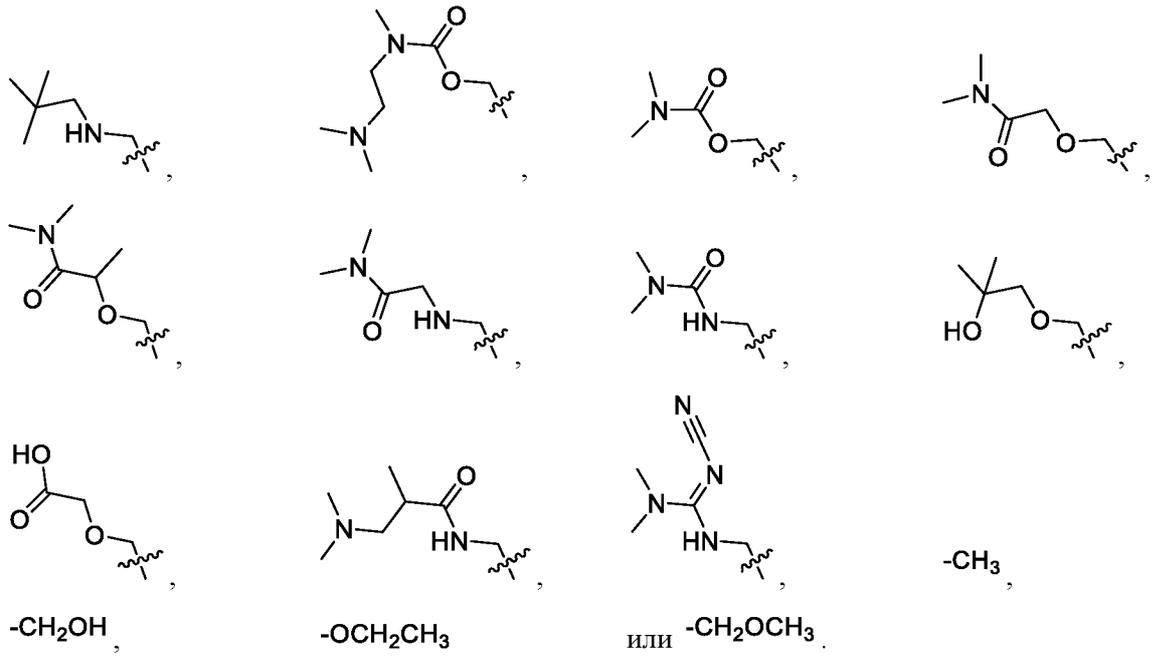
Воплощением 27 является соединение по воплощению 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^8 независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-NH_2$, $-OH$, оксо, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CO_2H$ или Cl.

Воплощением 28 является соединение по любому из воплощений 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

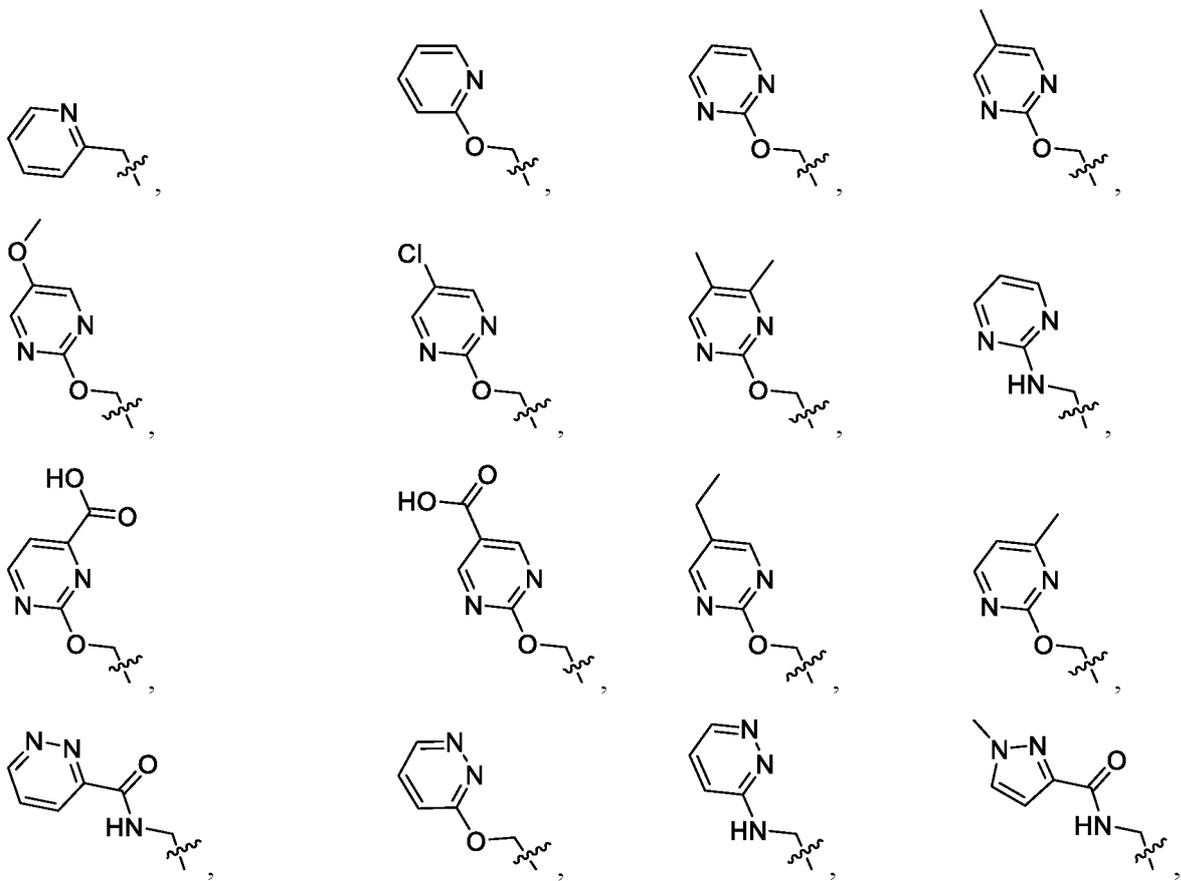
Z-Y-X- представляет собой

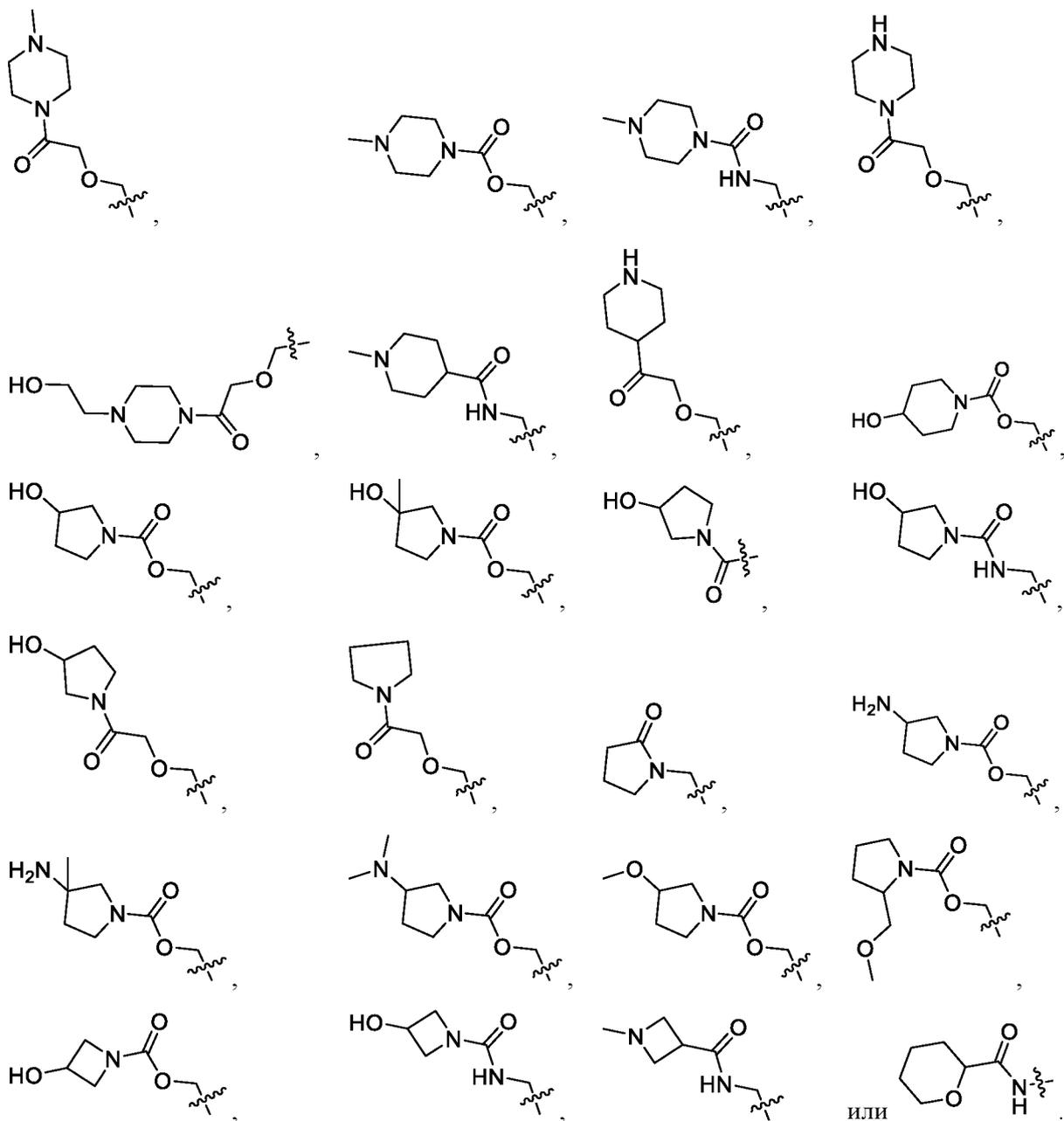




Воплощением 29 является соединение по любому из воплощений 1-19 и 23-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z-Y-X- представляет собой





Воплощением 30 является соединение, выбранное из соединений, приведенных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

Воплощением 31 является соединение, выбранное из соединений, приведенных в Таблице 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

Воплощением 32 является фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из воплощений 1-31 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Воплощением 33 является способ модулирования бис-фосфоглицератмутазы (BPGM), включающий приведение в контакт эффективного количества соединения по любому из воплощений 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции по воплощению 32 с BPGM.

Воплощением 34 является способ лечения серповидноклеточной анемии у субъекта,

нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из воплощений 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции по воплощению 32.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится заявленный объект изобретения. Следует понимать, что предшествующее общее описание и следующее далее подробное описание являются всего лишь типичными и пояснительными и не ограничивают любой заявленный объект изобретения. Если какой-либо материал, включенный в данную заявку посредством ссылки, не соответствует прямому содержанию данного изобретения, то преимущественную силу будет иметь прямое содержание. Использование в этой заявке формы единственного числа включает форму множественного числа, если конкретно не указано иное. Необходимо отметить, что, как использовано в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают объекты в форме множественного числа, если контекст ясно не предусматривает иное. Использование в этой заявке термина “или” означает “и/или”, если не указано иное. Кроме того, использование термина “включающий”, а также других форм, таких как “включают”, “включает” и “включенный”, не является ограничивающим.

Ссылка в данном описании на “некоторые воплощения”, “воплощение”, “одно из воплощений” или “другие воплощения” означает, что конкретный признак, конкретная структура или характеристика, описанные в связи с данными воплощениями, включены по меньшей мере в некоторые воплощения данного изобретения, но не обязательно во все воплощения.

В применении к данному описанию диапазоны и количества могут быть выражены как “примерно” конкретное значение или конкретный диапазон. Термин “примерно” также включает в себя точное количество. Следовательно, “примерно 5 мкл” означает “примерно 5 мкл”, а также “5 мкл”. В общем случае термин “примерно” включает в себя количество, которое, как ожидается, будет находиться в пределах ошибки эксперимента, например, в пределах 15%, 10% или 5%.

Заголовки разделов, использованные в данном описании, предназначены только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описываемый объект изобретения.

“Алкил” относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Используемый в данном описании алкил имеет 1-20 атомов углерода (т.е. C₁-C₂₀алкил), 1-10 атомов углерода (т.е. C₁-C₁₀алкил), 1-6 атомов углерода (т.е. C₁-C₆алкил) или 1-3 атома углерода (т.е. C₁-C₃алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное число атомов углерода, указан по химическому названию или идентифицирован по молекулярной формуле, могут быть

включены все позиционные изомеры, имеющие такое же число атомов углерода; так, например, “бутил” включает *n*-бутил (т.е. $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), изобутил (т.е. $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), *втор*-бутил (т.е. $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$) и *трет*-бутил (т.е. $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); а “пропил” включает *n*-пропил (т.е. $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) и изопропил (т.е. $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

“Алкил-ОН” относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определенной выше, в которой один или более чем один атом водорода заменен на гидроксил (-ОН). Например, “(C₁-C₆алкил)-ОН” относится к C₁-C₆алкилу, который замещен одной или несколькими гидроксильными группами. C₁алкил-ОН относится к метильной группе, которая может быть замещена 1-3 гидроксильными группами, C₂алкил-ОН относится к этильной группе, которая может быть замещена 1-5 гидроксильными группами, C₃алкил-ОН относится к пропильной группе, которая может быть замещена 1-7 гидроксильными группами, и так далее. Примеры алкил-ОН включают $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$ и тому подобное.

“Алкил-CO₂H” относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определенной выше, в которой один или более чем один атом водорода заменен на группу карбоновой кислоты (-CO₂H). Например, “(C₁-C₆алкил)-CO₂H” относится к C₁-C₆алкилу, который замещен одной или несколькими группами карбоновой кислоты. C₁алкил-CO₂H относится к метильной группе, которая может быть замещена 1-3 группами карбоновой кислоты, C₂алкил-CO₂H относится к этильной группе, которая может быть замещена 1-5 группами карбоновой кислоты, C₃алкил-CO₂H относится к пропильной группе, которая может быть замещена 1-7 группами карбоновой кислоты, и так далее. Примеры алкил-CO₂H включают $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ и тому подобное.

“Галогеналкил” относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определенной выше, в которой один или более чем один атом водорода заменен галогеном. Например, “C₁-C₆галогеналкил” относится к C₁-C₆алкилу, который замещен одним или несколькими атомами галогена. C₁галогеналкил относится к метильной группе, которая может быть замещена 1-3 галогеновыми группами, C₂галогеналкил относится к этильной группе, которая может быть замещена 1-5 галогеновыми группами, C₃галогеналкил относится к пропильной группе, которая может быть замещена 1-7 галогеновыми группами, и так далее. Примеры галогеналкила включают трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и тому подобное. Галогеналкил может содержать один или несколько атомов галогена, которые являются одинаковыми (т.е. все являются атомами фтора) или смесь атомов галогена (т.е. хлора и фтора).

“Циклоалкил” относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или несколько колец, в том числе к конденсированным, мостиковым и спиро-кольцевым системам. Термин “циклоалкил” включает в себя циклоалкенильные группы (т.е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). Используемый в данном описании циклоалкил имеет от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃-C₂₀циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃-C₁₀циклоалкил)

или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃-C₆циклоалкил). Циклоалкил также включает “спиро-циклоалкил”, когда имеются два положения для замещения по одному и тому же атому углерода. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил и тому подобное. Кроме того, подразумевается, что термин “циклоалкил” охватывает любое неароматическое кольцо, которое может быть конденсировано с арильным кольцом, независимо от места присоединения к остальной части молекулы.

“Галоген” или “атом галогена” включает фтор, хлор, бром и йод.

“Оксо” относится к атому (=O) или (O).

“Гетероарил” относится к ароматической группе (например, 5-14-членной кольцевой системе), имеющей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или несколькими гетероатомами в кольце, независимо выбранными из атомов азота, кислорода и серы. Используемый в данном описании гетероарил имеет в пределах кольца от 1 до 10 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиначолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). Гетероарил может содержать одну или несколько N-оксидных (N-O-) группировок, таких как пиридин-N-оксид.

“Гетероциклил” относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или несколькими кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из атомов азота, кислорода и серы. Термин “гетероциклил” включает в себя гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спиро-гетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, причем несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро-кольцами и могут содержать одну или несколько оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) группировок. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от места присоединения (т.е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, подразумевается, что термин гетероциклил охватывает любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, при этом кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от места присоединения к остальной части молекулы. Как использовано в данном описании, гетероциклил имеет 1-10 кольцевых атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-4 атома углерода и имеет 1-5 кольцевых гетероатомов, 1-4 гетероатома, 1-3 гетероатома или 1-2 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, серы и кислорода. Примеры гетероциклильных групп включают диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил,

имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

Можно применять некоторые обычно используемые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная “алкильная” группа, двухвалентная “фенильная” группа, двухвалентная “гетероарильная” группа, двухвалентная “гетероциклическая” группа и т.д., также может быть обозначена как “алкиленовая” группа, “фениленовая” группа, “гетероариленовая” группа или “гетероциклиленовая” группа, соответственно.

Термин “возможный” или “возможно” означает, что описываемое далее событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что данное описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых это не так. Кроме того, термин “возможно замещенный” относится к случаю, когда какой-либо один или какие-либо несколько атомов водорода на указанном атоме или в указанной группе могут быть заменены или не заменены фрагментом, отличным от атома водорода.

Подразумевается, что в данное описание не включены полимеры или аналогичные неопределенные структуры, получаемые посредством указания заместителей с другими заместителями, добавляемыми до бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам по себе замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой, и т.д.). Аналогичным образом, подразумевается, что вышеупомянутые определения не включают в себя недопустимые схемы замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, имеющие два соседних атома кислорода в кольце). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники.

Подразумевается, что любое соединение или формула, описанные в данной заявке, представляют немеченные формы, а также меченные изотопом формы соединений. Меченные изотопом соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в данном описании, за исключением того, что один или более чем один атом заменен на атом, имеющий выбранную атомную массу или выбранное массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описываемые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Различные меченные изотопом соединения по настоящему изобретению, например, те, в которые включены такие радиоактивные изотопы, как ^3H и ^{14}C , включены в данное изобретение. Такие меченные изотопом соединения могут быть полезны в исследованиях метаболизма, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения

лекарственного средства или субстрата в тканях либо при радионуклидной терапии пациентов.

Изобретение также включает “дейтерированные аналоги” соединений, описанных в данной заявке, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменено на дейтерий, при этом n равно числу атомов водорода в молекуле. Такие соединения демонстрируют повышенную устойчивость с точки зрения метаболизма и поэтому полезны для увеличения периода полувыведения любого соединения, вводимого млекопитающему, в частности, человеку. См., например, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12): 524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных веществ, в которых один или несколько атомов водорода заменены на дейтерий.

“Фармацевтически приемлемый” относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим веществам, полезным для приготовления фармацевтической композиции, которые подходят для ветеринарии или производства фармацевтических продуктов для людей.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” заданного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства заданного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. “Фармацевтически приемлемые соли” включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органическими кислотами. Кроме того, если описанные в данной заявке соединения получают в виде соли присоединения кислоты, то свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, то соль присоединения, в частности, фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки данного раствора кислотой в соответствии с традиционными методиками получения солей присоединения кислоты из соединений основной природы. Специалистам в данной области техники будут знакомы различные методологии синтеза, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, происходящие из неорганических кислот, включают соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты и тому подобной кислоты. Соли, происходящие из органических кислот, включают соли уксусной кислоты, пропионовой кислоты, гликолевой кислоты, пировиноградной кислоты, щавелевой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, *n*-толуолсульфоновой кислоты, салициловой кислоты и тому подобной кислоты. Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, происходящие из неорганических оснований,

включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, происходящие из органических оснований, включают, но не ограничиваются этим, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины. Конкретные примеры подходящих аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(*n*-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, *N*-этилпиперидин и тому подобное.

Соединения, описанные в данной заявке, или их фармацевтически приемлемые соли, могут включать асимметрический центр и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимической конфигурации как (*R*)- или (*S*)- либо как (*D*)- или (*L*)- в случае аминокислот. Подразумевается, что данное изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов либо разделены с использованием традиционных методов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (либо рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC).

“Таутомер” относится к альтернативным формам соединения, которые различаются положением протона, таким как таутомеры, образующиеся в результате превращений типа енол-кетон и имин-енамин, или таутомерные формы гетероарильных групп, содержащих кольцевой атом, присоединенный как к имеющейся в кольце группировке -NH-, так и к имеющейся в кольце группировке =N, как например, в пиразолах, имидазолах, бензимидазолах, триазолах и тетразолах. Подразумевается, что включены все таутомерные формы соединений, описанных в данной заявке.

“Стереоизомер” относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных теми же связями, но имеющему другую пространственную структуру, и эти структуры не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры и их смеси и включает “энантиомеры”, и этот термин относится к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга.

“Диастереоизомерами” являются стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

Использованный в данном описании термин “фармацевтически приемлемый носитель”, или “фармацевтически приемлемый эксципиент”, или “эксципиент” включает в себя все возможные растворители, диспергирующие среды, вещества покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, поддерживающие изотоничность и замедляющие всасывание агенты и тому подобное. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая традиционная среда или любой традиционный агент несовместимы с активным ингредиентом, их применение в

терапевтических композициях предполагается. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты.

Термин “эффективное количество” или “эффективная доза” соединения или композиции относится к такому количеству соединения или композиции, которое приводит к планируемому результату, который является желательным исходя из представленного в данной заявке описания. Эффективные количества могут быть определены с использованием стандартных фармацевтических методик на культурах клеток или экспериментальных животных, в том числе, без ограничения, путем определения LD₅₀ (дозы, летальной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции).

Термин “терапевтически эффективное количество” или “терапевтически эффективная доза” соединения или композиции относится к такому количеству соединения или композиции, которое приводит к ослаблению или подавлению симптомов либо пролонгированию продолжительности жизни субъекта (т.е. пациента-человека). Для получения таких результатов могут потребоваться многократные дозы соединения или композиции.

Термин “осуществление лечения” или “лечение” заболевания у субъекта относится к 1) предотвращению возникновения заболевания у пациента, который предрасположен к данному заболеванию или еще не проявляет симптомов данного заболевания; 2) подавлению заболевания или остановке его развития; или 3) облегчению или вызыванию регрессии заболевания. Используемый в данном описании термин “лечение” или “осуществление лечения” означает подход для достижения полезных или желаемых результатов, в том числе клинических результатов. Для задач данного изобретения полезные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются этим, одно или более чем одно событие из следующих: ослабление одного или нескольких симптомов, возникающих в результате данного заболевания или расстройства, снижение степени заболевания или расстройства, стабильный характер заболевания или расстройства (например, предотвращение или отсрочка ухудшения заболевания или расстройства), отсрочка возникновения или рецидива заболевания или расстройства, отсрочка или замедление прогрессирования заболевания или расстройства, улучшение состояния при данном заболевании или расстройстве, обеспечение ремиссии (будь то частичной или полной) заболевания или расстройства, уменьшение дозы одного или нескольких других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания или расстройства, усиление действия другого лекарственного средства, используемого для лечения заболевания или расстройства, отсрочка прогрессирования заболевания или расстройства, улучшение качества жизни и/или продление выживаемости субъекта. Термином “лечение” также охватывается снижение патологического последствия заболевания или расстройства. Способы по изобретению предусматривают какой-либо один или несколько из этих аспектов лечения.

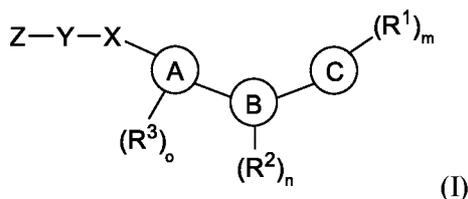
Используемые в данном описании термины “индивид(ы)”, “субъект(ы)” и “пациент(ы)” означают любого млекопитающего. Примеры включают, но не ограничиваются этим, мышей, крыс, хомяков, морских свинок, свиней, кроликов, кошек, собак, коз, овец, крупный рогатый скот и

людей. В некоторых воплощениях млекопитающим является человек.

Несмотря на то, что различные признаки изобретения могут быть описаны применительно к одному воплощению, данные признаки также могут быть предусмотрены по отдельности или в любом подходящем сочетании. И наоборот, несмотря на то, что для наглядности данное изобретение может быть описано в данной заявке в контексте отдельных воплощений, изобретение также может быть реализовано в одном воплощении.

Соединения

Согласно одному из аспектов в данной заявке предложены соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо В представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-10-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R⁴;

каждый R¹ независимо представляет собой -OH, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, -CN, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -N(H)SO₂(C₆H₅), -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂R⁶;

каждый R² независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или галоген;

каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₃-C₆циклоалкил;

R⁴ представляет собой -OH, -OP(O)(OH)₂, -NO₂, -C(O)N(H)SO₂R⁵, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо -C(O)N(H)-(5-6-членный гетероарил или гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S,

и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо;

m равно 0-4;

n равно 0-2;

o равно 0-2;

R⁵ представляет собой фенил или C₁-C₆алкил;

X представляет собой -CR⁶R⁷- или связь;

Y представляет собой -O-, -N(H)- или связь;

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

Z представляет собой Z¹ или Z²;

Z¹ представляет собой H, C₁-C₆алкил, -C(O)(C₁-C₆алкил), -CO₂(C₁-C₆алкил), -C(O)NR⁶R⁷, -

$C(O)NR^6(C_1-C_6\text{алкилен})NR^6R^7$, $-CR^6R^7C(O)NR^6R^7$, $-CR^6R^7NR^6R^7$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкилен})NR^6R^7$, $-NR^6C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-NR^6R^7$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-OH$ или $-C(NR^6R^7)=N-CN$,

при этом $C_1-C_6\text{алкилен}$ возможно замещен 1-6 раз галогеном, $C_1-C_6\text{алкилом}$ или $C_1-C_6\text{галогеналкилом}$;

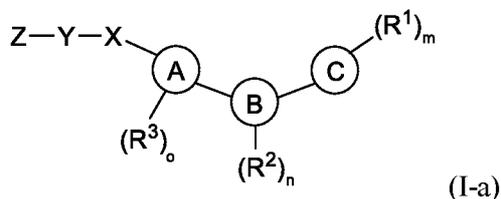
Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, $-C(O)(5-6\text{-членный гетероарил})$, $-CH_2C(O)(5-6\text{-членный гетероарил})$, 4-6-членный гетероциклил, $-C(O)(4-6\text{-членный гетероциклил})$ или $-CH_2C(O)(4-6\text{-членный гетероциклил})$,

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R^8 ;

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, $-NR^6R^7$, $-OH$, оксо, $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CH_2-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-(C_1-C_6\text{алкил})-OH$.

В данной заявке предложены соединения формулы (I-a):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой тиазолилен;

кольцо B представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо C представляет собой конденсированный бициклический 9-10-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R^4 ;

каждый R^1 независимо представляет собой $-OH$, галоген, оксо, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$, $-CN$, $-N(H)C(O)R^6$, $-N(H)SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$ или $-C(O)N(H)SO_2R^6$;

каждый R^2 независимо представляет собой $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$ или галоген;

каждый R^3 независимо представляет собой $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{галогеналкил}$ или $C_3-C_6\text{циклоалкил}$;

R^4 представляет собой $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-NO_2$, $-C(O)N(H)SO_2R^5$, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо $-C(O)N(H)-(5-6\text{-членный гетероарил или гетероциклил})$,

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S,

и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо;

m равно 0-4;

n равно 0-2;

o равно 0-2;

R^5 представляет собой фенил или $C_1-C_6\text{алкил}$;

X представляет собой $-CR^6R^7-$;

Y представляет собой $-O-$, $-N(H)-$ или связь;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

Z^2 представляет собой Z^2 ;

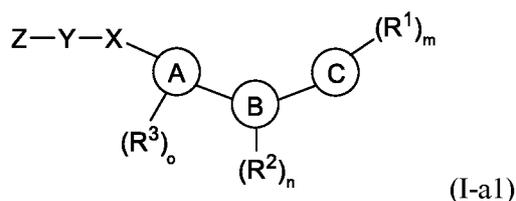
Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, $-C(O)$ (5-6-членный гетероарил), $-CH_2C(O)$ (5-6-членный гетероарил), 4-6-членный гетероциклил, $-C(O)$ (4-6-членный гетероциклил) или $-CH_2C(O)$ (4-6-членный гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R^8 ; и

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, $-NR^6R^7$, $-OH$, оксо, $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6$ алкил), $-CH_2-O(C_1-C_6$ алкил) или $-(C_1-C_6$ алкил)- OH .

В данной заявке предложены соединения формулы (I-a1):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой тиазолилен;

кольцо B представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо C представляет собой конденсированный бициклический 9-10-членный гетероарил или фенил, замещенный одной группой R^4 ;

каждый R^1 независимо представляет собой $-OH$, галоген, оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, $-CN$, $-N(H)C(O)R^6$, $-N(H)SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$ или $-C(O)N(H)SO_2R^6$;

каждый R^2 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или галоген;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_3 - C_6 циклоалкил;

R^4 представляет собой $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-NO_2$, $-C(O)N(H)SO_2R^5$, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо $-C(O)N(H)$ -(5-6-членный гетероарил или гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S,

и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо;

m равно 0-4;

n равно 0-2;

o равно 0-2;

R^5 представляет собой фенил или C_1 - C_6 алкил;

X представляет собой $-CR^6R^7$;

Y представляет собой $-O$ -, $-N(H)$ - или связь;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

Z представляет собой Z^2 ;

Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, $-C(O)$ (5-6-членный гетероарил), $-$

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$, $4\text{-}6\text{-членный гетероциклил}$, $\text{-C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$ или $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$,

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R^8 ; и

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{-NR}^6\text{R}^7$, -OH , оксо, $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $\text{-CH}_2\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ или $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)-OH}$.

В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N и S. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N и S. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 2 гетероатома, выбранных из N и S. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий один атом азота и один атом серы. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой тиазолилэн.

В некоторых воплощениях каждый R^3 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил. В некоторых воплощениях каждый R^3 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил. В некоторых воплощениях R^3 представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых воплощениях R^3 представляет собой метил. В некоторых воплощениях R^3 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых воплощениях R^3 представляет собой циклопропил. В некоторых воплощениях каждый R^3 независимо представляет собой -CH_3 или циклопропил.

В некоторых воплощениях o равно 0-2. В некоторых воплощениях o равно 1-2. В некоторых воплощениях o равно 0 или 1. В некоторых воплощениях o равно 0. В некоторых воплощениях o равно 1. В некоторых воплощениях o равно 2.

В некоторых воплощениях кольцо B представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S. В некоторых воплощениях кольцо B представляет собой фенилен. В некоторых воплощениях кольцо B представляет собой 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S. В некоторых воплощениях кольцо B представляет собой 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N и S. В некоторых воплощениях кольцо B представляет собой фенилен, пиридилилэн, тиазолилэн, пиразолилэн, пиримидинилэн или тиенилен.

В некоторых воплощениях каждый R^2 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или галоген. В некоторых воплощениях каждый R^2 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил или галоген. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой метил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой F, Cl или Br.

В некоторых воплощениях n равно 0-2. В некоторых воплощениях n равно 0 или 1. В некоторых воплощениях n равно 0. В некоторых воплощениях n равно 1. В некоторых

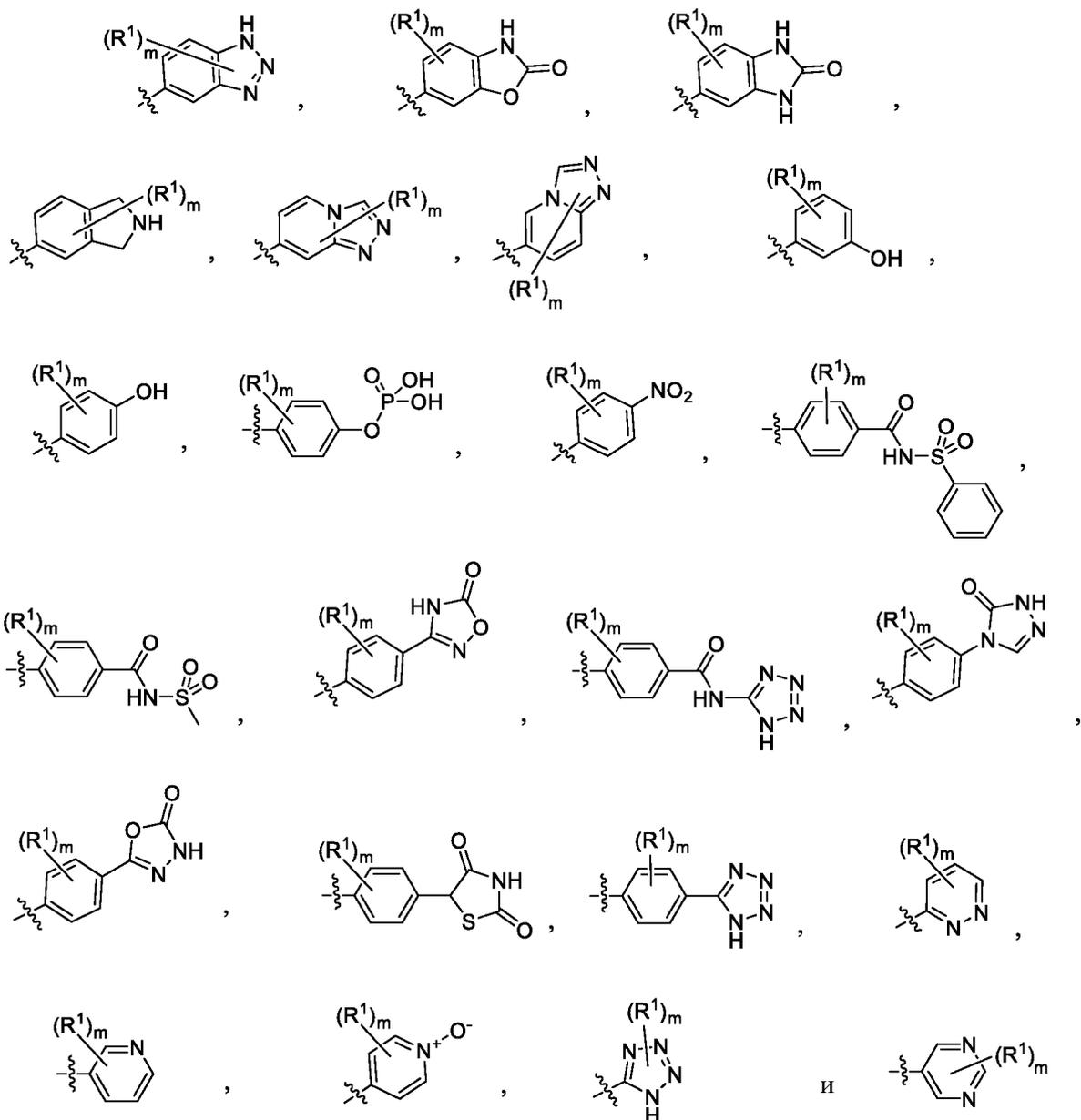
воплощениях n равно 2.

В некоторых воплощениях кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-10-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R^4 . В некоторых воплощениях кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R^4 . В некоторых воплощениях кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых воплощениях кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых воплощениях кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых воплощениях одно кольцо конденсированного бициклического гетероарила или гетероциклила замещено 0-4 группами R^1 . В некоторых воплощениях оба кольца конденсированного бициклического гетероарила или гетероциклила вместе замещены 0-4 группами R^1 . В некоторых воплощениях кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота. В некоторых воплощениях кольцо С представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота. В некоторых воплощениях кольцо С представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота. В некоторых воплощениях кольцо С представляет собой фенил, замещенный одной группой R^4 .

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой -OH, -OP(O)(OH)₂, -NO₂, -C(O)N(H)SO₂R⁵, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо -C(O)N(H)-(5-6-членный гетероарил или гетероциклил), при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой -OH. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой -OP(O)(OH)₂. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой -NO₂. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой -C(O)N(H)SO₂R⁵. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил или гетероциклил, при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой 5-6-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1-2 группами оксо. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой -C(O)N(H)-(5-6-членный гетероарил или гетероциклил), при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой -C(O)N(H)-(5-6-членный гетероарил), при этом гетероарил содержит 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых воплощениях R^4

представляет собой $-C(O)N(H)-(5-6\text{-членный гетероцикл})$, при этом гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и возможно замещен 1-2 группами оксо. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-NO_2$, $-C(O)N(H)SO_2R^5$, 5-6-членный гетероарил или гетероцикл либо $-C(O)N(H)-(5-6\text{-членный гетероарил или гетероцикл})$, при этом гетероарил и гетероцикл содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероцикл возможно замещен 1-2 группами оксо. В любом из этих вариантов R^5 представляет собой фенил или C_1-C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой фенил или C_1-C_3 алкил.

В некоторых воплощениях кольцо $C-(R^1)_m$ выбрано из:



Как показано выше, некоторые атомы азота гетероарильных и гетероциклических колец представлены в виде $-NH-$ для заполнения валентности. Однако, понятно, что группа $-NH-$ также может быть замещена группой R^1 ($-NR^1-$). Также понятно, что, когда группа $-(R^1)_m$ изображена проходящей через конденсированный бициклический гетероарил или гетероцикл, тогда одно

или оба из этих конденсированных колец могут быть замещены группами R^1 . В некоторых воплощениях только одно кольцо в конденсированном бициклическом кольце замещено группами R^1 . В некоторых воплощениях оба кольца в конденсированном бициклическом кольце замещены группами R^1 , в результате чего общее число групп R^1 , замещающих бициклическое кольцо, равно 0-4.

В некоторых воплощениях каждый R^1 независимо представляет собой -ОН, галоген, оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, -CN, -N(H)C(O) R^6 , -N(H)SO₂ R^6 , -N(H)SO₂(C₆H₅), -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂ R^6 . В некоторых воплощениях каждый R^1 независимо представляет собой -ОН, галоген, оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, -CN, -N(H)C(O) R^6 , -N(H)SO₂ R^6 , -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂ R^6 . В некоторых воплощениях каждый R^1 независимо представляет собой -ОН, галоген, оксо, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил, -CN, -N(H)C(O) R^6 , -N(H)SO₂ R^6 , -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂ R^6 .

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой -ОН. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой F, Cl или Br. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой оксо. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_1 - C_3 алкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_1 - C_3 галогеналкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой -CN. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой -N(H)C(O) R^6 . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой -N(H)SO₂ R^6 . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой -SO₂NR⁶R⁷. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой -C(O)N(H)SO₂ R^6 . В некоторых воплощениях каждый R^1 независимо представляет собой -ОН, галоген, оксо, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил, -CN, -N(H)C(O) R^6 , -N(H)SO₂ R^6 , -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂ R^6 . В любом из этих вариантов каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых воплощениях каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкил. В некоторых воплощениях каждый R^1 независимо представляет собой -ОН, F, оксо, -CH₃, -CN, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)SO₂(C₆H₅), -N(H)SO₂CH₃, -SO₂NH₂ или -C(O)N(H)SO₂CH₃.

В некоторых воплощениях m равно 0-4. В некоторых воплощениях m равно 0-3. В некоторых воплощениях m равно 0. В некоторых воплощениях m равно 1-3. В некоторых воплощениях m равно 1. В некоторых воплощениях m равно 2. В некоторых воплощениях m равно 3. В некоторых воплощениях m равно 4.

В некоторых воплощениях R^5 представляет собой фенил или C_1 - C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой фенил или C_1 - C_3 алкил. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой фенил. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой метил. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой фенил или метил.

В некоторых воплощениях X представляет собой $-CR^6R^7-$ или связь. В некоторых воплощениях X представляет собой $-CR^6R^7-$. В некоторых вариантах R^6 и R^7 независимо представляют собой H или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах R^6 и R^7 каждый представляет собой H, и X представляет собой $-CH_2-$. В некоторых воплощениях X представляет собой связь.

В некоторых воплощениях Y представляет собой $-O-$, $-N(H)-$ или связь. В некоторых воплощениях Y представляет собой $-O-$. В некоторых воплощениях Y представляет собой $-N(H)-$. В некоторых воплощениях Y представляет собой связь.

В некоторых воплощениях каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В некоторых воплощениях каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил. В некоторых воплощениях R^6 и R^7 каждый представляет собой H. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой H. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой H. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой H, а R^7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой H, а R^7 представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых воплощениях каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых воплощениях каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых воплощениях каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых воплощениях каждый R^6 и R^7 представляет собой метил.

В некоторых воплощениях Z представляет собой Z^1 .

В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, $-C(O)(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^6(C_1-C_6$ алкилен) NR^6R^7 , $-CR^6R^7C(O)NR^6R^7$, $-CR^6R^7NR^6R^7$, $-C(O)(C_1-C_6$ алкилен) NR^6R^7 , $-NR^6C(O)(C_1-C_6$ алкил), $-NR^6R^7$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , $-(C_1-C_6$ алкил)-OH или $-C(NR^6R^7)=N-CN$. В любом из этих вариантов C_1-C_6 алкилен возможно замещен 1-6 раз галогеном, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 галогеналкилом. В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой H, C_1-C_3 алкил, $-C(O)(C_1-C_3$ алкил), $-CO_2(C_1-C_3$ алкил), $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^6(C_1-C_3$ алкилен) NR^6R^7 , $-CR^6R^7C(O)NR^6R^7$, $-CR^6R^7NR^6R^7$, $-C(O)(C_1-C_3$ алкилен) NR^6R^7 , $-NR^6C(O)(C_1-C_3$ алкил), $-NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ алкил)- CO_2H или $-(C_1-C_3$ алкил)-OH, или $-C(NR^6R^7)=N-CN$. В любом из этих вариантов C_1-C_3 алкилен возможно замещен 1-2 раза галогеном, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 галогеналкилом. В некоторых воплощениях каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил. В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой H, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-C(N(CH_3)_2)=N-CN$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)C(O)CH_3$ или $-C(O)CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых воплощениях, если X представляет собой связь, и Y представляет собой связь; то Z^1 не является атомом водорода.

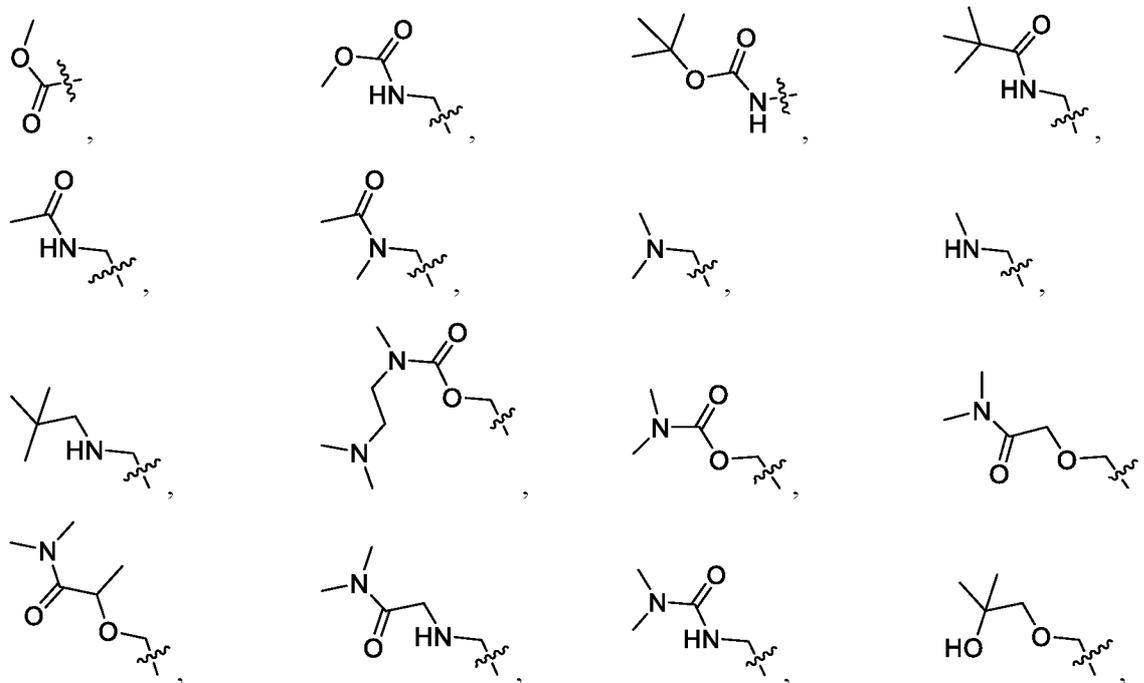
В некоторых воплощениях Z представляет собой Z^2 .

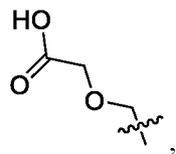
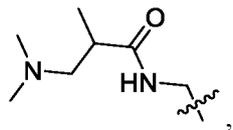
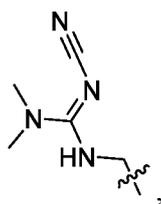
В некоторых воплощениях Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, $-C(O)(5-6-$

членный гетероарил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$, 4-6-членный гетероциклил, $-\text{C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$, при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R^8 . В некоторых воплощениях Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, $-\text{C}(\text{O})(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$, 4-6-членный гетероциклил, $-\text{C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$, при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R^8 . В некоторых воплощениях Z^2 представляет собой пиримидинил, пиридазинил, пирролидинил, пиперидинил, пиридазинил, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидропиранил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{пирролидинил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{пиридазинил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{пиперидинил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{азетидинил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{пирозолил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{пиперазинил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{пирролидинил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{пиперидинил})$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{пиперазинил})$, при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R^8 .

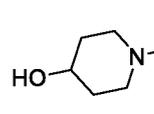
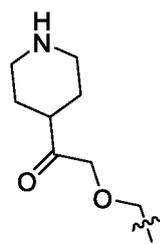
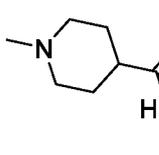
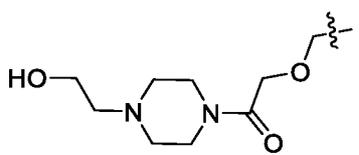
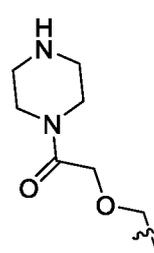
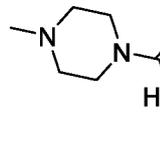
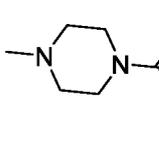
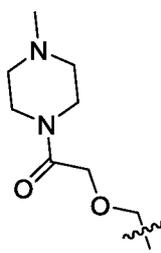
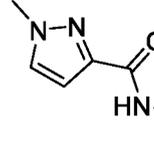
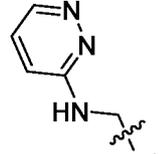
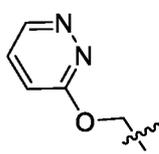
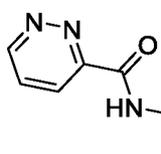
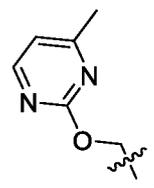
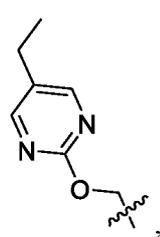
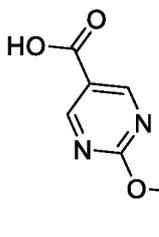
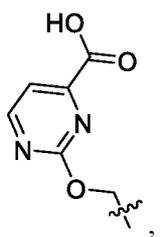
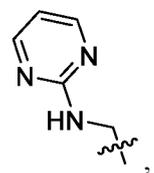
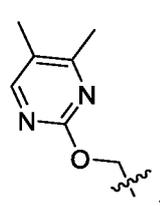
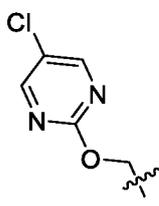
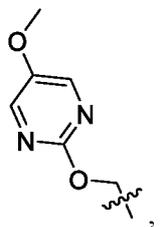
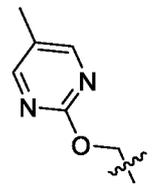
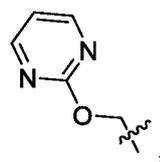
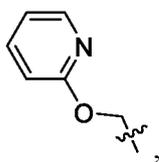
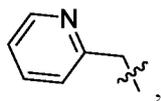
В некоторых воплощениях каждый R^8 независимо представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OH}$, оксо, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-\text{CH}_2\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ или $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-OH}$. В некоторых воплощениях каждый R^8 независимо представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкил, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OH}$, оксо, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$, $-\text{CH}_2\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$ или $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{-OH}$. В некоторых вариантах каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил. В некоторых воплощениях каждый R^8 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, оксо, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ или Cl.

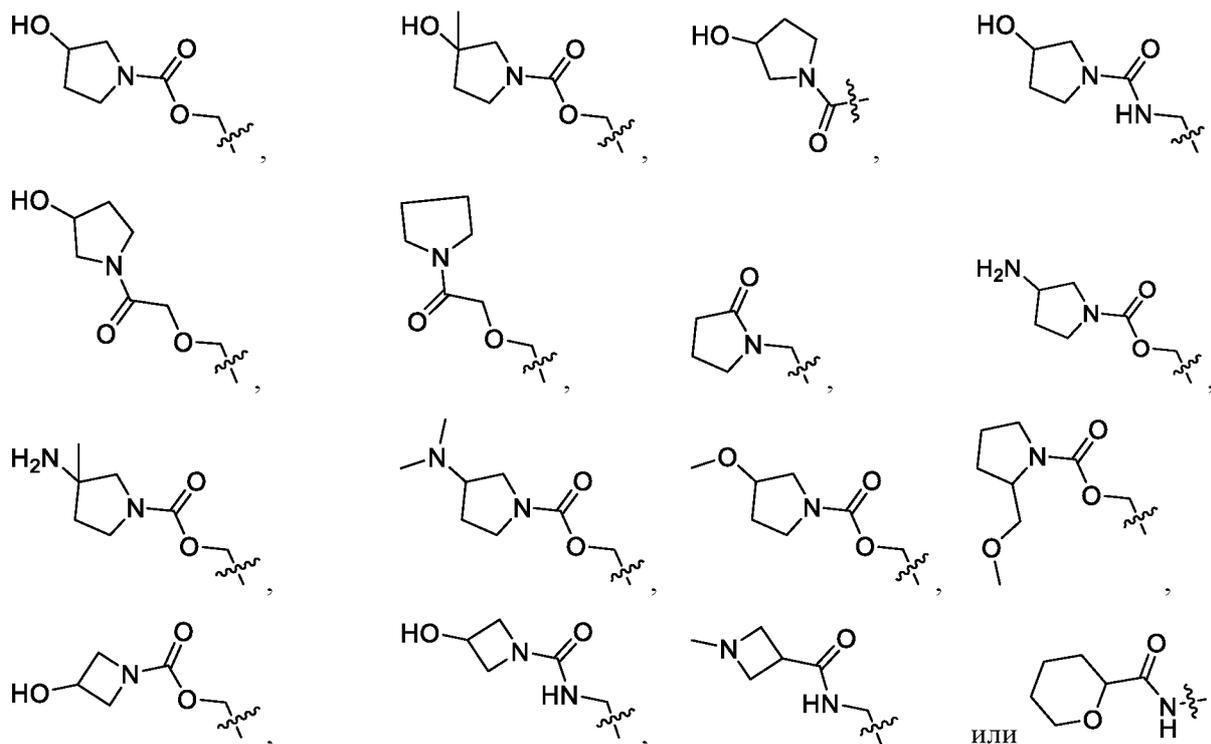
В некоторых воплощениях Z-Y-X- представляет собой



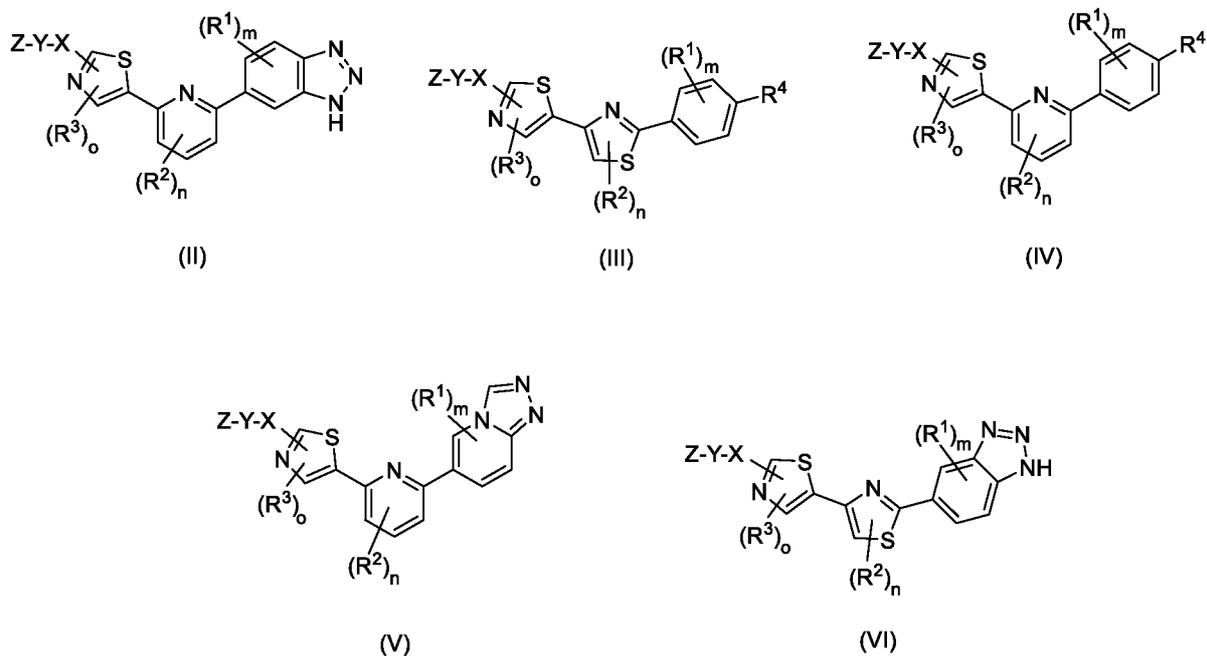
-CH₂OH-OCH₂CH₃или -CH₂OCH₃-CH₃,

В некоторых воплощениях Z-Y-X- представляет собой





В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II), (III), (IV), (V) или (VI):



где R^1 , m , R^2 , n , R^3 , o , X , Y и Z являются такими, как описано для формулы (I).

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II), где R^1 , m , R^2 , n , R^3 , o , X , Y и Z являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III), где R^1 , m , R^2 , n , R^3 , o , X , Y и Z являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV), где R^1 , m , R^2 , n , R^3 , o , X , Y и Z являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых воплощениях

соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V), где R^1 , m , R^2 , n , R^3 , o , X , Y и Z являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых воплощениях соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы (II), где R^1 , m , R^2 , n , R^3 , o , X , Y и Z являются такими, как описано для формулы (I).

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и X представляет собой $-CH_2-$. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и Y представляет собой $-O-$ или $-N(H)-$. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и R^1 представляет собой галоген (такой как фтор), $-CN$ или $-OH$, и m равно 1, 2 или 3. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и o равно 0. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и o равно 1. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и n равно 0. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил (такой как метил), и o равно 1. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и Z представляет собой 6-членный гетероарил (такой как пиридазинил, пиримидинил или пиридинил), возможно замещенный C_1 - C_6 алкилом (таким как метил). В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и Z представляет собой группу $-CO_2(C_1-C_6$ алкил) (такую как $-CO_2CH_3$) или группу $-(C_1-C_6$ алкил)- OH (такую как $-CH_2C(CH_3)_2OH$). В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (II)-(VI), и R^4 представляет собой $-OH$ либо 6-членный гетероарил или гетероцикл (такой как тетразолил).

В некоторых воплощениях в данной заявке предложено соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (II), где X представляет собой $-CH_2-$; Y представляет собой $-O-$ или $-N(H)-$; Z представляет собой 6-членный гетероарил, возможно замещенный C_1 - C_6 алкилом, группой $-CO_2(C_1-C_6$ алкил) или $-(C_1-C_6$ алкил)- OH ; и R^1 , m , R^2 , n , R^3 и o являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых воплощениях в данной заявке предложено соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (III), где X представляет собой $-CH_2-$; Y представляет собой $-O-$ или $-N(H)-$; Z представляет собой 6-членный гетероарил, возможно замещенный C_1 - C_6 алкилом, группой $-CO_2(C_1-C_6$ алкил) или $-(C_1-C_6$ алкил)- OH ; и R^1 , m , R^2 , n , R^3 и o являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых воплощениях в данной заявке предложено соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (IV), где X представляет собой $-CH_2-$; Y представляет собой $-O-$ или $-N(H)-$; Z представляет собой 6-членный гетероарил, возможно замещенный C_1 - C_6 алкилом, группой $-CO_2(C_1-C_6$ алкил) или $-(C_1-C_6$ алкил)- OH ; и R^1 , m , R^2 , n , R^3 и o являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых воплощениях в данной заявке предложено соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (V), где X представляет собой $-CH_2-$; Y представляет собой $-O-$ или $-N(H)-$; Z представляет собой 6-членный гетероарил, возможно замещенный C_1 - C_6 алкилом, группой $-CO_2(C_1-C_6$ алкил) или $-(C_1-C_6$ алкил)- OH ; и R^1 , m , R^2 , n , R^3 и o являются такими, как описано для формулы (I).

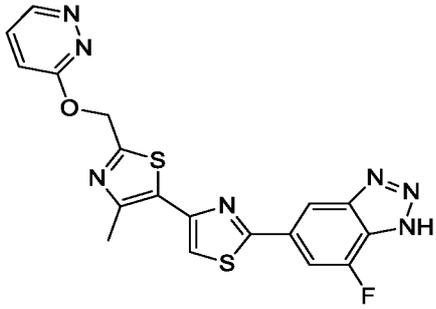
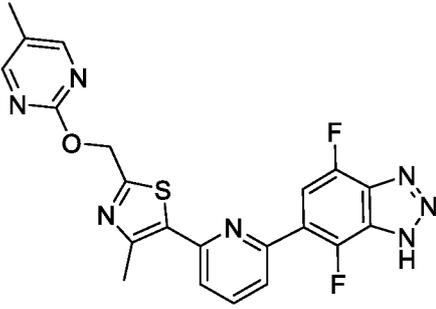
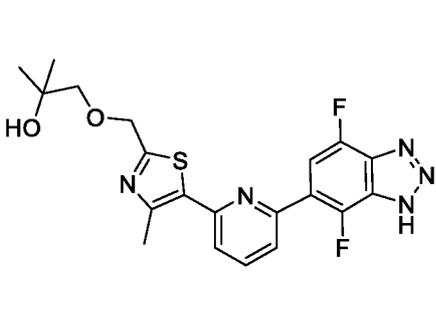
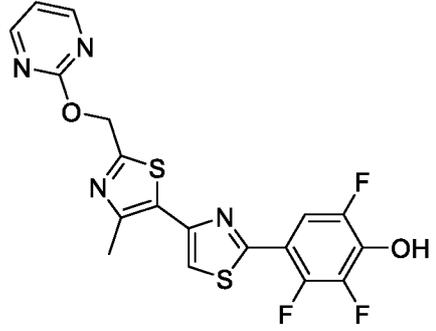
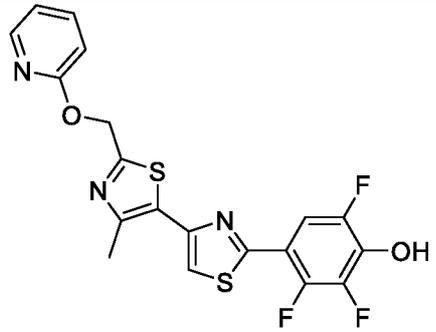
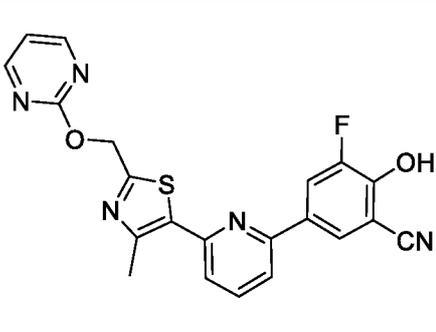
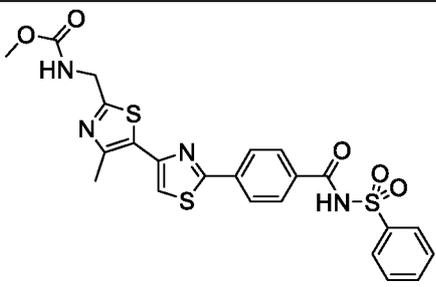
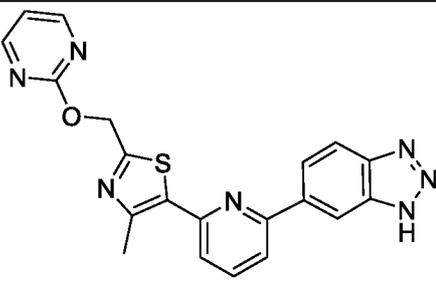
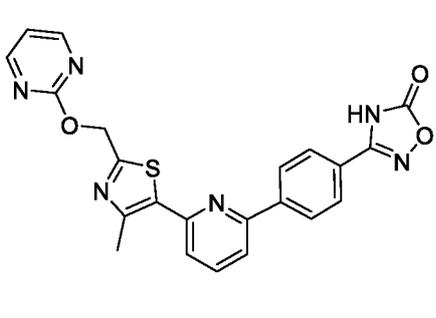
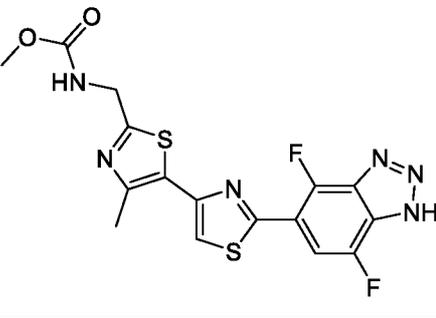
(I). В некоторых воплощениях в данной заявке предложено соединение формулы (VI), представляющее собой соединение формулы (II), где X представляет собой $-\text{CH}_2-$; Y представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{H})-$; Z представляет собой $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ или $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})-\text{OH}$; и $\text{R}^1, m, \text{R}^2, n, \text{R}^3$ и o являются такими, как описано для формулы (I).

Следует понимать, что в приведенных в данной заявке описаниях каждое описание, каждый вариант, каждое воплощение или каждый аспект группировки могут быть объединены с каждым описанием, вариантом, воплощением или аспектом других группировок так же, как если бы каждая в отдельности комбинация описаний была приведена конкретно и по отдельности. Например, каждое описание, каждый вариант, каждое воплощение или каждый аспект, предусмотренные в данной заявке в отношении L формулы (I), могут быть объединены с каждым описанием, вариантом, воплощением или аспектом кольца A, кольца B, кольца C, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, m, n, o, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, X, Y, Z, Z^1, Z^2$ и R^8 так же, как если бы каждая в отдельности комбинация была приведена конкретно и по отдельности. Также следует понимать, что все описания, варианты, воплощения или аспекты формулы (I), где это применимо, в равной степени применимы к другим формулам, подробно описанным в данной заявке, и так же одинаково описаны, как если бы в отдельности каждое описание, каждый вариант, каждое воплощение или каждый аспект были бы приведены конкретно и по отдельности для всех формул. Например, все описания, варианты, воплощения или аспекты формулы (I), где это применимо, в равной степени применимы к любой из формул, подробно описанных в данной заявке, таких как формулы (II)-(VI), и так же одинаково описаны, как если бы в отдельности каждое описание, каждый вариант, каждое воплощение или каждый аспект были бы приведены конкретно и по отдельности для всех формул.

В некоторых воплощениях предложены соединения, выбранное из соединений, приведенных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых воплощениях предложены соединения, выбранное из соединений, приведенных в Таблице 2, или его фармацевтически приемлемая соль. Несмотря на то, что некоторые соединения, описанные в настоящем изобретении, в том числе в Таблице 1 и Таблице 2, представлены в виде конкретных стереоизомеров и/или в нестереохимической форме, очевидно, что в данной заявке описаны любые или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы и любые таутомеры, или другие формы любого из соединений по настоящему изобретению, в том числе в Таблице 1 и Таблице 2.

Таблица 1

Пример	Структура	Пример	Структура
---------------	------------------	---------------	------------------

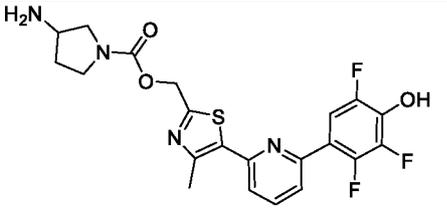
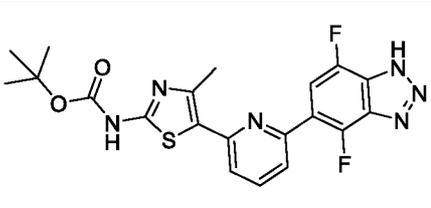
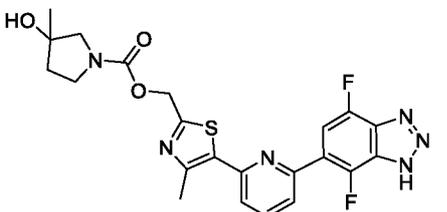
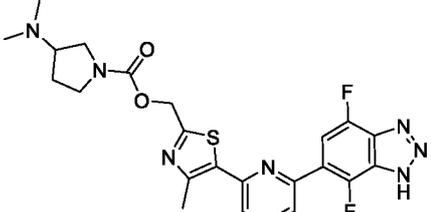
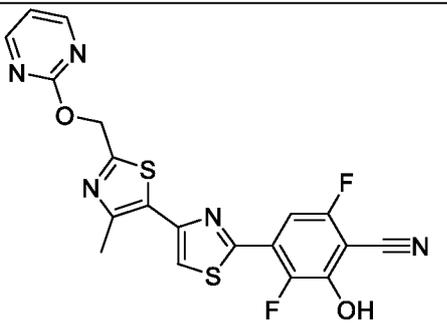
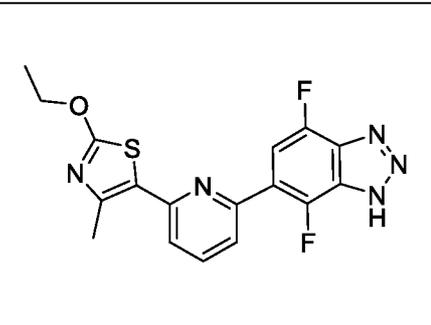
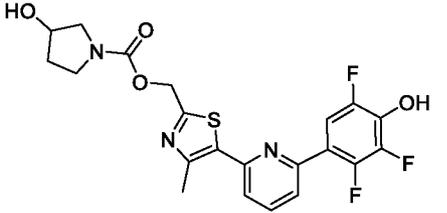
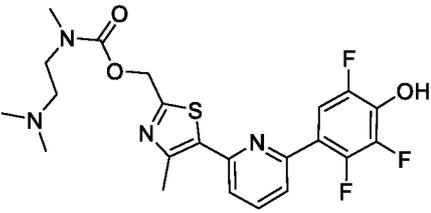
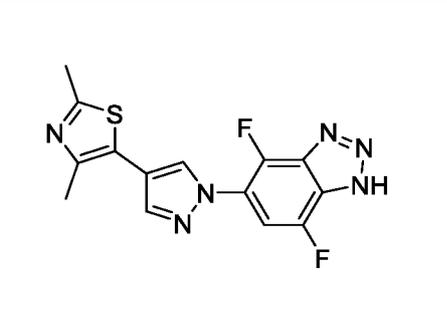
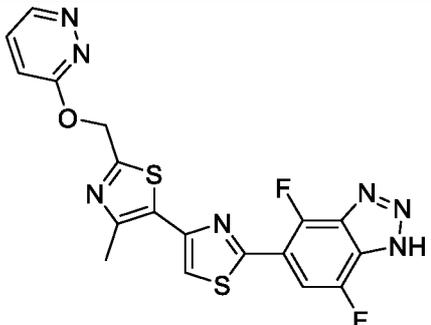
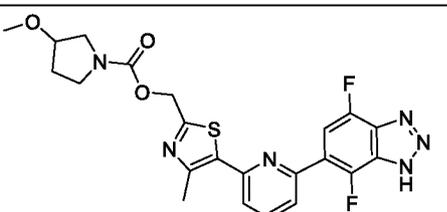
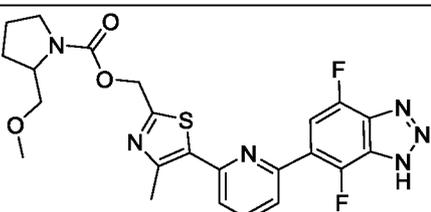
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

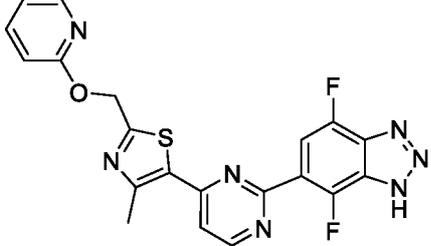
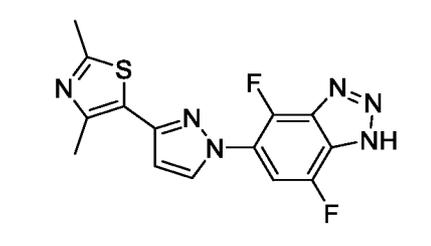
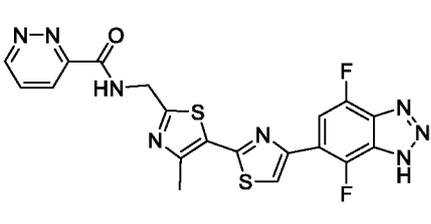
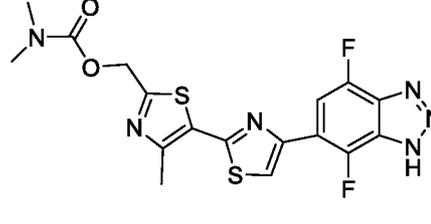
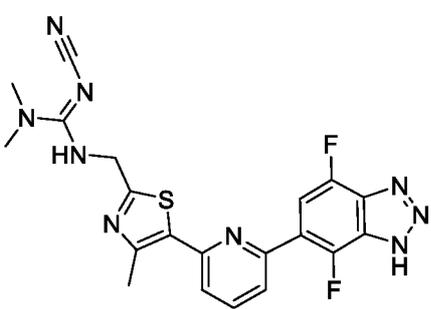
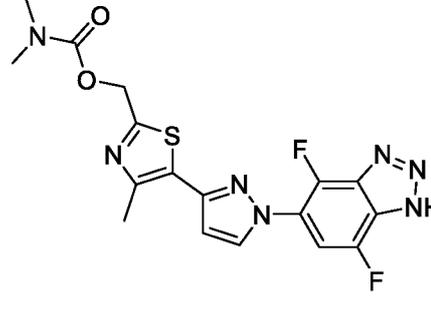
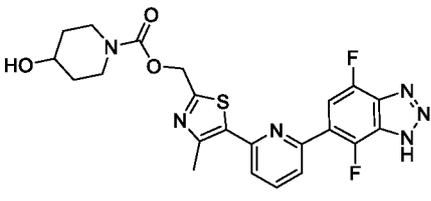
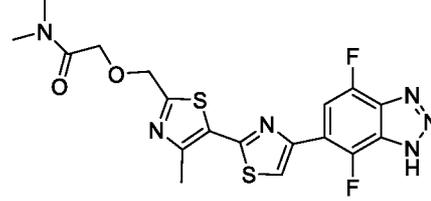
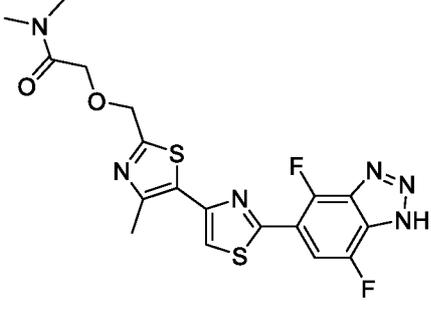
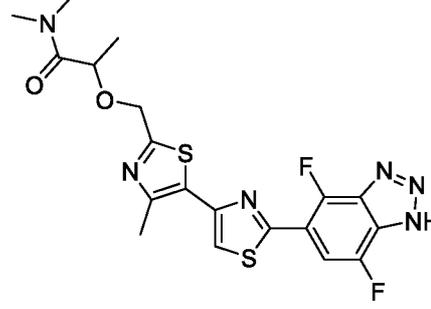
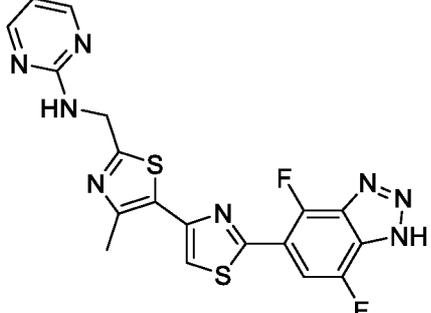
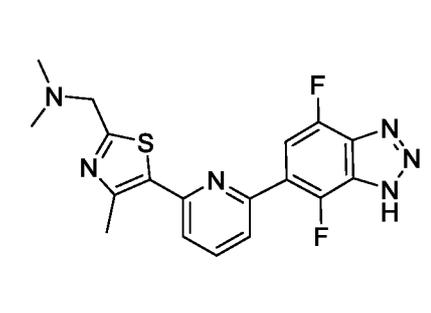
или их фармацевтически приемлемая соль.

Таблица 2

Пример	Структура	Пример	Структура
--------	-----------	--------	-----------

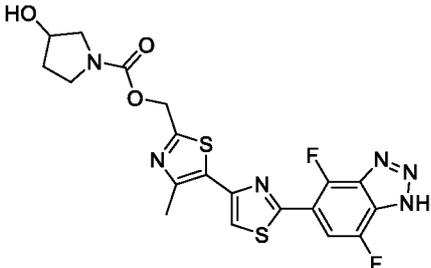
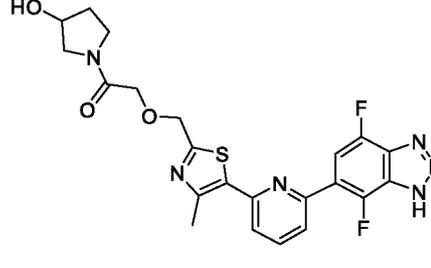
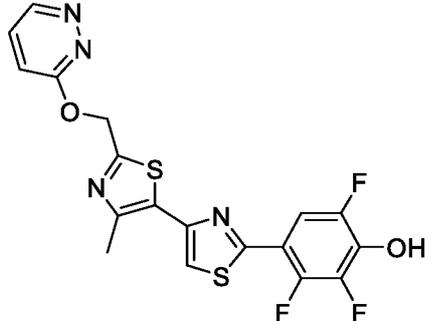
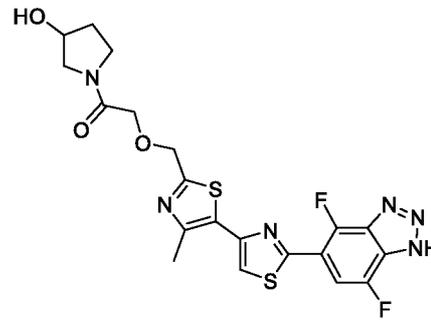
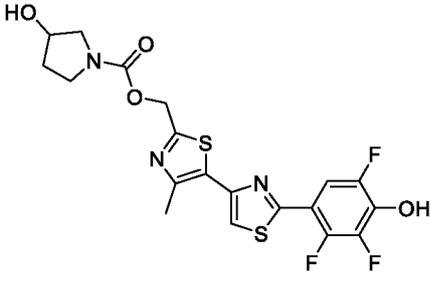
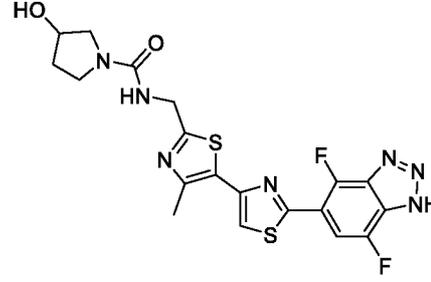
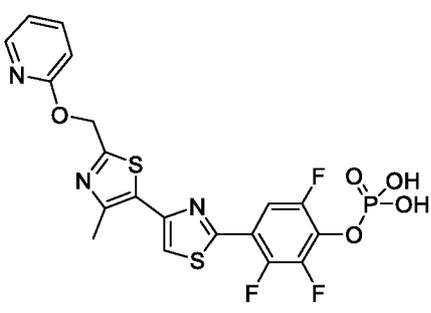
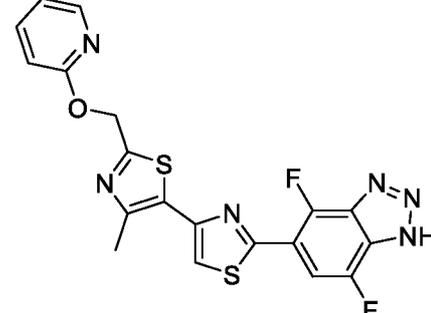
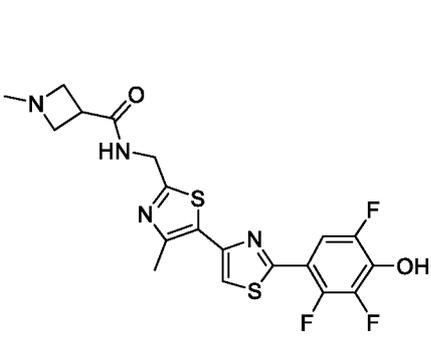
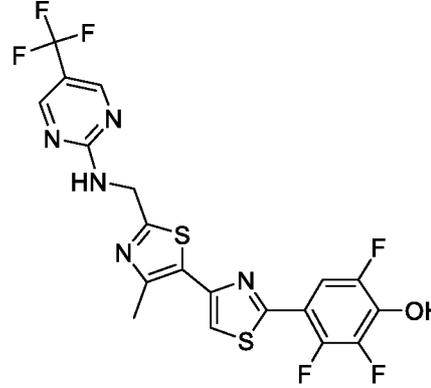
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

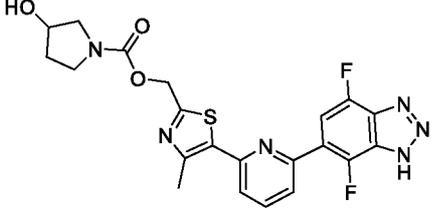
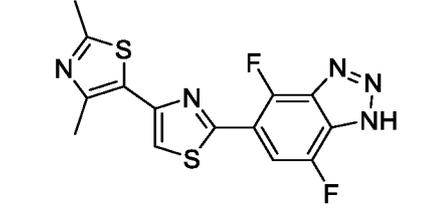
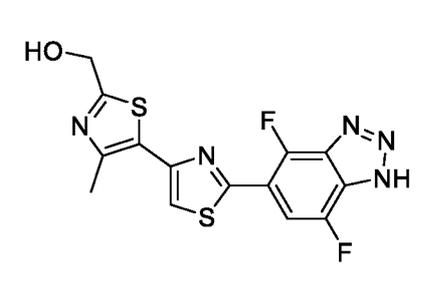
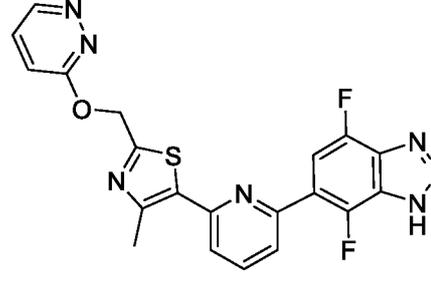
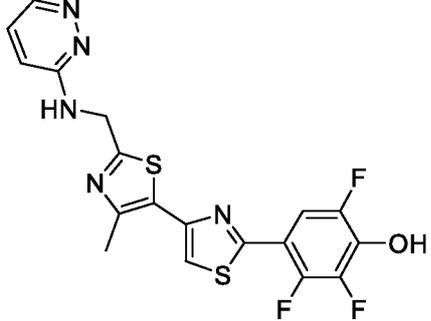
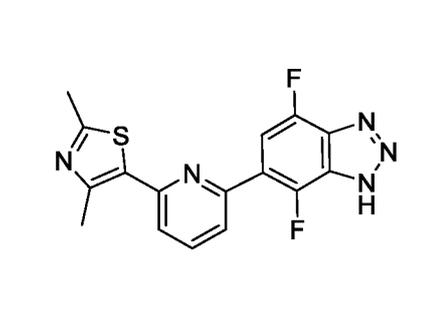
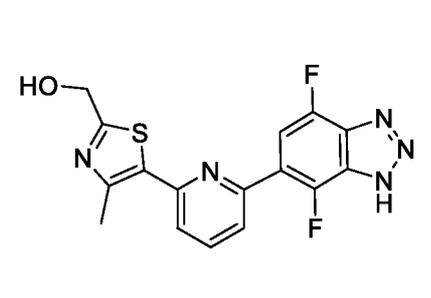
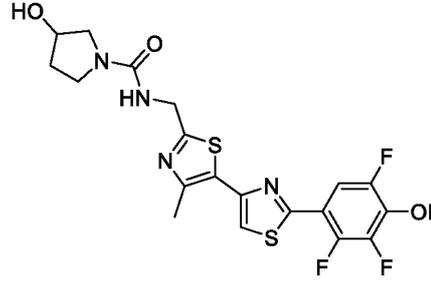
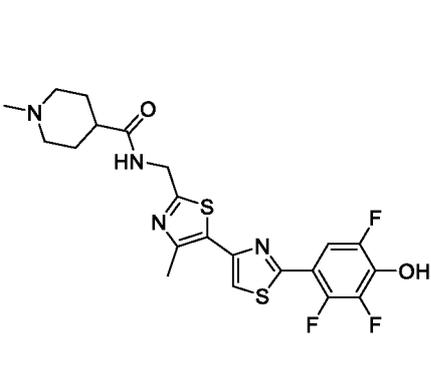
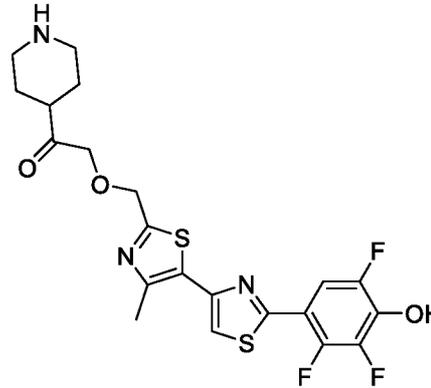
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

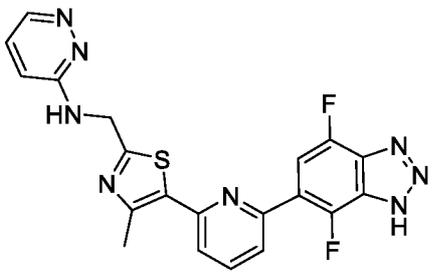
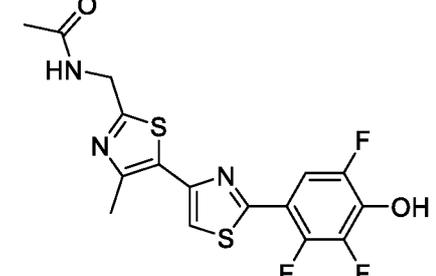
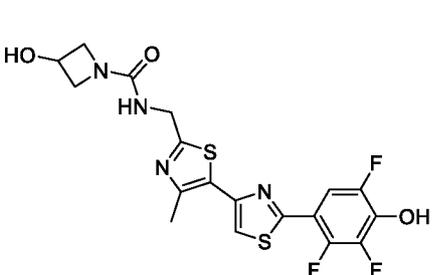
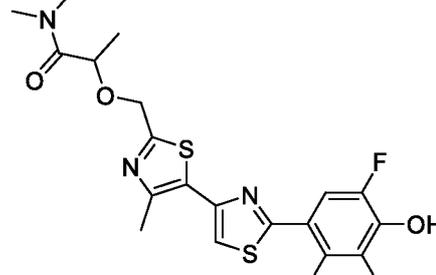
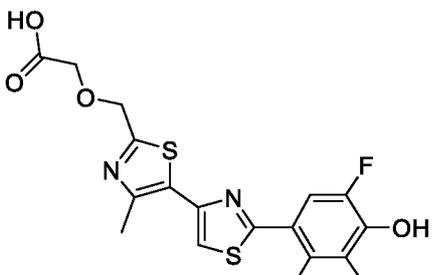
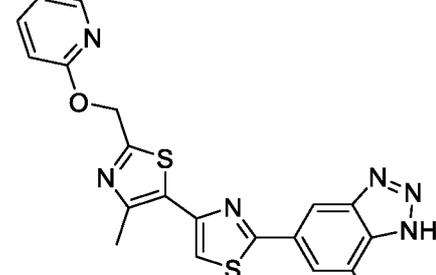
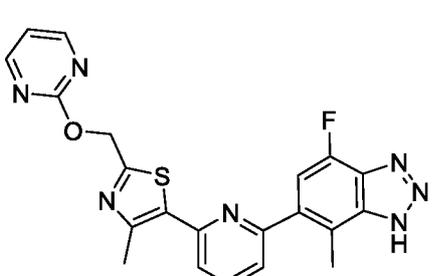
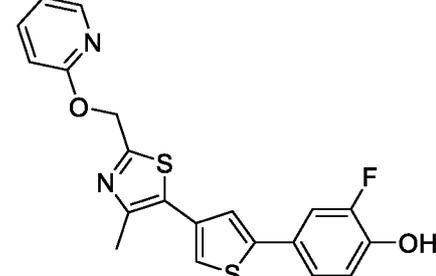
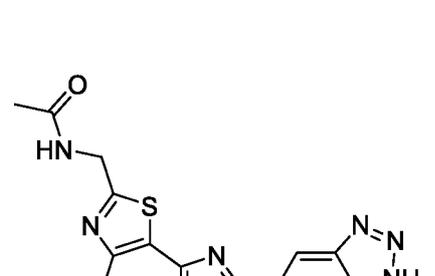
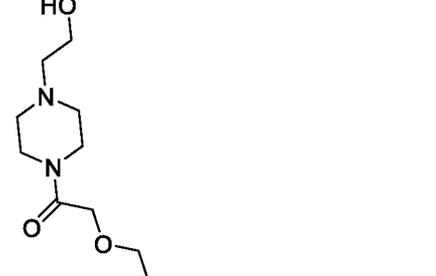
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

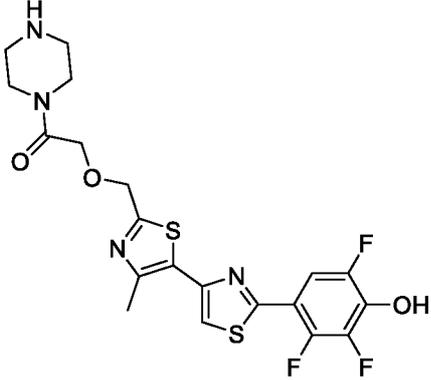
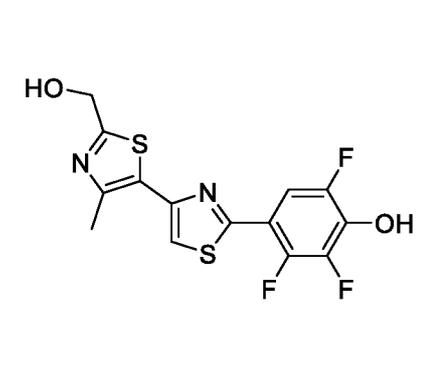
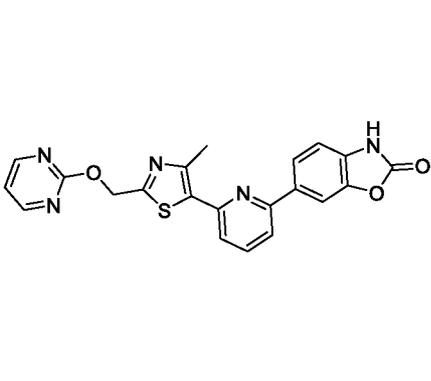
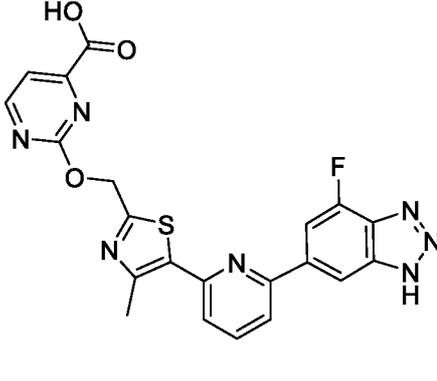
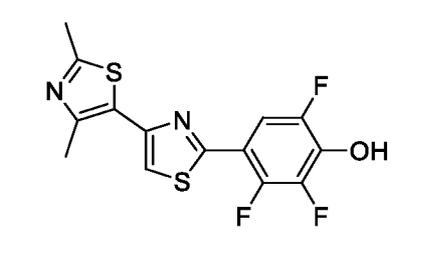
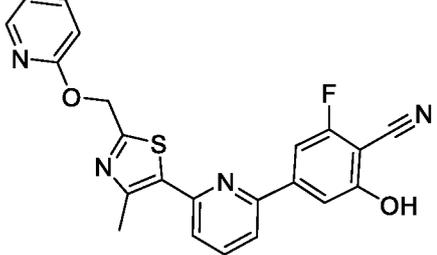
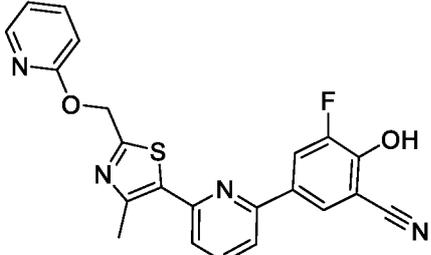
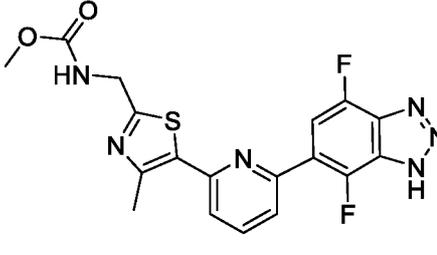
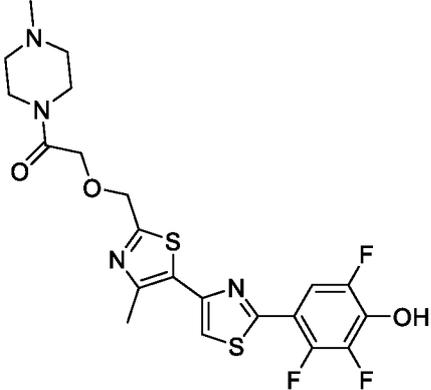
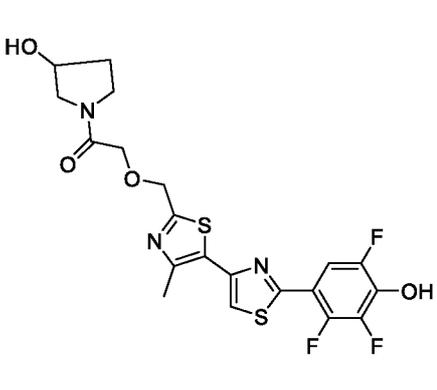
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

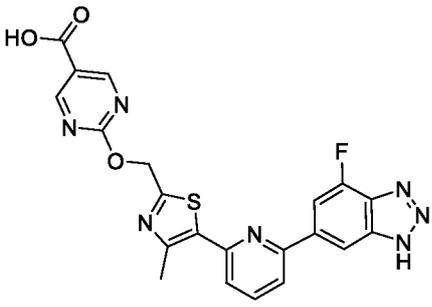
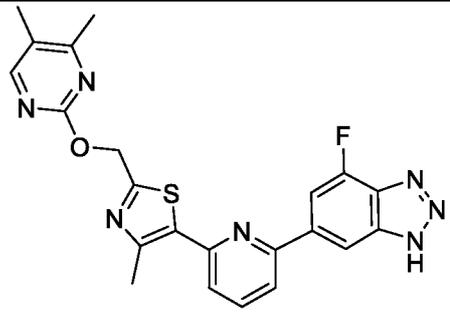
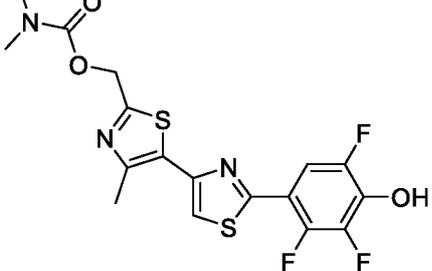
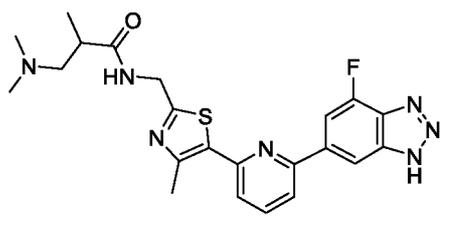
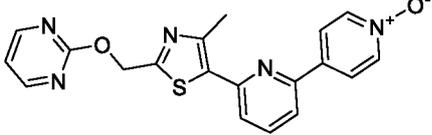
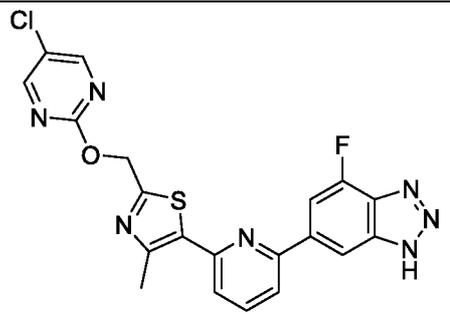
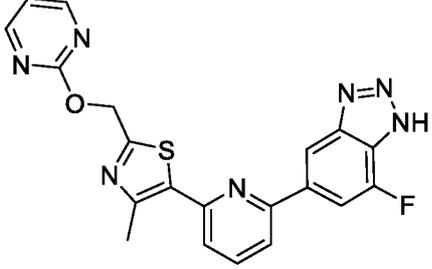
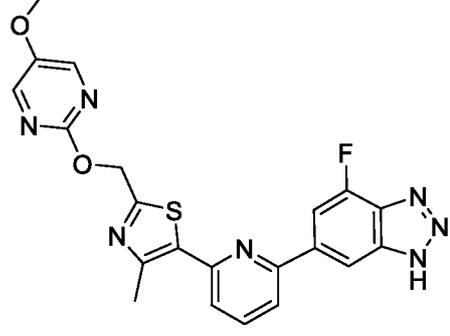
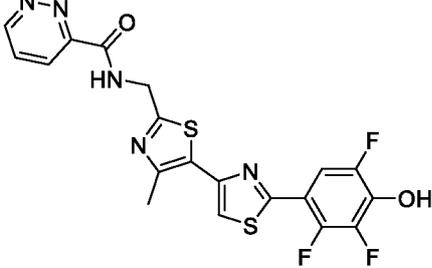
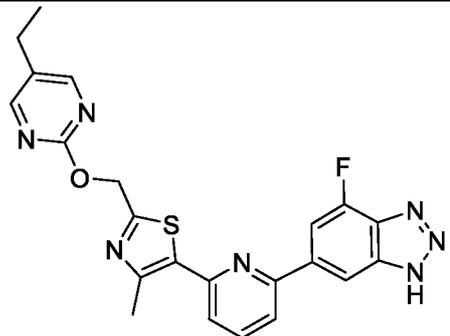
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

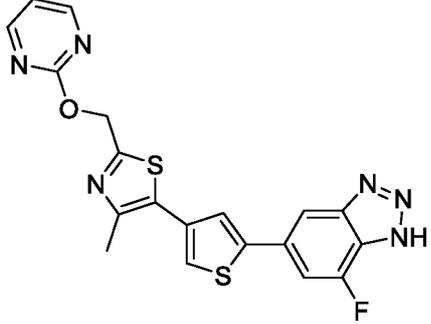
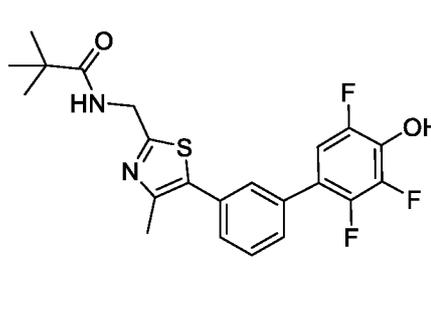
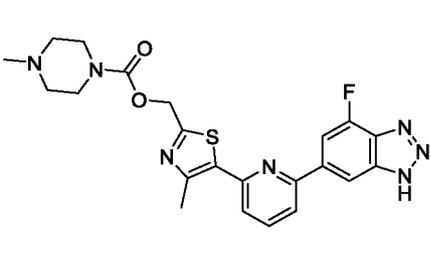
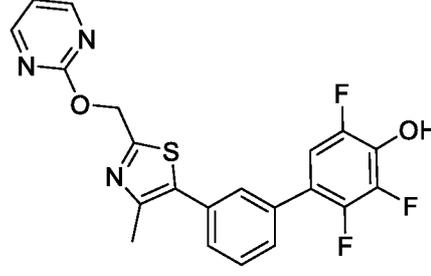
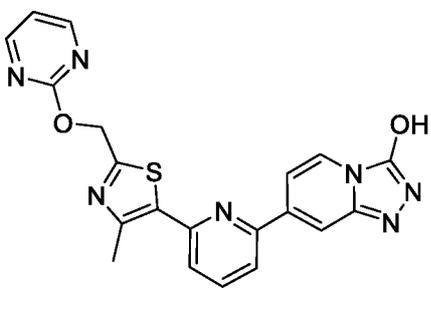
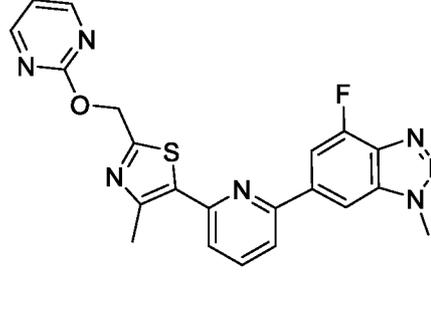
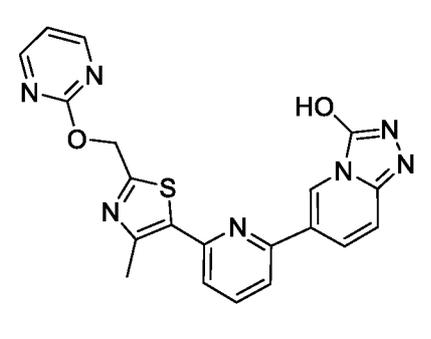
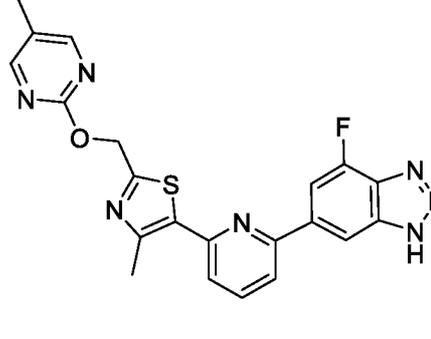
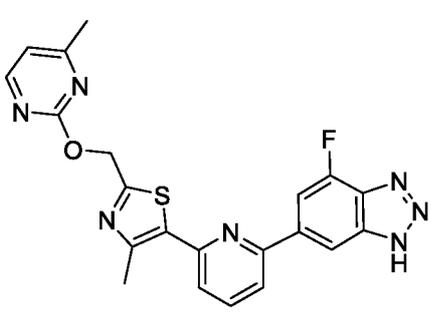
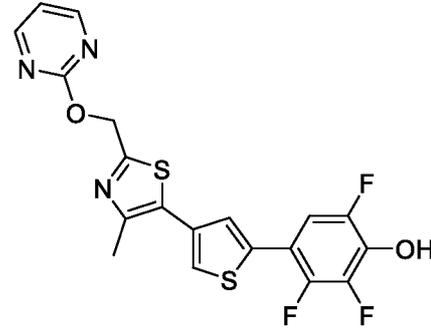
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

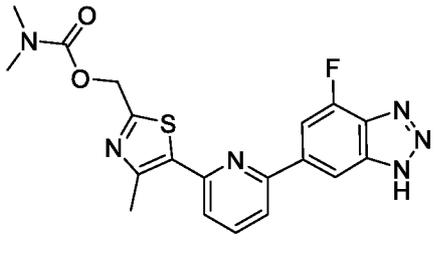
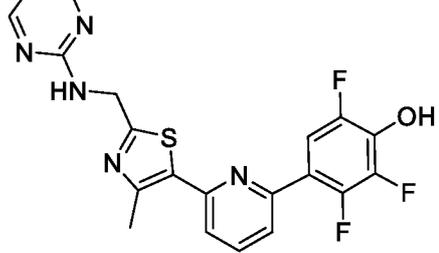
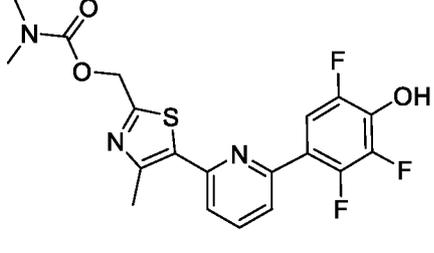
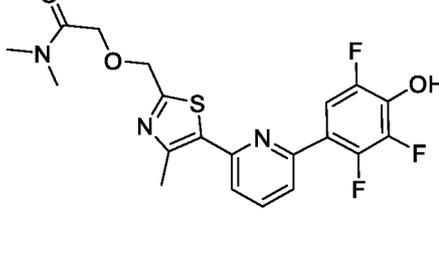
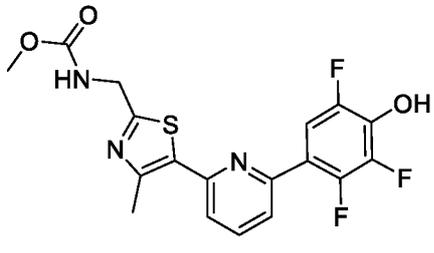
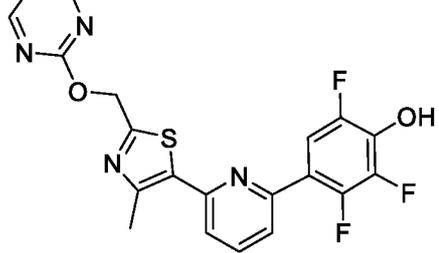
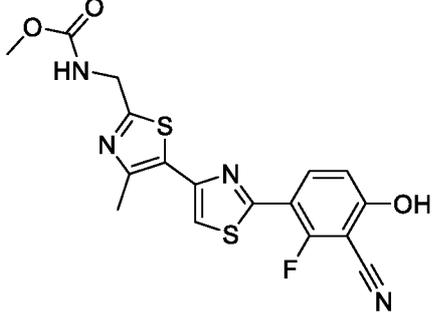
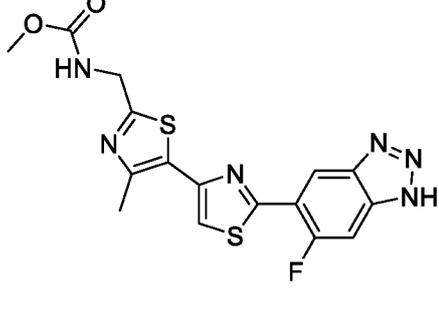
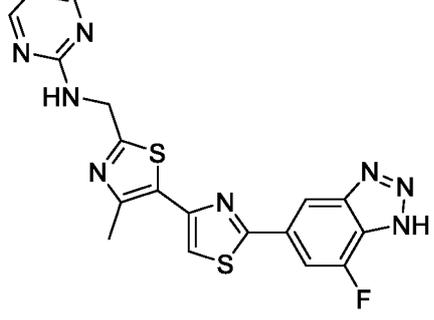
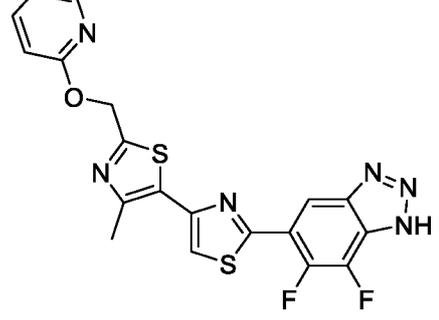
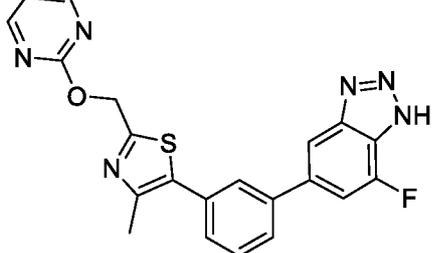
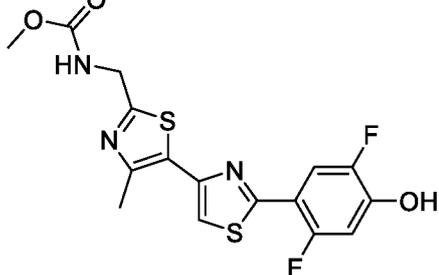
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

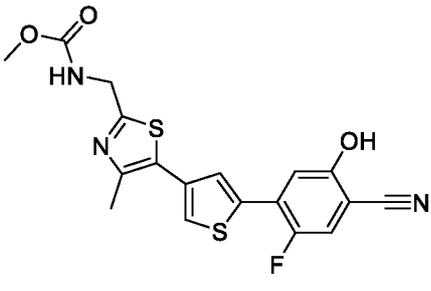
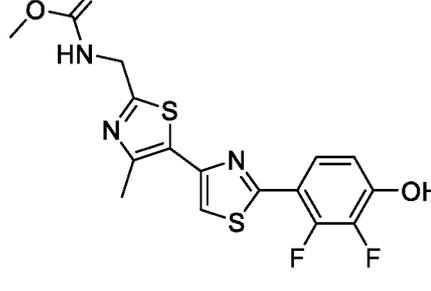
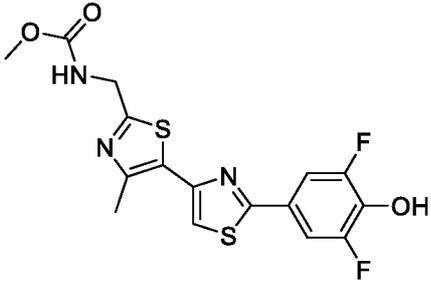
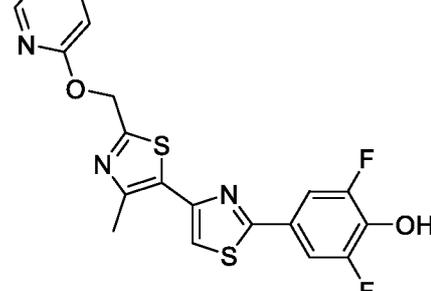
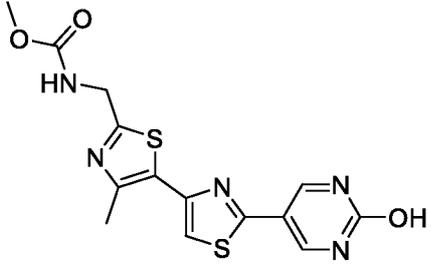
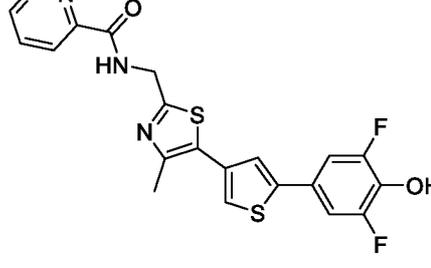
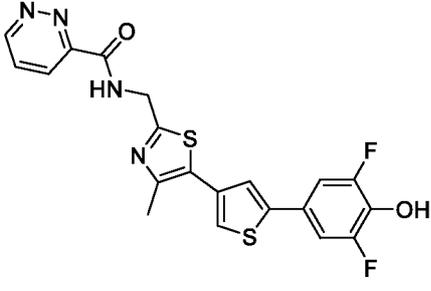
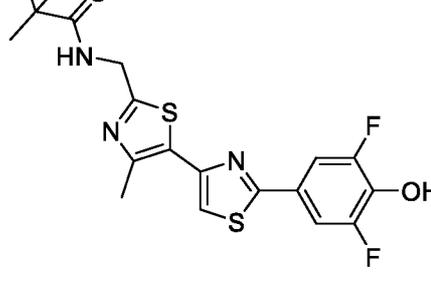
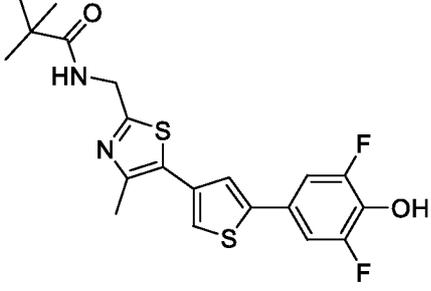
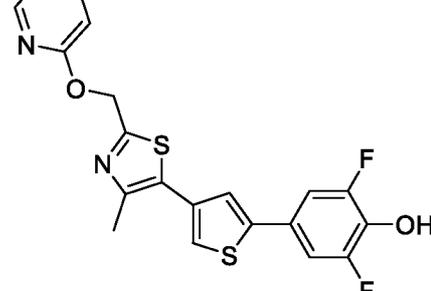
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

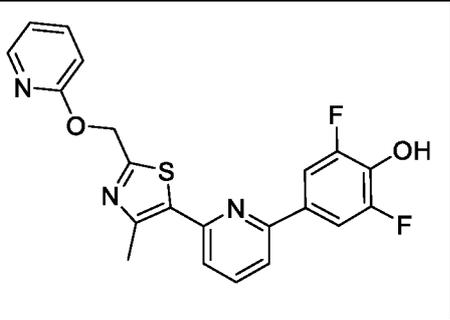
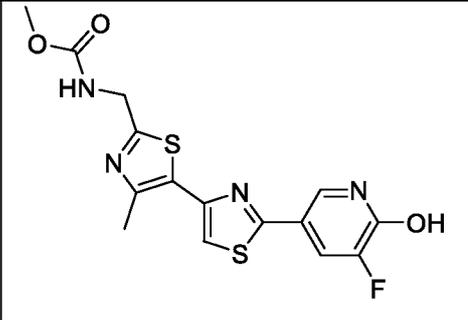
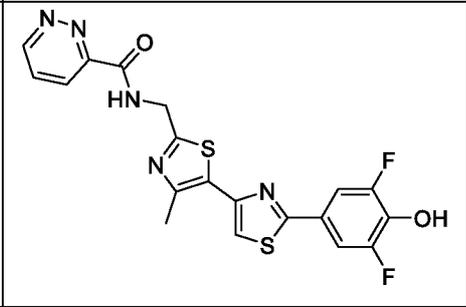
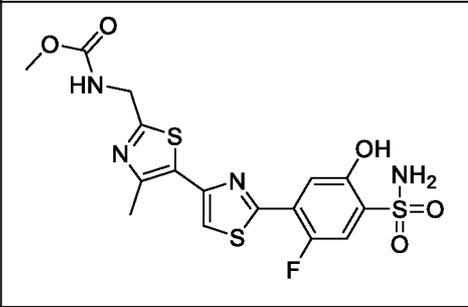
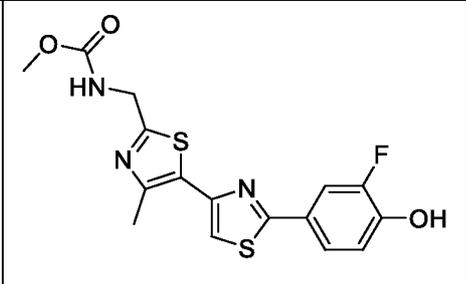
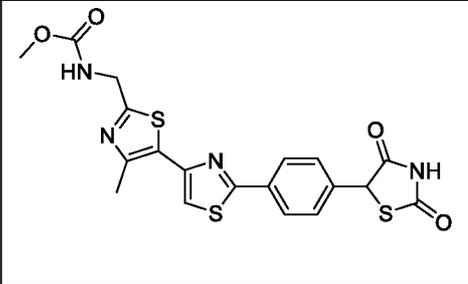
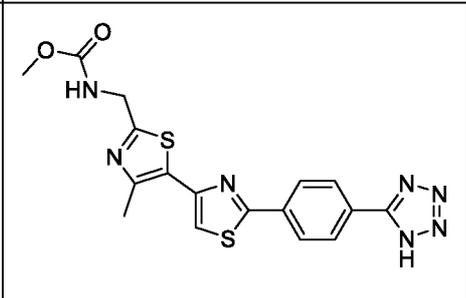
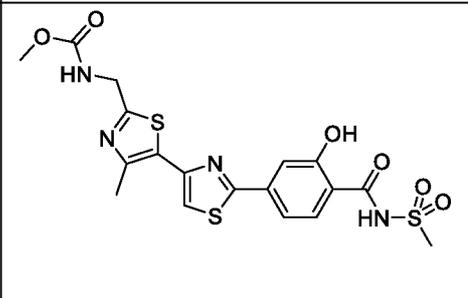
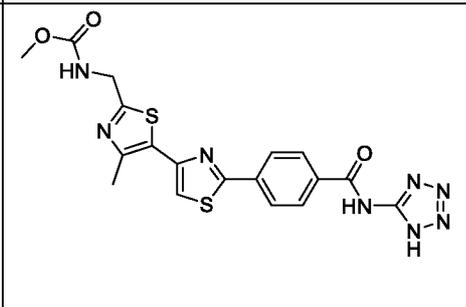
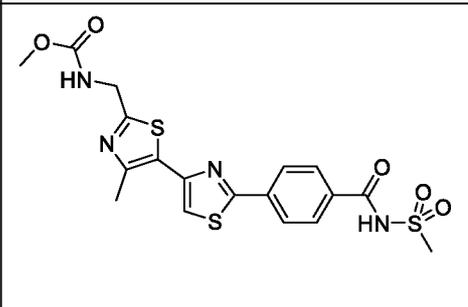
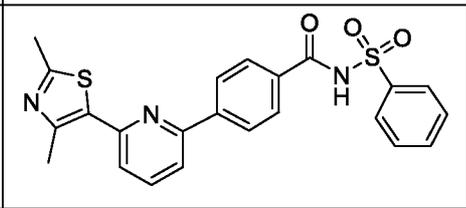
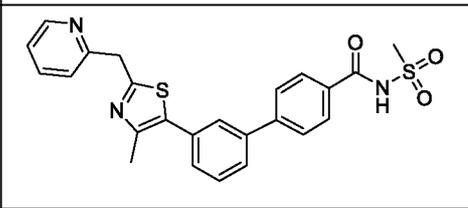
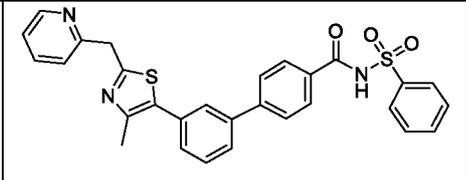
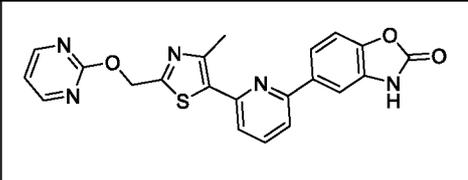
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

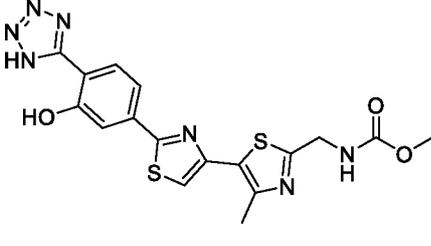
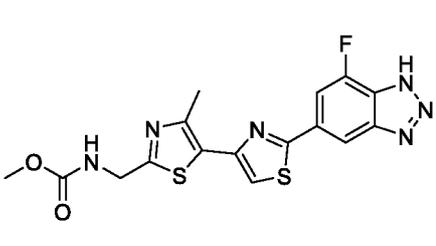
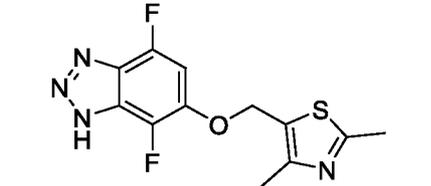
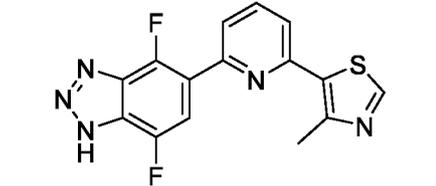
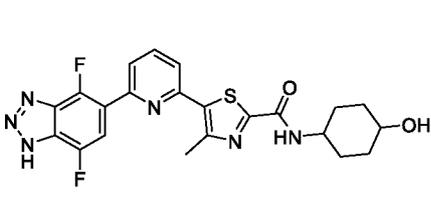
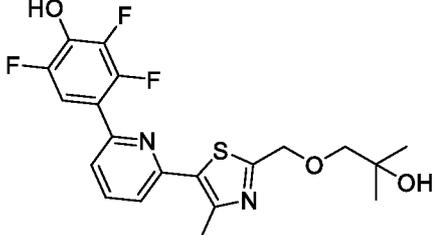
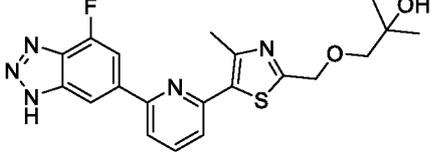
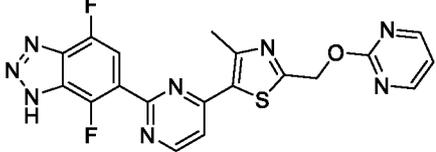
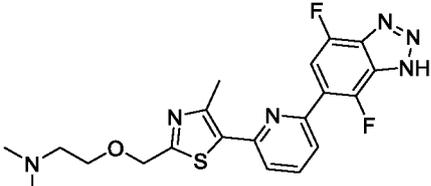
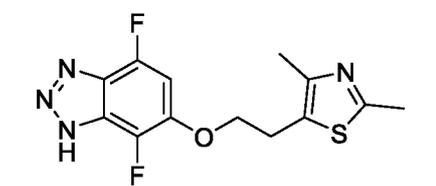
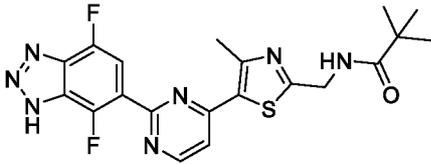
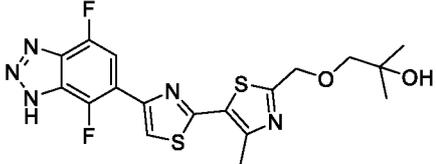
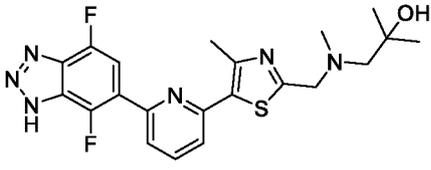
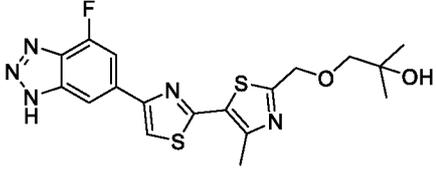
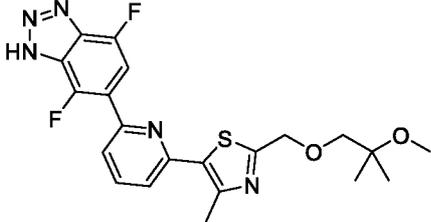
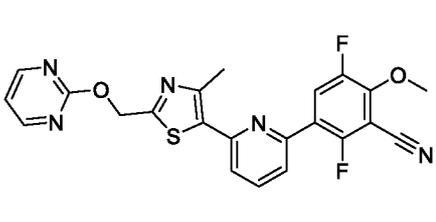
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	

189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	

199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

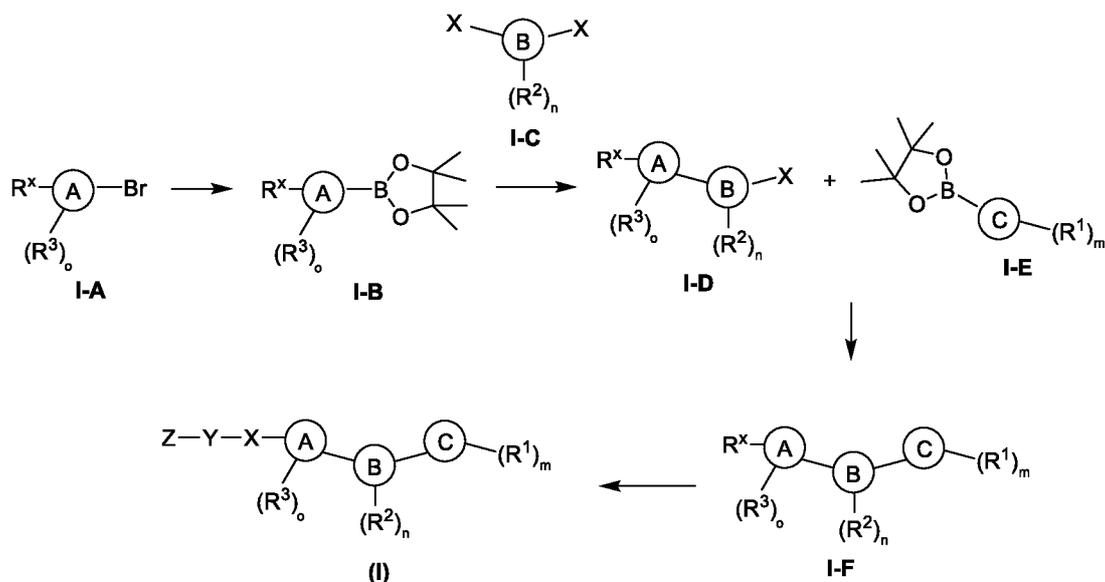
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239			

или их фармацевтически приемлемая соль.

Способы синтеза

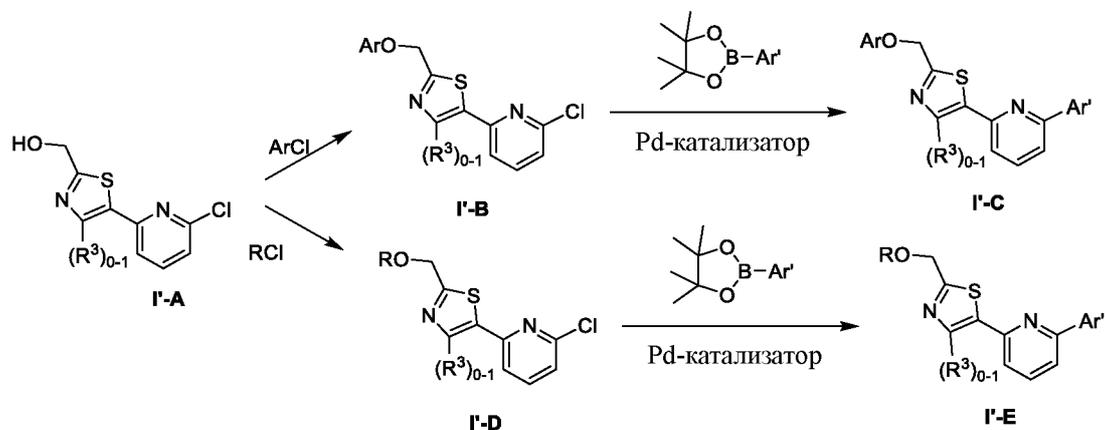
Соединения формулы (I) или любые их варианты могут быть получены согласно общим реакциям, показанным на схемах IA, IB, II и III.

Схема IA



На схеме IA показан типичный путь получения соединений формулы (I), где R^x может представлять собой группу, используемую для превращения в желаемую группу $Z-Y-X$ (как показано в неограничивающих примерах, на схемах IB, II и III), а остальные переменные являются такими, как описано в данной заявке. В некоторых воплощениях соединение I-A можно преобразовать в производное с образованием соединения I-B, которое впоследствии можно подвергнуть реакции сочетания (например, в условиях сочетания по Сузуки) с соответствующим дигалогенидом, соединением I-C (где X представляет собой Cl или Br), с образованием соединения I-D. Соединение I-F можно получить из соединения I-D, используя соответствующий сложный эфир бороновой кислоты, соединение I-E, и металлический катализатор. Далее группу R^x можно преобразовать в производное с образованием желаемой группы $Z-Y-X$ в соответствии со способами, известными в данной области техники. В некоторых воплощениях кольца A, B и C могут быть присоединены в любом порядке (например, кольцо A и кольцо B, затем присоединено кольцо C, как показано на схеме IA; или кольцо B и кольцо C, затем присоединено кольцо A) в соответствии с аналогичными способами, описанными в данной заявке.

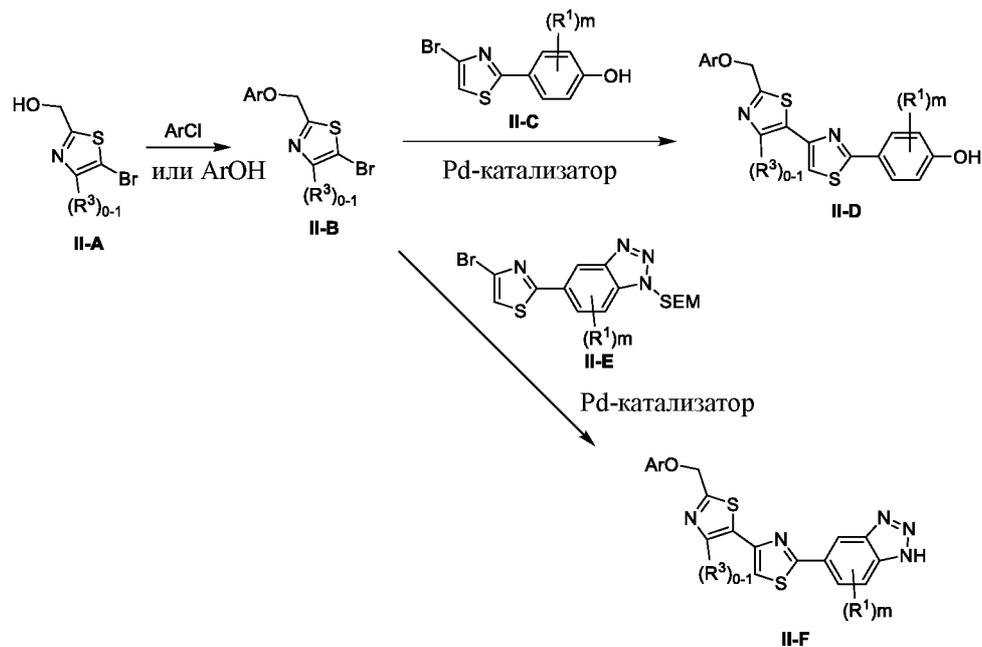
Схема IB



На схеме IB показан путь получения соединений формулы (I), где кольцо B представляет собой гетероариленовую группу, такую как пиридинилен, Ar и Ar' представляют собой арильные

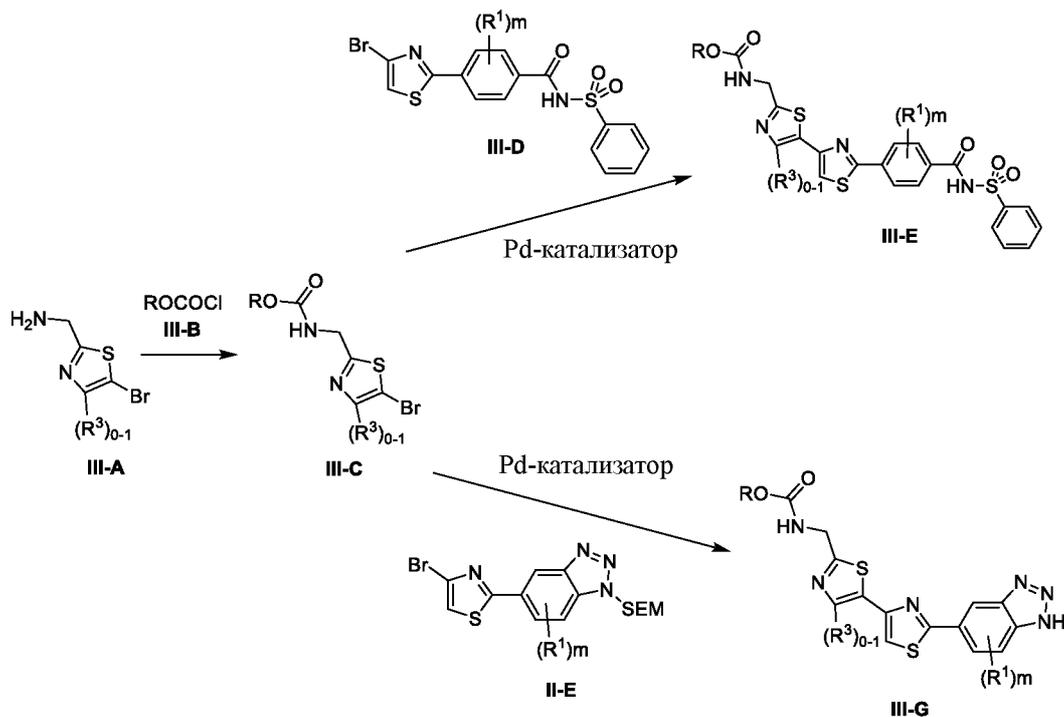
группы, а R является неарильной группой, такой как алкильная группа. В некоторых воплощениях этерификацию гидроксильной группы в соединении I-A проводят в стандартных условиях, например, в присутствии ArCl, с образованием соединения I-B или в присутствии R-LG (LG означает уходящую группу) (например, R-Cl) с образованием соединения I-D. В результате сочетания по Сузуки с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты в присутствии соответствующего палладиевого катализатора образуется соединение I-C из соединения I-B или соединение I-E из соединения I-D.

Схема II



На схеме II показан путь получения соединений формулы (I), где каждое из колец A и B представляет собой гетероариленовую группу, такую как тиазолилен, кольцо C представляет собой фениленовую или гетероариленовую группу, Ar представляет собой арильную группу, а m, R³ и R¹ являются такими, как определено в данном описании. В некоторых воплощениях в результате этерификации соединения II-A в присутствии, например, ArCl или AgOH, в стандартных условиях образуется соединение II-B. Соединение II-B можно объединить с соединением II-C в присутствии соответствующего сложного эфира бороновой кислоты (такого как 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан) и палладиевого катализатора с получением соединения II-D. Соединение II-E можно получить в соответствии с такими способами, которые описаны в примере S6. Соединение II-B также можно объединить с соединением II-E в присутствии соответствующего сложного эфира бороновой кислоты (такого как 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан) и палладиевого катализатора. В результате последующего удаления защитной группы в стандартных условиях получают соединение II-D.

Схема III



На схеме III показан путь получения соединений формулы (I), где каждое из колец А и В представляет собой гетероариленовую группу, такую как тиазолилен, кольцо С представляет собой фениленовую или гетероариленовую группу, Аг представляет собой арильную группу, R представляет собой C_{1-6} -алкил, а m, R^3 и R^1 являются такими, как определено в данном описании. В некоторых воплощениях в результате реакции сочетания соединения III-A и соединения III-B в стандартных условиях образуется соединение II-B. Соединение III-C можно объединить с соединением III-D в присутствии соответствующего сложного эфира бороновой кислоты (такого как 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан) и палладиевого катализатора с получением соединения III-E. Соединение III-C также можно объединить с соединением II-E в присутствии соответствующего сложного эфира бороновой кислоты (такого как 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан) и палладиевого катализатора. В результате последующего удаления защитной группы в стандартных условиях получают соединение III-G.

Очевидно, что для получения различных соединений по настоящему изобретению, способы синтеза, описанные в данной заявке, можно модифицировать путем выбора соответствующих реагентов и исходных веществ. В некоторых воплощениях способы синтеза, описанные в данной заявке, можно модифицировать путем выбора соответствующих реагентов и исходных веществ, чтобы получить соединения формулы (I), имеющие другие заместители, показанные на данных схемах, описанных в данной заявке.

Все соединения формулы (I) или любые их варианты, описанные в данной заявке, которые существуют в форме свободного основания или свободной кислоты, могут быть преобразованы в их фармацевтически приемлемые соли путем обработки соответствующими неорганическими или органическими основаниями или кислотой методами, известными специалисту в данной области

техники. Соли соединений по изобретению могут быть преобразованы в форму их свободного основания или свободной кислоты стандартными методами.

Фармацевтические композиции и препараты

Согласно другому аспекту данного изобретения предложены фармацевтические композиции на основе любого из соединений, подробно описанных в данной заявке. Таким образом, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в данной заявке, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Фармацевтическим композициям по изобретению может быть придана форма, подходящая для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного или ректального введения, или форма, подходящая для введения посредством ингаляции. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

Соединение, описанное в данной заявке, можно использовать для приготовления композиции, такой как фармацевтическая композиция, путем объединения соединения в качестве активного ингредиента с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых эксципиентов, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 80 (т.е. твин 80); порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; такие эксципиенты, как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; поддерживающие pH буферные растворы; сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены известными в области фармацевтики способами. Подходящие технологии приготовления композиций можно найти, например, в работе *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005), которая включена в данное описание посредством ссылки.

В этих композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, способствующие высвобождению агенты, покрывающие агенты, подсластители, корригенты и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые

антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгалат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металл-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Композиции по настоящему изобретению включают композиции, подходящие для перорального, назального, местного (в том числе трансбуккального и сублингвального), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Композиции могут быть представлены подходящим образом в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с веществом-носителем для приготовления разовой лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от подвергаемого лечению реципиента, от конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с веществом-носителем для приготовления разовой лекарственной формы, обычно будет представлять собой такое количество соединения, которое вызывает терапевтический эффект. Как правило, это количество будет находиться в диапазоне от примерно 1% до примерно 99% активного ингредиента, или от примерно 5% до примерно 70%, или от примерно 10% до примерно 30%.

В некоторых воплощениях композиция по настоящему изобретению содержит эксципиент, выбранный из группы, состоящей из циклодекстринов, липосом, мицеллообразующих агентов, например, желчных кислот, и полимерных носителей, например, сложных полиэфиров и полиангидридов; и соединение по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях вышеупомянутую композицию готовят на основе перорально биодоступного соединения по настоящему изобретению.

Композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул, облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской или трагакантовой камеди), порошков, гранул или в виде раствора либо суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде либо вода-в-масле, или в виде эликсира либо сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или в виде жидкостей для полоскания рта и тому подобного, при этом каждая форма содержит предварительно заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по настоящему изобретению также может быть введено в виде болюса, электроария или пасты.

В твердых лекарственных формах по изобретению для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах и тому подобном) активный ингредиент смешан с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем, таким как цитрат натрия

или двузамещенный фосфат кальция, и/или с любым из следующего: наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; смачивающими агентами, такими как глицерин; разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; замедлителями растворения, такими как парафин; ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения; увлажняющими агентами, такими как, например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и неионные поверхностно-активные вещества; абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и красителями. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетку можно приготовить путем прессования или формования, возможно с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или перекрестно сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки можно изготовить путем формования на подходящей машине смеси измельченного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

На таблетки и другие твердые лекарственные формы на основе фармацевтических композиций по настоящему изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, возможно могут быть нанесены риски, или они могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления фармацевтических средств. Кроме того, их можно изготовить таким образом, чтобы обеспечить медленное и регулируемое высвобождение активного ингредиента из них, используя, например гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях с целью обеспечения желаемого профиля высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть изготовлены для быстрого высвобождения, например, в виде высушенных сублимационной сушкой средств. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрования через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих агентов с получением формы стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или некоторой другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением. Эти композиции также возможно могут содержать придающие непрозрачность агенты и могут иметь

такой состав, что они будут высвобождать активный(ые) ингредиент(ы) только, или предпочтительно, в определенном отделе желудочно-кишечного тракта, возможно с задержкой. Примеры герметизирующих составов, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, если целесообразно, с одним или более чем одним из описанных выше эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений по изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышей семян, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать в себя такие адъюванты, как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, корригенты, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, как например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилен-сорбита и -сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Лекарственные формы фармацевтических композиций по изобретению для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть изготовлен путем смешивания одного или более соединений по изобретению с одним или более чем одним подходящим, не вызывающим раздражения эксципиентом или носителем, содержащим, например, масло какао, полиэтиленгликоль, суппозиторный воск или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела, и поэтому будет расплавляться в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождать активное соединение.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по данному изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалируемые средства. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения по данному изобретению, такие эксципиенты, как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо активного соединения по данному

изобретению, такие эксципиенты, как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать общепринятые пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Фармацевтические композиции по данному изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более соединений по изобретению в комбинации с одним(ой) или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, либо стерильными порошками, которые могут быть повторно разведены в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях непосредственно перед применением, которые могут содержать сахара, спирты, антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие либо загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, посредством использования таких материалов покрытия, как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и посредством использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать такие адьюванты, как консерванты, увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов на соединения, являющиеся предметом изобретения, может быть обеспечено посредством включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и тому подобного. Кроме этого, желательным может быть включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Помимо этого, посредством включения агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин, можно способствовать пролонгированному всасыванию инъекционной фармацевтической формы.

В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства желательно замедлить всасывание лекарственного средства, вводимого подкожной или внутримышечной инъекцией. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего слабую растворимость в воде. Тогда скорость всасывания лекарственного средства будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и от кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание вводимой парентерально лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном разбавителе.

Инъекционные депо-формы готовят путем формирования микрокапсульных матриц

соединений, являющихся предметом изобретения, в биоразлагаемых полимерах, таких как полиактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственное средство/полимер и от природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения лекарственного средства может регулироваться. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэферы) и поли(ангидриды). Кроме того, депо-формы инъекционных композиций готовят путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканью организма.

Способы применения/лечения

Соединения и композиции, подробно описанные в данной заявке, такие как фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой формулы, приведенной в данном описании, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, могут быть использованы в способах введения и лечения, предусмотренных в данной заявке. Соединения и композиции также можно применять в методах *in vitro*, таких как методы введения соединения или композиции в клетки *in vitro* с целью скрининга и/или для анализов контроля качества.

Согласно одному из аспектов в данной заявке предложен способ модулирования бис-фосфоглицератмутазы (BPGM), включающий приведение в контакт либо эффективного количества соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, либо эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в данной заявке, с BPGM. В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению являются аллостерическими модуляторами BPGM, которые оказывают влияние как на синтазную, так и на фосфатазную функции фермента.

Согласно другому аспекту в данной заявке предложен способ лечения серповидноклеточной анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли либо терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данной заявке. В некоторых воплощениях серповидноклеточной анемией является HbSS, также называемая анемией серповидных клеток. В некоторых воплощениях серповидноклеточной анемией является HbSC. В некоторых воплощениях серповидноклеточной анемией является HbS-бета-талассемия. В некоторых воплощениях серповидноклеточной анемией является HbSD, HbSE или HbSO.

В некоторых воплощениях субъектом является млекопитающее. В некоторых воплощениях субъектом является примат, собака, кошка, кролик или представитель грызунов. В некоторых воплощениях субъектом является примат. В некоторых воплощениях субъектом является человек. В некоторых воплощениях возраст человека составляет по меньшей мере примерно 18 лет, 21 год, 30 лет, 50 лет, 60 лет, 65 лет, 70 лет, 80 лет или 85 лет либо примерно любой возраст из 18 лет, 21 года, 30 лет, 50 лет, 60 лет, 65 лет, 70 лет, 80 лет или 85 лет. В некоторых воплощениях человеком является ребенок. В некоторых воплощениях возраст такого человека составляет меньше примерно 21 года, 18 лет, 15 лет, 10 лет, 5 лет, 4 лет, 3 лет, 2 лет или 1 года либо примерно любой возраст из

21 года, 18 лет, 15 лет, 10 лет, 5 лет, 4 лет, 3 лет, 2 лет или 1 года.

Дозирование и способ введения

Фразы “парентеральное введение” и “введенный парентерально”, как они использованы в данном описании, означают способы введения, отличающиеся от энтерального или местного введения, обычно осуществляемые путем инъекции, и включают в себя, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, интраартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, внутрикожную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Фразы “системное введение”, “введенный системно”, “периферическое введение” и “введенный периферически”, как они использованы в данном описании изобретения, означают введение соединения, лекарственного средства или другого вещества, отличающееся от непосредственного введения в центральную нервную систему, в результате чего оно поступает в систему пациента и таким образом подвергается метаболизму и другим подобным процессам, например, подкожное введение.

Эти соединения можно вводить людям и другим животным для лечения с использованием любого подходящего пути введения, в том числе перорально, назально, в виде, например, спрея, ректально, интравагинально, парентерально, интрацистернально и местно, в виде порошков, мазей или капель, в том числе трансбуккально и сублингвально.

Независимо от выбранного пути введения, соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции по настоящему изобретению готовят в фармацевтически приемлемых лекарственных формах традиционными способами, известными специалистам в данной области техники.

Реальные уровни дозировок активных ингредиентов в фармацевтических композициях по данному изобретению можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без оказания токсического действия по отношению к пациенту.

Выбранный уровень дозировок будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения по настоящему изобретению или его сложного эфира, соли либо амида, пути введения, продолжительности введения, скорости выделения или метаболизма конкретного используемого соединения, продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или веществ, применяемых в комбинации с конкретным используемым соединением, возраста, пола, массы, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни подвергаемого лечению пациента и подобных факторов, хорошо известных в области медицины. Можно использовать дозирование один раз в сутки, один раз в неделю или один раз в месяц (или другой временной интервал).

Врач или ветеринар, имеющий обычную квалификацию в данной области техники, может легко определить и прописать эффективное количество необходимой фармацевтической

композиции. Например, врач или ветеринар может начать с более низких уровней доз соединений по изобретению, применяемых в этой фармацевтической композиции, чем те, которые необходимы для достижения желаемого терапевтического эффекта, и затем постепенно увеличивать дозировку до достижения желаемого эффекта.

В общем случае подходящая суточная доза соединения по изобретению будет составлять такое количество соединения, которое в самой малой дозе эффективно для создания терапевтического эффекта (например, для ингибирования некроза). Такая эффективная доза обычно будет зависеть от описанных выше факторов. Как правило, дозы соединений по данному изобретению для пациента, в случае применения для достижения указанных эффектов, будут изменяться в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 100 мг на один кг массы тела в сутки. В некоторых воплощениях суточная дозировка будет изменяться в диапазоне от 0,001 до 50 мг соединения на один кг массы тела, а в некоторых воплощениях от 0,01 до 10 мг соединения на один кг массы тела.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых по отдельности через соответствующие интервалы в течение суток, возможно, в стандартных лекарственных формах.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям для модулирования BPGM, при этом данные соединения представлены формулой (I). В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению представляют собой аллостерические модуляторы BPGM, которые оказывают влияние как на синтазную, так и на фосфатазную функции фермента. В любом случае в некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению оказывают влияние на модулирование BPGM в концентрации меньше примерно 50 микромолярной, или в концентрации меньше примерно 10 микромолярной, или в концентрации меньше 1 микромолярной.

Если соединения по настоящему изобретению вводят в качестве фармацевтических средств людям и животным, то их можно принимать как таковыми или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1% до 99,5% (или от 0,5% до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Соединения по настоящей заявке или композиции на их основе можно вводить один раз, два, три или четыре раза в сутки любым подходящим методом, описанным выше. Кроме того, продолжительность введения соединений или лечения данными соединениями может составлять несколько суток; например, обычно продолжительность лечения может составлять по меньшей мере 7 суток, 14 суток или 28 суток для одного цикла лечения. Продолжительность циклов лечения хорошо известна, и циклы лечения часто чередуются с периодами отдыха, составляющими примерно 1-28 суток, обычно примерно 7 суток или примерно 14 суток, между циклами. В некоторых воплощениях циклы лечения также могут быть выполнены без перерывов.

При пероральном введении общая суточная дозировка для субъекта-человека может составлять от 1 мг до 1000 мг, в диапазоне примерно 1000-2000 мг/сутки, в диапазоне примерно 10-

500 мг/сутки, в диапазоне примерно 50-300 мг/сутки, в диапазоне примерно 75-200 мг/сутки или в диапазоне примерно 100-150 мг/сутки.

Суточную дозировку также можно описать как общее количество соединения, описанного в данной заявке, вводимое из расчета на одну дозу или в сутки. Суточная дозировка соединения может находиться в диапазоне примерно от 1 мг до 4000 мг, в диапазоне примерно от 2000 до 4000 мг/сутки, в диапазоне примерно от 1 до 2000 мг/сутки, в диапазоне примерно от 1 до 1000 мг/сутки, в диапазоне примерно от 10 до 500 мг/сутки, в диапазоне примерно от 20 до 500 мг/сутки, в диапазоне примерно от 50 до 300 мг/сутки, в диапазоне примерно от 75 до 200 мг/сутки или в диапазоне примерно от 15 до 150 мг/сутки.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту начальной суточной дозы, составляющей примерно 1-800 мг соединения, описанного в данной заявке, и возрастание дозы методом приращений до тех пор, пока не будет достигнута клиническая эффективность. Для повышения дозы можно использовать приращения примерно на 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозировку можно повышать один раз в сутки, один раз в двое суток, два раза в неделю или один раз в неделю.

В некоторых воплощениях соединение или фармацевтический препарат вводят перорально. В некоторых воплощениях соединение или фармацевтический препарат вводят внутривенно. Альтернативные способы введения включают сублингвальное, внутримышечное и трансдермальное введения.

Препараты по настоящему изобретению можно принимать перорально, парентерально, местно или ректально. Несомненно, их принимают в формах, подходящих для каждого пути введения. Например, их вводят в таблетках или капсулярной форме, путем инъекции, ингаляции, в форме лосьона для глаз, мази, суппозитория и прочего введения путем инъекции, инфузии или ингаляции; местно с использованием лосьона или мази; и ректально с использованием суппозитория. В некоторых воплощениях введение является пероральным.

Наборы/изделия производства

Кроме того, согласно данной заявке предложены наборы, включающие в себя соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и подходящую упаковку. В некоторых воплощениях набор дополнительно включает в себя инструкции по применению. Согласно одному из аспектов набор включает в себя соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, а также этикетку и/или инструкции по применению соединений при лечении показаний, в том числе заболеваний или состояний, описанных в данной заявке.

В данной заявке также предложены изделия производства, которые включают в себя соединение, описанное в данной заявке, или его фармацевтически приемлемую соль в подходящем контейнере. Контейнером может быть флакон, банка, ампула, предварительно наполненный шприц и мешок для внутривенных растворов.

Набор также может содержать инструкции по применению соединений по данному изобретению. Набор может быть разделен на отсеки для размещения контейнеров в замкнутом пространстве. Используемый в данном описании термин “набор”, такой как набор из отдельных

отсеков, включает в себя любой набор, в котором соединения или агенты содержатся в отдельных контейнерах. Иллюстративные примеры таких контейнеров включают, но не ограничиваются этим, небольшие стеклянные контейнеры, пластиковые контейнеры или стрипы из пластика или бумаги. В некоторых воплощениях типы контейнеров позволяют квалифицированному работнику эффективно переносить реагенты из одного отсека в другой отсек таким образом, чтобы не происходило перекрестного загрязнения образцов и реагентов и чтобы можно было добавлять агенты или растворы из каждого контейнера количественным образом из одного отсека в другой. Такие контейнеры включают, но не ограничиваются этим, контейнер, который будет подходящим для соединения или комбинации соединений и/или других агентов по изобретению. Одно или несколько соединений либо агентов могут быть представлены в виде порошка (например, лиофилизированного порошка) или осажденного продукта. Такое(ие) соединение(ия) можно ресуспендировать перед введением в раствор, который может поставляться как часть набора или может быть доступен отдельно. Набор может содержать соединения или агенты в других формах, таких как жидкости, гели, твердые вещества, которые описаны в данной заявке. Разные соединения и/или агенты могут быть представлены в разных формах в едином наборе.

ПРИМЕРЫ

Примеры и подготовительные примеры, приведенные ниже, дополнительно иллюстрируют и поясняют соединения по настоящему изобретению и способы тестирования таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения не ограничивается каким-либо образом объемом следующих далее примеров.

Химические реакции в описанном разделе Примеры могут быть легко адаптированы для получения ряда других соединений, описанных в данной заявке, и считается, что альтернативные способы получения соединений по данному изобретению находятся в объеме данного изобретения. Например, синтез соединений по настоящему изобретению, не приведенных в качестве примеров, может быть осуществлен с использованием модификаций, очевидных для специалистов в данной области техники, например, путем соответствующей защиты групп, участие которых во взаимодействии нежелательно, путем использования других известных в данной области техники подходящих реагентов, отличающихся от описанных реагентов, или путем выполнения общепринятой модификации условий реакции, реагентов и исходных веществ. Альтернативно, для получения других соединений по настоящему изобретению будут признаны применимыми и другие реакции, описанные в данной заявке или известные в данной области техники.

Для этой заявки могут быть релевантны следующие далее сокращения.

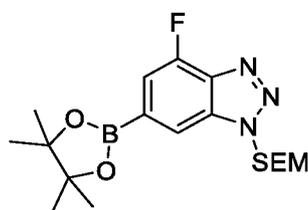
Сокращения

ACN:	ацетонитрил,
Bu:	бутил,
DCM:	дихлорметан,
DEAD:	диэтилазодикарбоксилат,
DIAD:	диизопропилазодикарбоксилат,

DIEA:	N,N-диизопропилэтиламин,
DMF:	N,N-диметилформамид,
DMSO:	диметилсульфоксид,
ES-MS:	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением,
EtOAc или EA:	этилацетат,
EtOH:	этанол,
HPLC:	высокоэффективная жидкостная хроматография,
LCMS:	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,
Me:	метил,
MeOH:	метанол,
NBS:	N-бромсукцинимид,
ЯМР:	ядерный магнитный резонанс,
OAc:	ацетат,
Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂ :	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),
PE:	петролейный эфир,
PPh ₃ :	трифенилфосфин,
насыщ.	насыщенный,
SEM-Cl:	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид,
TBAF:	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония,
TBSCl:	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид,
TFA:	трифторуксусная кислота,
THF:	тетрагидрофуран,
TLC:	тонкослойная хроматография.

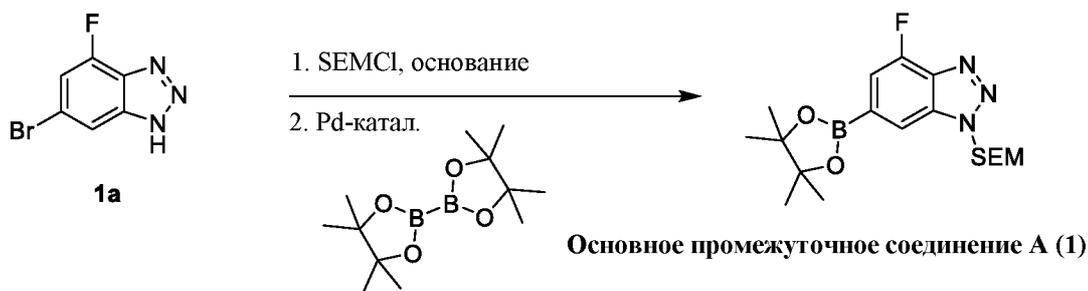
Примеры синтеза

Пример S1. Получение 4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (1) (основного промежуточного соединения А)

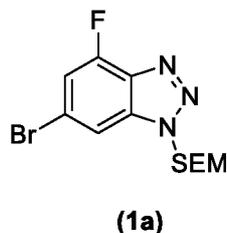


(1)

Схема 1



Стадия 1. Синтез 6-бром-4-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (1a)



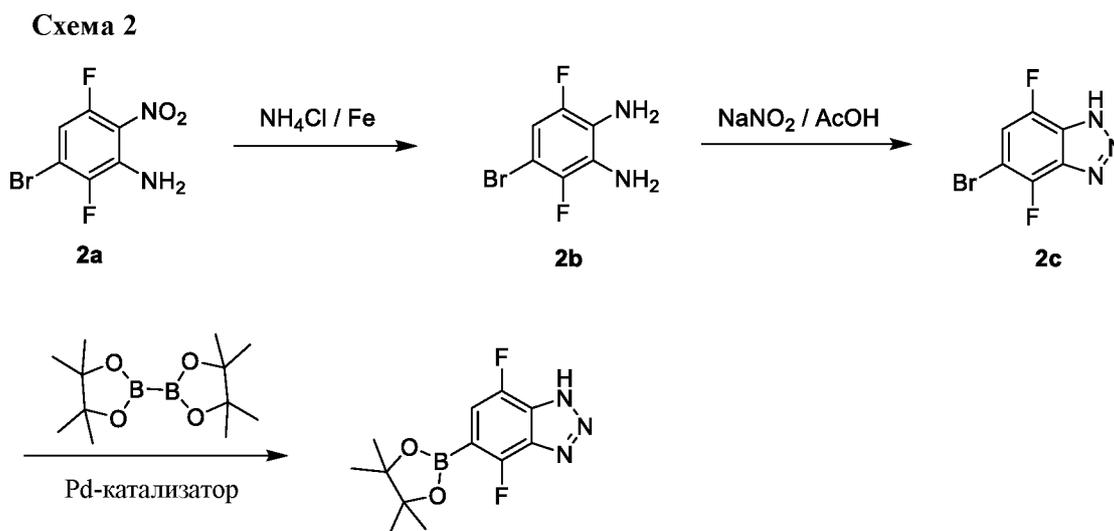
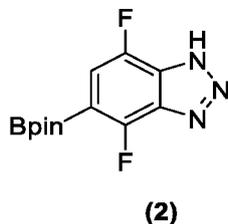
К раствору 5-бром-7-фтор-1H-бензотриазола (3 г; 12,50 ммоль; 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли NaH (749,93 мг; 18,75 ммоль; чистота 60%; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем к смеси добавляли SEM-Cl (3,13 г; 18,75 ммоль; 3,32 мл; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 45 мин. К смеси добавляли воду (40 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии 20 SeraFlash®; элюент: градиент 0-10% петролейного эфира в этилацетате при скорости 30 мл/мин), получая 2-[(6-бром-4-фтор-бензотриазол-1-ил)метокси]этил-триметил-силан **1a** (1,4 г; 3,64 ммоль; выход 58,2%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 7.70 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7.25 (dd, J = 9,2; 1,2 Гц, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез 4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (1)

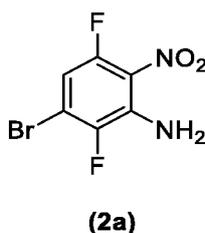
Смесь 2-[(6-бром-4-фтор-бензотриазол-1-ил)метокси]этил-триметил-силана **1a** (600,00 мг; 1,56 ммоль; 1 экв.), ацетата калия (382,63 мг; 3,90 ммоль; 2,5 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (514,82 мг; 2,03 ммоль; 1,3 экв.) и комплекса: циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (127,35 мг; 155,95 мкмоль; 0,1 экв.) в диоксане (8 мл) 3 раза дегазировали и продували N₂ и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 20 г, SeraFlash®; элюент: градиент 0-30% петролейного эфира в этилацетате при скорости 30 мл/мин), получая 2-[[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)бензотриазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силан **1** (800 мг; 1,42 ммоль; выход 91,3%; чистота 70%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 1.39 (s, 12H), 0.89-0.95 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

Пример S2. Получение 4,7-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензотриазола (2) (основного промежуточного соединения В)



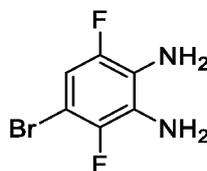
Стадия 1. Синтез 3-бром-2,5-дифтор-4-нитро-анилина (2a)



К раствору 1-бром-2,5-дифтор-4-нитро-бензола (5 г; 21,01 ммоль; 1 экв.) в DMSO (100 мл) добавляли иодид амино(триметил)аммония (5,09 г; 25,21 ммоль; 1,2 экв.), затем добавляли в виде одной порции *t*-BuOK (9,43 г; 84,04 ммоль; 4 экв.) при 15°C. По окончании добавления смесь перемешивали при 15°C в течение 15 мин. Данные TLC (PE/EtOAc = 10/1) показали завершение реакции. Реакционную смесь гасили 10%-ным раствором HCl (30 мл) до достижения pH 4-5 при 10°C, затем смесь выливали в воду (400 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл x 3), рассолом (300 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 80 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-3,4% этилацетата в петролейном эфире при скорости 60

мл/мин), получая 3-бром-2,5-дифтор-6-нитро-анилин **2a** (1,8 г; 6,40 ммоль; выход 15,2%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ млн⁻¹ 7.21 (s, 2H), 7.00 (dd, *J* = 5,6; 11,2 Гц, 1H).

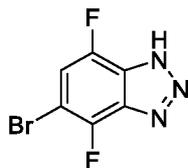
Стадия 2. Синтез 4-бром-3,6-дифтор-бензол-1,2-диамина (**2b**)



(**2b**)

К раствору 3-бром-2,5-дифтор-6-нитро-анилина **2a** (2,6 г; 9,25 ммоль; 1 экв.) в EtOH (25 мл), THF (25 мл) и H₂O (15 мл) добавляли NH₄Cl (4,95 г; 92,49 ммоль; 10 экв.) и порошок Fe (5,17 г; 92,49 ммоль; 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Данные TLC (PE/EtOAc = 10/1) показали завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 4-бром-3,6-дифтор-бензол-1,2-диамин **2b** (2 г; 8,07 ммоль; выход 87,3%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ млн⁻¹ 6.64 (dd, *J* = 6,0; 10,0 Гц, 1H), 5.05 (br.s, 2H), 4.89 (br.s, 2H).

Стадия 3. Синтез 6-бром-4,7-дифтор-1H-бензотриазола (**2c**)



(**2c**)

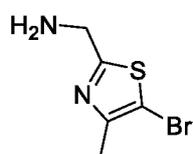
К раствору 4-бром-3,6-дифтор-бензол-1,2-диамина **2b** (2 г; 8,97 ммоль; 1 экв.) в HOAc (15 мл) и H₂O (15 мл) добавляли HCl (12 М; 1,12 мл; 1,5 экв.) и раствор NaNO₂ (1,55 г; 22,42 ммоль; 2,5 экв.) в H₂O (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Данные TLC (PE/EtOAc = 1/1) показали завершение реакции. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (30 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 40 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-10% этилацетата в петролейном эфире при скорости 40 мл/мин), получая 6-бром-4,7-дифтор-1H-бензотриазол **2c** (1,6 г; 6,15 ммоль; выход 68,6%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 7.28 (dd, *J* = 4,4; 8,4 Гц, 1H).

Стадия 4. Синтез 4,7-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензотриазола (**2**)

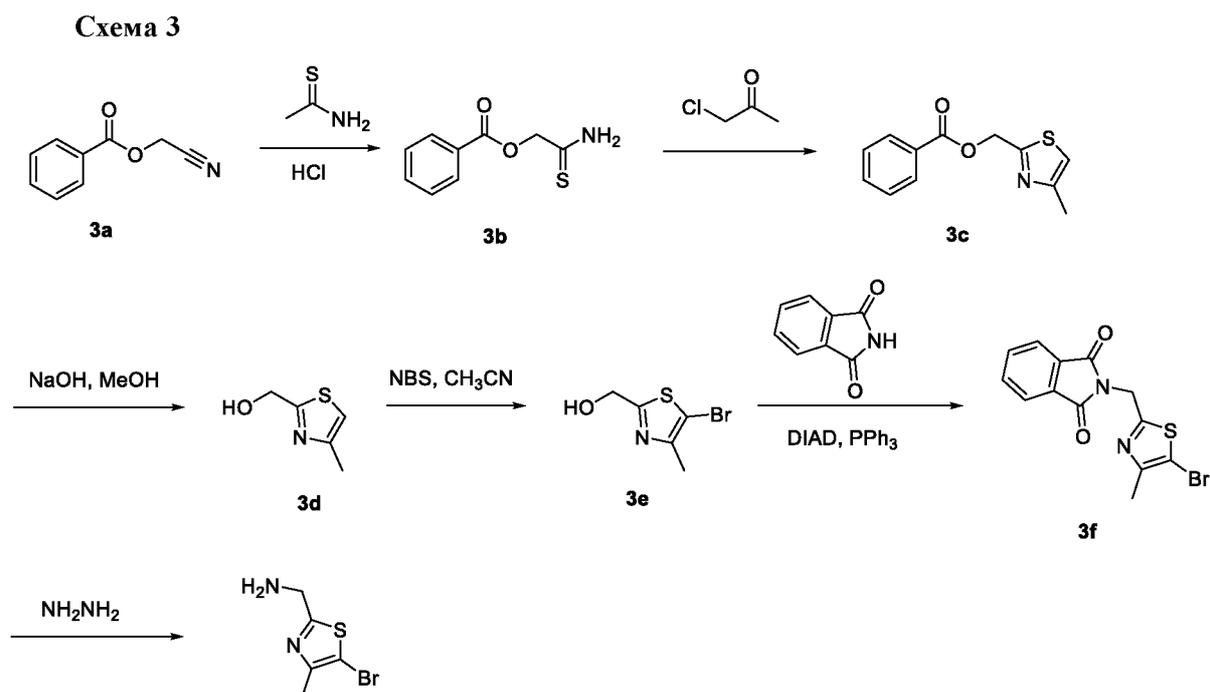
Смесь 6-бром-4,7-дифтор-1H-бензотриазола **2c** (1,5 г; 5,77 ммоль; 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (8,79 г; 34,62 ммоль; 6 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (471,14 мг; 576,92 мкмоль; 0,1 экв.) и KOAc (4,53 г; 46,15 ммоль;

8 экв.) в DMSO (70 мл) 3 раза дегазировали и продували N₂ и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл x 3), рассолом (80 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 40 г, SeraFlash®; элюент: градиент 0-28% этилацетата в петролейном эфире при скорости 40 мл/мин), получая 4,7-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензотриазол **2** (1,4 г; 3,74 ммоль; выход 64,8%; чистота 75%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мЛН⁻¹ 7.37 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 1.38 (s, 12H).

Пример S3. Получение (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанамина (3) (основного промежуточного соединения С)

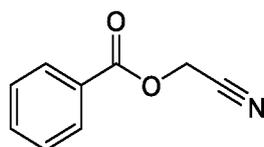


(3)



Основное промежуточное соединение С (3)

Стадия 1. Синтез цианометилбензоата (3a)

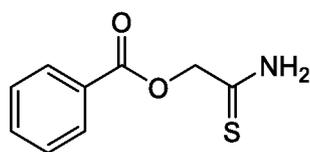


(3a)

К суспензии бензойной кислоты (500 г; 4,09 моль; 625,00 мл; 1 экв.) в DMF (1500 мл) добавляли K₂CO₃ (700,00 г; 5,06 моль; 1,24 экв.) и смесь перемешивали до окончания выделения

газа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор 2-бромацетонитрила (491,10 г; 4,09 моль; 272,83 мл; 1 экв.) в DMF (500 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи (12 ч) при комнатной температуре (25°C). Данные TLC (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) показали полное расхождение исходных веществ и образование одного нового пятна. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли H₂O (3000 мл) и экстрагировали ЕА (2000 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (2000 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1), получая цианометилбензоат **3a** (650 г; 4,03 моль; выход 98,51%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.11-8.03 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 4.97 (s, 2H).

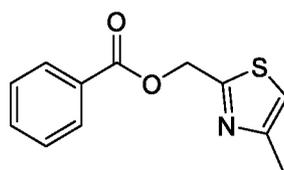
Стадия 2. Синтез (2-амино-2-тиоксо-этил)бензоата (**3b**)



(3b)

Цианометилбензоат **3a** (170 г; 1,05 моль; 1 экв.) и тиоацетамид (118,88 г; 1,58 моль; 1,5 экв.) растворяли в DMF (800 мл). Добавляли раствор HCl в диоксане (4 М; 1,02 л; 3,87 экв.) и смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. По данным TLC (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) было показано, что исходные вещества оставались, и было обнаружено одно основное новое пятно, соответствующее соединению с большей полярностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, затем разбавляли H₂O (1,2 л) и экстрагировали этилацетатом (1,2 л × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (1,2 л × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт растирали со смесью 3/1 петролейный эфир/этилацетат (300 мл) при 25°C в течение 30 мин, получая (2-амино-2-тиоксо-этил)бензоат **3b** (130 г; неочищенный) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9.95 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 4.97 (s, 2H).

Стадия 3. Синтез (4-метилтиазол-2-ил)метилбензоата (**3c**)

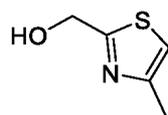


(3c)

К раствору (2-амино-2-тиоксо-этил)бензоата **3b** (900 г; 4,61 моль; 1 экв.) в EtOH (9000 мл) добавляли 1-хлорпропан-2-он (639,77 г; 6,91 моль; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. По данным LCMS было показано полное расхождение исходных веществ и был обнаружен один основной пик, соответствующий соединению с желаемой молекулярной массой.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Реакционную смесь разбавляли H₂O (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (1000 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (1000 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая (4-метилтиазол-2-ил)метилбензоат **3c** (1000 г; неочищенный) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.03-7.97 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.37 (d, J = 0,9 Гц, 3H).

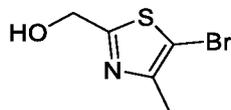
Стадия 4. Синтез (4-метилтиазол-2-ил)метанола (**3d**)



(3d)

К раствору (4-метилтиазол-2-ил)метилбензоата **3c** (250 г; 1,07 моль; 1 экв.) в MeOH (1000 мл) добавляли NaOH (2 М; 1,25 л; 2,33 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Данные TLC (петролейный эфир/этилацетат = 0/1) показали полное расходование исходных веществ и образование одного нового пятна. Реакционную смесь разбавляли H₂O (300 мл) и экстрагировали EA (300 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая (4-метилтиазол-2-ил)метанол **3d** (340 г; неочищенный) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.13 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 5.96 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4.67 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 2.32 (s, 3H).

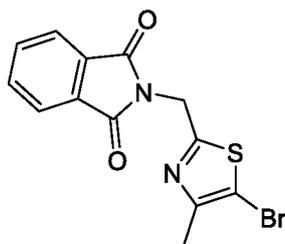
Стадия 5. Синтез (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанола (**3e**)



(3e)

К раствору (4-метилтиазол-2-ил)метанола **3d** (100 г; 774,11 ммоль; 1 экв.) в MeCN (1000 мл) добавляли NBS (165,34 г; 928,94 ммоль; 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. По данным LCMS было показано полное расходование исходных веществ и был обнаружен один основной пик, соответствующий соединению с желаемой молекулярной массой. Реакционную смесь разбавляли H₂O (500 мл) и экстрагировали EA (500 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 5/1), получая (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанол **3e** (106 г; 509,43 ммоль; выход 65,81%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 4.83 (s, 2H), 3.40-3.12 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

Стадия 6. Синтез 2-[(5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метил]изоиндолин-1,3-диона (**3f**)

**(3f)**

К раствору (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанола **3e** (3 г; 14,42 ммоль; 1 экв.) изоиндолин-1,3-дион (2,76 г; 18,74 ммоль; 1,3 экв.) и трифенилфосфин (4,92 г; 18,74 ммоль; 1,3 экв.) в THF (40 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляли DIAD (3,79 г; 18,74 ммоль; 3,64 мл; 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. По завершении реакцию смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 40 г, SeraFlash®; элюент: градиент 0-35% этилацетата в петролейном эфире при скорости 20 мл/мин). Отобранную фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[(5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метил]изоиндолин-1,3-дион **3f** (7,5 г; 10,45 ммоль; выход 72,51%; чистота 47%) в виде твердого вещества.

Стадия 7. Синтез (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанамина (**3**)

К раствору 2-[(5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метил]изоиндолин-1,3-диона **3f** (7,5 г; 10,45 ммоль; чистота 47%; 1 экв.) в MeOH (150 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (7,85 г; 156,81 ммоль; 7,62 мл; 15 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. По завершении реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Реакционную смесь выливали в 1 н. раствор HCl (30 мл), изменяя pH до 3. Далее к смеси добавляли EA (100 мл). Затем водную фазу добавляли к 2 н. раствору NaOH (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанамин **3** (2,5 г; неочищенный) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 3.90 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

Пример S4. Получение 4-(4-бромтиазол-2-ил)-2,3,6-трифтор-фенола (4**) (основного промежуточного соединения D)**

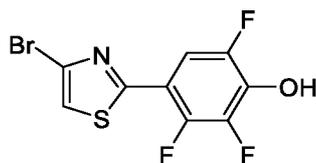
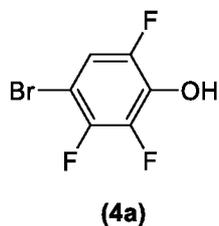
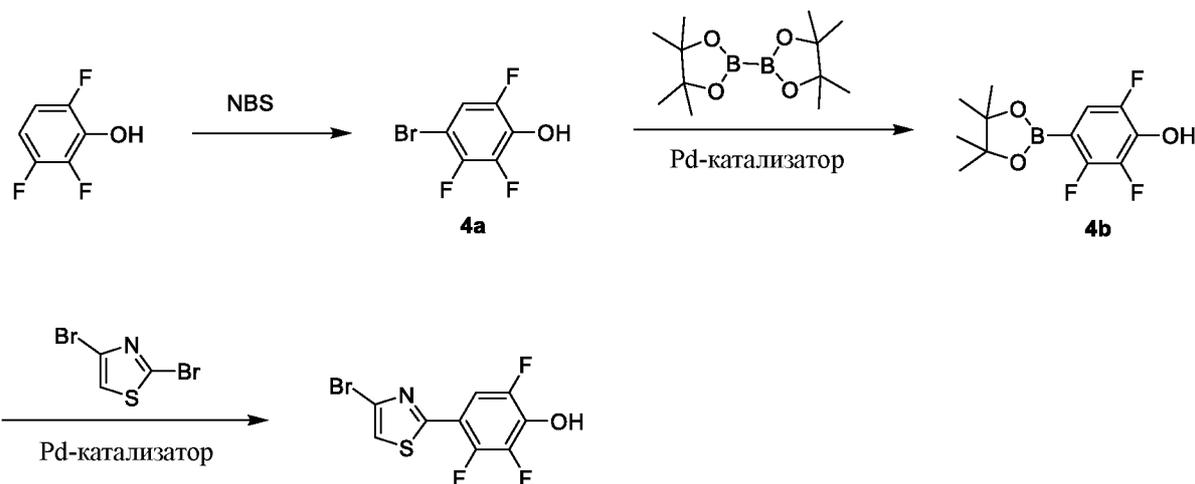
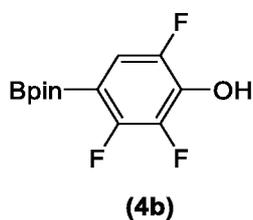
**(4)**

Схема 4



Смесь 2,3,6-трифторфенол (20 г; 135,06 ммоль; 1 экв.), NBS (27,64 г; 155,32 ммоль; 1,15 экв.) в CHCl_3 (500 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 80 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-15% этилацетата в петролейном эфире при скорости 80 мл/мин), получая 4-бром-2,3,6-трифторфенол **4a** (30 г; 118,95 ммоль; выход 88,1%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн $^{-1}$ 11.16 (s, 1H), 7.67-7.42 (m, 1H).

Стадия 2. Синтез 2,3,6-трифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (4b)



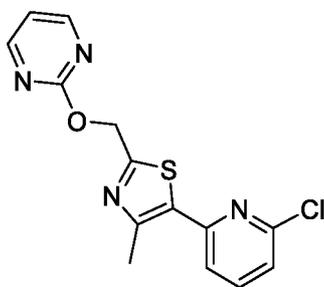
Смесь 4-бром-2,3,6-трифторфенола **4a** (10 г; 39,65 ммоль; 1 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,45 г; 1,98 ммоль; 0,05 экв.), KOAc (9,73 г; 99,13 ммоль; 2,5 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (20,14 г; 79,30 ммоль; 2 экв.) в диоксане (250 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2 , затем смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, затем добавляли воду (200 мл), после чего экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с

диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 80 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-20% этилацетата в петролейном эфире при скорости 60 мл/мин), получая 2,3,6-трифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол **4b** (4 г; 13,14 ммоль; выход 33,1%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ млн $^{-1}$ 11.23 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 1.24 (s, 12H).

Стадия 3. Синтез 4-(4-бромтиазол-2-ил)-2,3,6-трифтор-фенола (**4**)

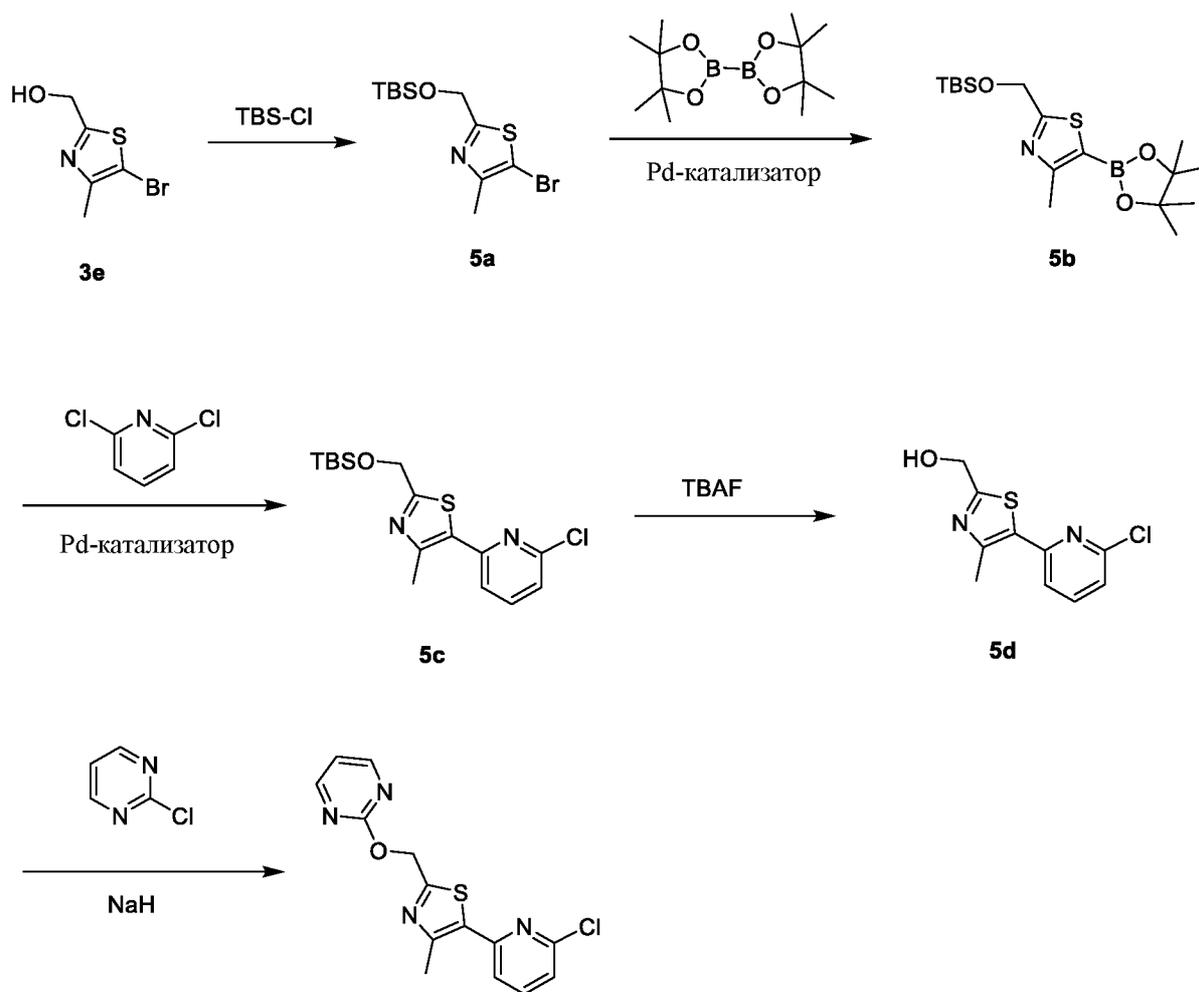
Смесь 2,3,6-трифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола **4b** (0,5 г; 1,64 ммоль; 1 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (120,15 мг; 164,21 мкмоль; 0,1 экв.), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1,31 г; 4,93 ммоль; 3 экв.), 2,4-дибромтиазола (1,20 г; 4,93 ммоль; 3 экв.) в диоксане (8 мл) и H_2O (2 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2 и затем смесь перемешивали при 60°C в течение 0,5 ч в условиях облучения микроволнами (2 бар (200 кПа)). Данные TLC (PE/EtOAc = 5/1) показали завершение реакции. Смесь концентрировали и добавляли воду (200 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 80 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-30% этилацетата в петролейном эфире при скорости 60 мл/мин), получая 4-(4-бромтиазол-2-ил)-2,3,6-трифтор-фенол **4** (0,28 г; 812,67 мкмоль; выход 49,5%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ млн $^{-1}$ 11.72 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H).

Пример S5. Получение 5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазола (5**) (основного промежуточного соединения **E**)**

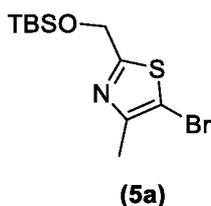


(5)

Схема 5



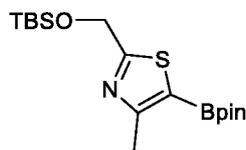
Стадия 1. Синтез 5-бром-2-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилтиазола (5a)



К раствору (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанола **3e** (40 г; 173,01 ммоль; 1 экв.) в безводном DCM (150 мл) добавляли TBSCl (33,90 г; 224,92 ммоль; 27,56 мл; 1,3 экв.) и имидазол (17,67 г; 259,52 ммоль; 1,5 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCM. Остаток разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 40 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-3% этилацетата в петролейном эфире при скорости 60 мл/мин), получая (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метокси-*tert*-бутил-диметилсилан **5a** (57 г; 159,15 ммоль; выход

92,0%; чистота 90%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 4.85 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

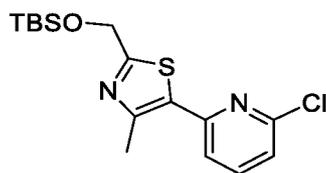
Стадия 2. Синтез 2-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (5b)



(5b)

К раствору (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метокси-*tert*-бутил-диметилсилана **5a** (10 г; 27,92 ммоль; 1 экв.) в безводном THF (200 мл) по каплям при -78°C в атмосфере N_2 добавляли *n*-BuLi (2,5 М раствор; 16,75 мл; 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. К смеси по каплям добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (8,93 г; 69,80 ммоль; 10,13 мл; 2,5 экв.) при -78°C в течение 0,5 ч. По окончании добавления реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) при 0°C , экстрагировали EtOAc (200 мл x 3) и промывали рассолом (500 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный остаток. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 80 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-10% этилацетата в петролейном эфире при скорости 60 мл/мин), получая 2-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол **5b** (6 г; 14,62 ммоль; выход 52,4%; чистота 90%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 4.95 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

Стадия 3. Синтез 2-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-метилтиазола (5c)

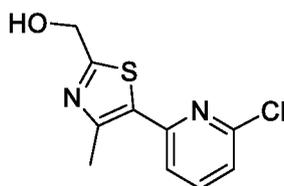


(5c)

К раствору 2,6-дихлорпиридина (2,34 г; 15,84 ммоль; 1,3 экв.) в диоксане (120 мл), H_2O (12 мл) добавляли 2-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол **5b** (5 г; 12,18 ммоль; 1 экв.), Cs_2CO_3 (11,91 г; 36,55 ммоль; 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (534,81 мг; 730,91 мкмоль; 0,06 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-

хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 20 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-10% этилацетата в петролейном эфире при скорости 35 мл/мин), получая 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-метилтиазол **5c** (1,9 г; 4,82 ммоль; выход 39,5%; чистота 90%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 7.68 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7.21 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

Стадия 4. Синтез [5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метанола (**5d**)



(**5d**)

К раствору 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-метилтиазола **5c** (1,9 г; 4,82 ммоль; 1 экв.) в THF (15 мл) добавляли TBAF (1 М раствор; 5,78 мл; 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Данные TLC (EtOAc) показали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 12 г, SepaFlash®; элюент: 100%-ный этилацетат при скорости 30 мл/мин), получая [5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метанол **5d** (1 г; 3,74 ммоль; выход 77,6%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 7.70 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7.23 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4.93 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез 5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазола (**5**)

К раствору [5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метанола **5d** (1 г; 3,74 ммоль; 1 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли NaH (164,50 мг; 4,11 ммоль; чистота 60%; 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем к смеси добавляли 2-хлорпиримидин (1,28 г; 11,22 ммоль; 3 экв.) при 0°C. По окончании добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 45 мин. Данные TLC (петролейный эфир/EtOAc = 1:1) показали образование одного основного нового пятна. Добавляли воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили с использованием безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 12 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-70% EtOAc/PE при скорости 30 мл/мин), получая 5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазол **5** (700 мг; 1,98 ммоль; выход 52,9%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 8.58 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 7.68 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7.22 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7.02 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 5.71 (s,

2H), 2.71 (s, 3H).

Пример S6. Получение 2-[[5-(4-бромтиазол-2-ил)-4,7-дифтор-бензотриазол-2-ил]метокси]этил-триметил-силана (6) (основного промежуточного соединения F)

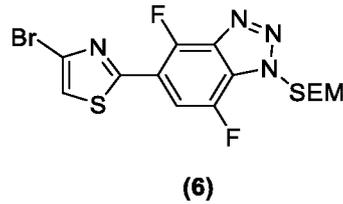
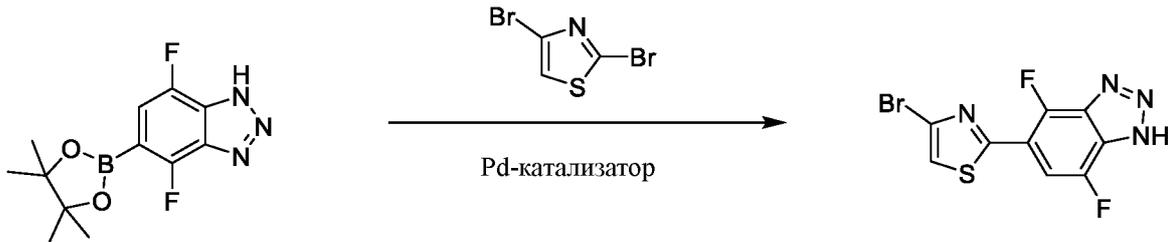
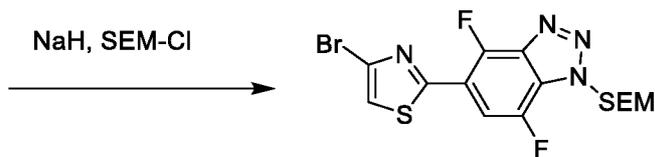


Схема 6

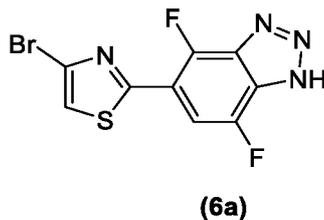


Основное промежуточное соединение В (2)



Основное промежуточное соединение F (6)

Стадия 1. Синтез 4-бром-2-(4,7-дифтор-1H-бензотриазол-5-ил)тиазола (6a)



Смесь 4,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензотриазола (**основного промежуточного соединения В (2)**); 8 г; 28,46 ммоль; 1 экв.), 2,4-дибромтиазола (13,83 г; 56,93 ммоль; 2 экв.), Na₂CO₃ (9,05 г; 85,39 ммоль; 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (2,32 г; 2,85 ммоль; 0,1 экв.) в диоксане (100 мл) и H₂O (25 мл) трижды дегазировали и продували N₂. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. По данным LCMS было обнаружено 22% желаемого соединения. Добавляли ледяную воду (300 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl (примерно 180 мл) до pH 5, экстрагировали EtOAc (500 мл x 2), промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт. Затем очищали обращенно-фазовой HPLC (условия: 0,1% муравьиной кислоты (FA)), получая 4-бром-2-(4,7-дифтор-1H-бензотриазол-5-ил)тиазол **6a** (1,3 г; 4,10 ммоль; выход 14,40%) в виде

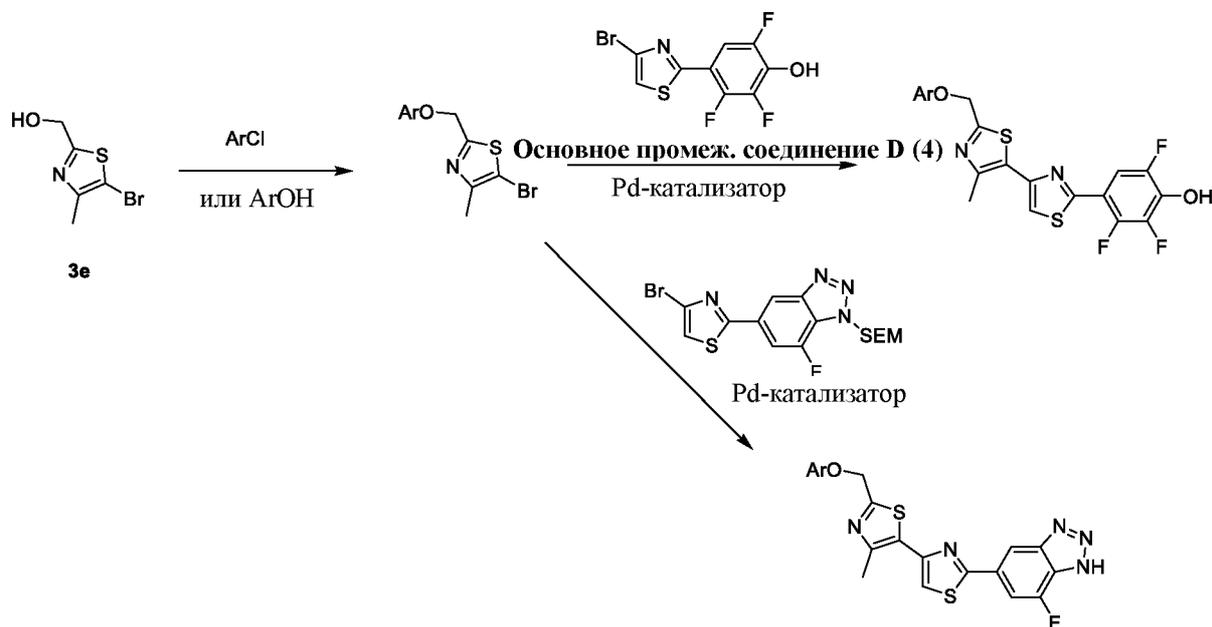
твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 8.13$ (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H).

Стадия 2. Синтез 2-[[5-(4-бромтиазол-2-ил)-4,7-дифтор-бензотриазол-2-ил]метокси]этил-триметил-силана (6)

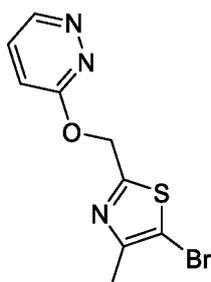
К суспензии NaH (416,22 мг; 10,41 ммоль; чистота 60%; 3 экв.) в THF (7 мл) добавляли а раствор 4-бром-2-(4,7-дифтор-1H-бензотриазол-5-ил)тиазола **6a** (1,1 г; 3,47 ммоль; 1 экв.) в THF (7 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли SEM-Cl (751,82 мг; 4,51 ммоль; 798,11 мкл; 1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере N_2 в течение 30 мин. Данные TLC показали расходование исходных веществ и образование нескольких новых пятен. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: 0-10% этилацетата в петролейном эфире), получая 2-[[5-(4-бромтиазол-2-ил)-4,7-дифтор-бензотриазол-2-ил]метокси]этил-триметилсилан **6** (550 мг; 1,23 ммоль; выход 35,44%) в виде твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 8.06$ (dd, $J = 4,6$; 10,6 Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Пример S7. Получение 5-[2-(7-фтор-1H-бензотриазол-5-ил)тиазол-4-ил]-4-метил-2-(пиридазин-3-илоксиметил)тиазола (7)

Общая схема для соединений 7, 10 и 11



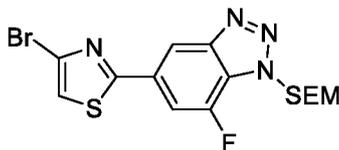
Стадия 1. Синтез 5-бром-4-метил-2-(пиридазин-3-илоксиметил)тиазола (7a)



(7a)

К смеси (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанола **3e** (0,6 г; 2,60 ммоль; 1 экв.) в THF (15 мл) добавляли NaH (311,39 мг; 7,79 ммоль; чистота 60%; 3 экв.) и 3 раза продували N₂, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли 3-хлорпиридазин (356,68 мг; 3,11 ммоль; 1,2 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 20 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-70% этилацетата в петролейном эфире при скорости 40 мл/мин), получая 5-бром-4-метил-2-(пиридазин-3-илоксиметил)тиазол **7a** (110 мг; 345,97 мкмоль; выход 13,3%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ мн⁻¹ 8.97 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7.71 (dd, *J* = 4,4; 9,0 Гц, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1,4; 8,8 Гц, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 2-[[5-(4-бромтиазол-2-ил)-7-фтор-бензотриазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силана (7b)



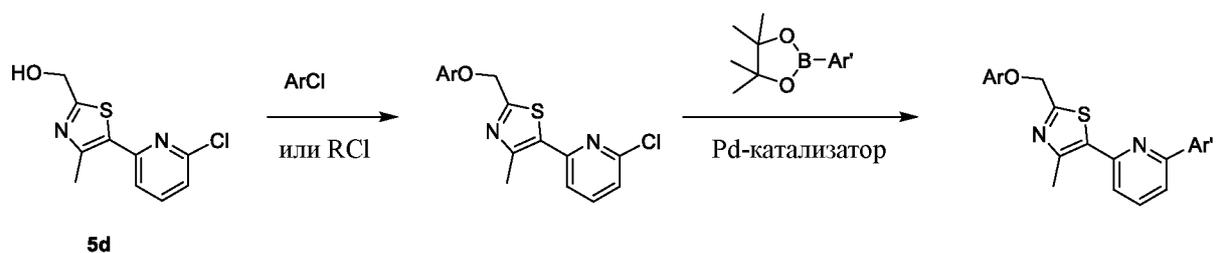
(7b)

Смесь 2-[[7-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензотриазол-1-ил]метокси]этил-триметилсилана (**основного промежуточного соединения А (1)**); 0,6 г; 1,22 ммоль; 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (89,29 мг; 122,03 мкмоль; 0,1 экв.), K₃PO₄·3H₂O (974,96 мг; 3,66 ммоль; 3 экв.), 2,4-дибромтиазола (741,11 мг; 3,05 ммоль; 2,5 экв.) в диоксане (8 мл) и H₂O (2 мл) 3 раза дегазировали и продували N₂ и затем смесь перемешивали при 60°C в течение 0,5 ч в условиях облучения микроволнами (1 бар (100 кПа)). Смесь концентрировали и затем добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 24 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-30% этилацетата в петролейном эфире при скорости 40 мл/мин), получая 2-[[5-(4-бромтиазол-2-ил)-7-фтор-бензотриазол-1-ил]метокси]этил-триметилсилан **7b** (0,51 г; 1,07 ммоль; выход 87,6%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H

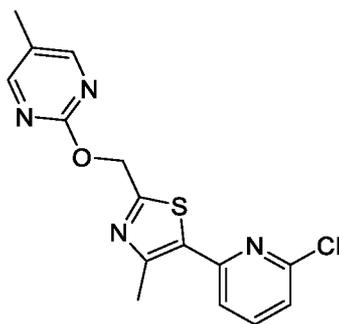
аммония, об./об.)-ACN); В%: 25%-45%, 10 мин), получая 5-[2-(7-фтор-1*H*-бензотриазол-5-ил)тиазол-4-ил]-4-метил-2-(пиридазин-3-илоксиметил)тиазол **7** (31,4 мг; 72,37 мкмоль; выход 89,4%; чистота 98,06%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ млн⁻¹ 8.99 (dd, *J* = 1,4; 4,4 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 7.72 (dd, *J* = 4,8; 8,8 Гц, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1,4; 8,8 Гц, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.67 (s, 3H); HPLC (чистота 98,06%); ES-MS *m/z* 448,0 [M+23]⁺.

Пример S8. Получение 5-[6-(4,7-дифтор-3*H*-бензотриазол-5-ил)-2-пиридил]-4-метил-2-[(5-метил-пиримидин-2-ил)оксиметил]тиазола (8**)**

Общая схема для соединений **8**, **9**, **12**, **14** и **15**



Стадия 1. Синтез 5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-2-[(5-метилпиримидин-2-ил)оксиметил]тиазола (8a**)**



(8a)

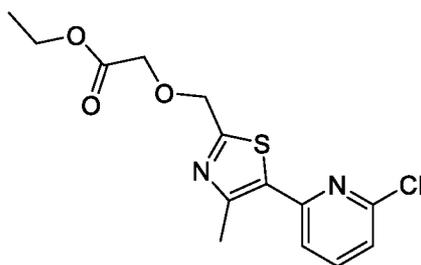
К раствору [5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метанола **5d** (1 г; 4,15 ммоль; 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли NaH (332,32 мг; 8,31 ммоль; чистота 60%; 2 экв.) при 0°C, перемешивали в течение 0,5 ч и добавляли 2-хлор-5-метил-пиримидин (1,34 г; 10,39 ммоль; 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. По данным LCMS был обнаружен желаемый MS-спектр. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x3). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH, от 0/1 до 10/1), получая 5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-2-[(5-метилпиримидин-2-ил)оксиметил]тиазол **8a** (0,8 г; 2,40 ммоль; выход 57,86%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 8.31 (s, 2H), 7.60 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7.36 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7.13 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 5-[6-(4,7-дифтор-3*H*-бензотриазол-5-ил)-2-пиридил]-4-метил-2-[(5-метил-пиримидин-2-ил)оксиметил]тиазола (8**)**

Смесь 5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-2-[(5-метилпиримидин-2-ил)оксиметил]тиазола **8a** (0,5 г; 1,50 ммоль; 1 экв.), 4,7-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензотриазола (**2**, основного промежуточного соединения **B**; 760,08 мг; 2,70 ммоль; 1,8 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (109,93 мг; 150,24 мкмоль; 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (1,22 г; 3,76 ммоль; 2,5 экв.) в диоксане (6 мл) и H₂O (2 мл) 3 раза дегазировали и продували N₂ и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. По данным LCMS был обнаружен желаемый MS-спектр. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 40 г, SepaFlash®; элюент: эфирный градиент 0-15% DCM в MeOH при скорости 70 мл/мин). Отобранную фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали путем растирания с MeOH (10 мл). Затем осадок на фильтре собирали и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 20 г, SepaFlash®; элюент: эфирный градиент 0-15% DCM в EA при скорости 50 мл/мин). Отобранную фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая 5-[6-(4,7-дифтор-3H-бензотриазол-5-ил)-2-пиридил]-4-метил-2-[(5-метилпиримидин-2-ил)оксиметил]тиазол **8** (250 мг; 553,77 мкмоль; выход 36,86%; чистота 98,20%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.51 (s, 2H), 8.12-8.04 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 1,5; 7,8 Гц, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); HPLC (чистота 98,20%); ES-MS m/z 452,2 [M+H]⁺.

Пример S9. Получение 1-[[5-[6-(4,7-дифтор-3H-бензотриазол-5-ил)-2-пиридил]-4-метил-тиазол-2-ил]метокси]-2-метил-пропан-2-ола (9)

Стадия 1. Синтез этил-2-[[5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метокси]ацетата (9a)

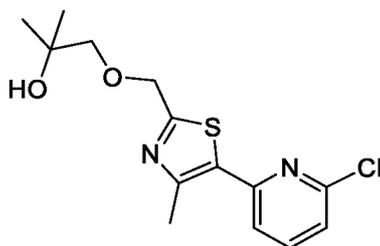


(9a)

Смесь [5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метанола (из примера **S5**, промежуточного соединения **5d**; 1 г; 4,15 ммоль; 1 экв.) в DMF (6 мл) охлаждали до 0°C, добавляли NaN (332,35 мг; 8,31 ммоль; чистота 60%; 2 экв.) порциями в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин в атмосфере N₂. Затем к смеси по каплям добавляли раствор этил-2-бромацетата (901,92 мг; 5,40 ммоль; 597,30 мкл; 1,3 экв.). Смесь целиком перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Затем смесь целиком перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. По данным LCMS было показано полное расходование исходных веществ и был

обнаружен один основной пик с желаемым MS-спектром. Данные TLC (PE:EA = 1:1) показали полное расходование исходных веществ и образование одного нового пятна. Реакционную смесь гасили, добавляя раствор NH_4Cl (15 мл) при 0°C , и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: градиент 0-35% этилацетата в петролейном эфире), получая этил-2-[[5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метокси]ацетат **9a** (600 мг; 1,84 ммоль; выход 44,19%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 7.70$ (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-[[5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метокси]-2-метилпропан-2-ола (9b)



(9b)

К раствору этил-2-[[5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метокси]ацетата **9a** (600 мг; 1,84 ммоль; 1 экв.) в THF (10 мл) при 0°C по каплям добавляли MeMgBr (3 М раствор; 1,84 мл; 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Данные TLC (PE:EA = 0:1) показали полное расходование исходных веществ и образование одного нового пятна. По данным LCMS было показано полное расходование исходных веществ и был обнаружен один основной пик с желаемым MS-спектром. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный раствор NH_4Cl (5 мл) при 0°C , затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: градиент 10-40% этилацетата в петролейном эфире), получая 1-[[5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метокси]-2-метилпропан-2-ол **9b** (350 мг; 1,12 ммоль; выход 60,94%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 7.72$ (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.79-2.67 (m, 3H), 1.27 (s, 6H).

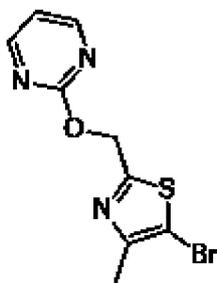
Стадия 3. Синтез 1-[[5-[6-(4,7-дифтор-3H-бензотриазол-5-ил)-2-пиридил]-4-метилтиазол-2-ил]метокси]-2-метилпропан-2-ола (9)

Смесь 1-[[5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-тиазол-2-ил]метокси]-2-метилпропан-2-ола **9b** (87 мг; 278,12 мкмоль; 1 экв.), 4,7-дифтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензотриазола (**2**, основного промежуточного соединения **B**; 156,34 мг; 556,24 мкмоль; 2 экв.), Cs_2CO_3 (271,85 мг; 834,36 мкмоль; 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (113,56 мг; 139,06 мкмоль; 0,5 экв.)

в диоксане (1 мл)/H₂O (0,2 мл) 3 раза дегазировали и продували N₂ и затем смесь перемешивали при 105°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. По данным LCMS было показано полное расходование исходных веществ и было обнаружено желаемое соединение. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и очищали препаративной HPLC (щелочные условия: колонка Xbridge C18, 150*50 мм, 10 мкм, от Waters; подвижная фаза: (вода (с 0,05% гидроксида аммония, об./об.)-ACN); В%: 5%-35%, 11 мин). Затем повторно очищали препаративной TLC (SiO₂, этилацетат:MeOH = 4:1), получая 1-[[5-[6-(4,7-дифтор-3H-бензотриазол-5-ил)-2-пиридил]-4-метил-тиазол-2-ил]метокси]-2-метил-пропан-2-ол **9** (35 мг; 77,79 мкмоль; выход 6,99%; чистота 95,9%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.10-8.03 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 1,4; 7,9 Гц, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.36 (br s, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.13 (s, 6H); HPLC (чистота 95,91%); ES-MS m/z 432,4 [M+H]⁺.

Пример S10. Получение 2,3,6-трифтор-4-[4-[4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазол-5-ил]тиазол-2-ил]фенола (10)

Стадия 1. Синтез 5-бром-4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазола (10a)



К смеси (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанола **3e** (500 мг; 2,40 ммоль; 1 экв.) в THF (12,5 мл) добавляли NaN (144,00 мг; 3,60 ммоль; чистота 60%; 1,5 экв.) при 0°C, 3 раза продували N₂ и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли 2-хлорпиримидин (329,86 мг; 2,88 ммоль; 1,2 экв.), смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Данные TLC (PE/EtOAc = 2:1) показали образование нового пятна, а по данным LCMS был обнаружен желаемый MS-спектр. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (30 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, PE/EtOAc = 4:1), получая 5-бром-4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазол **10a** (534 мг; 1,87 ммоль; выход 77,76%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.58 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 7.03 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

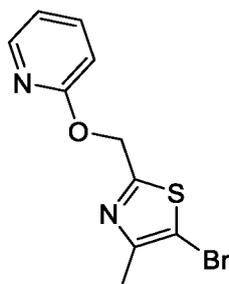
Стадия 2. Синтез 2,3,6-трифтор-4-[4-[4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазол-5-ил]тиазол-2-ил]фенола (10)

Смесь бис(1-адамантил)-бутил-фосфана (62,44 мг; 174,14 моль; 0,2 экв.) и Pd(OAc)₂ (19,55 мг; 87,07 мкмоль; 0,1 экв.) в безводном толуоле (30 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Указанный выше раствор добавляли к смеси 4-(4-бромтиазол-2-ил)-2,3,6-трифторфенола (**4**, основного промежуточного соединения **D**; 300 мг; 870,71 мкмоль; 1 экв.), 4,4,5,5-

тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (884,43 мг; 3,48 ммоль; 4 экв.), CsF (396,78 мг; 2,61 ммоль; 96,31 мкл; 3 экв.), 5-бром-4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазола **10a** (332,20 мг; 1,04 ммоль; 1,2 экв.) в безводном MeOH (100 мл) и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали и затем добавляли воду (200 мл). Смесь экстрагировали DCM (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Boston Prime C18, 150*30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: (вода (с 0,2% FA)-ACN); В%: 46%-69%, 10 мин), получая 2,3,6-трифтор-4-[4-[4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазол-5-ил]тиазол-2-ил]фенол **10** (49 мг; 110,03 мкмоль; выход 12,6%; чистота 98%) из этой партии в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ млн⁻¹ 8.70 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.25 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); HPLC (чистота 100,00%); ES-MS *m/z* 437,1 [M+H]⁺.

Пример S11. Получение 2,3,6-трифтор-4-[4-[4-метил-2-(2-пиридилоксиметил)тиазол-5-ил]тиазол-2-ил]фенола (11)

Стадия 1. Синтез 5-бром-4-метил-2-(2-пиридилоксиметил)тиазола (11a)



(11a)

К раствору (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанола **3e** (0,4 г; 1,73 ммоль; 1 экв.) и пиримидин-2-ола (329,07 мг; 3,46 ммоль; 2 экв.) в THF (4 мл) добавляли DEAD (602,64 мг; 3,46 ммоль; 629,06 мл; 2 экв.) и PPh₃ (907,60 мг; 3,46 ммоль; 2 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 20 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-35% этилацетата в петролейном эфире при скорости 35 мл/мин), получая 5-бром-4-метил-2-(2-пиридилоксиметил)тиазол **11a** (130 мг; 410,30 мкмоль; выход 23,7%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 8.22-8.14 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

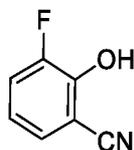
Стадия 2. Синтез 2,3,6-трифтор-4-[4-[4-метил-2-(2-пиридилоксиметил)тиазол-5-ил]тиазол-2-ил]фенола (11)

Смесь бис(1-адамантил)-бутил-фосфана (31,22 мг; 87,07 моль; 0,2 экв.) и диацетоксипалладия (19,55 мг; 87,07 мкмоль; 0,2 экв.) в толуоле (6 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂, смесь добавляли к смеси 5-бром-4-метил-2-(2-

пиридилосиметил)тиазола **11a** (169,88 мг; 565,96 моль; 1,3 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (442,21 мг; 1,74 ммоль; 4 экв.), CsF (198,39 мг; 1,31 ммоль; 48,15 мкл; 3 экв.), 4-(4-бромтиазол-2-ил)-2,3,6-трифтор-фенола (**4, основного промежуточного соединения D**; 150 мг; 435,36 моль; 1 экв.) в MeOH (4 мл), смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в условиях облучения микроволнами (2 бар (200 кПа)). Смесь концентрировали и затем добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали DCM (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 150*30 мм, 7 мкм; подвижная фаза: (вода (с 0,05% гидроксида аммония, об./об.)-ACN); В%: 14%-54%, 11 мин), получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Gemini-NX, 150*30 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: (вода (с 0,05% гидроксида аммония, об./об.)-ACN); В%: 12%-52%, 10 мин), получая 2,3,6-трифтор-4-[4-[4-метил-2-(2-пиридилосиметил)тиазол-5-ил]тиазол-2-ил]фенол **11** (27,6 мг; 63,01 мкмоль; выход 14,5%; чистота 99,41%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ млн⁻¹ 11.67 (br s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1,6; 4,8 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83-7.67 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 5,6; 6,8 Гц, 1H), 6.98 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); HPLC (чистота: 99,41%); ES-MS *m/z* 341,0 [M+H]⁺.

Пример S12. Получение 3-фтор-2-гидрокси-5-[6-[4-метил-2-(пиридин-2-илоксиметил)тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензонитрила (12)

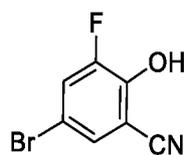
Стадия 1. Синтез 3-фтор-2-гидрокси-бензонитрила (12a)



(12a)

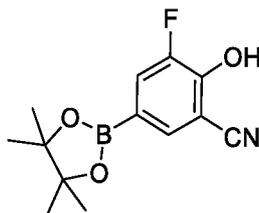
К раствору 2,3-дифторбензонитрила (500 мг; 3,59 ммоль; 400,00 мкл; 1 экв.) в DMF (15 мл) добавляли 2-метилсульфонилэтанол (446,29 мг; 3,59 ммоль; 1 экв.) и NaN (287,53 мг; 7,19 ммоль; чистота 60%; 2 экв.) малыми порциями при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и промывали этилацетатом (30 мл x 3), pH водной фазы подводили до 2, используя 1 н. раствор HCl, и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 3-фтор-2-гидрокси-бензонитрил **12a** (350 мг; 2,30 ммоль; выход 63,9%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ млн⁻¹ 11.45 (br s, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.94 (dt, *J* = 4,8; 8,0 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез 5-бром-3-фтор-2-гидрокси-бензонитрила (12b)

**(12b)**

К раствору 3-фтор-2-гидрокси-бензонитрила **12a** (350 мг; 2,30 ммоль; 1 экв.) в CH_3CN (5 мл) добавляли NBS (449,78 мг; 2,53 ммоль; 1,1 экв.) в виде одной порции при 20°C . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор Na_2CO_3 (20 мл) и промывали этилацетатом (20 мл x 3). Затем pH водной фазы подводили до 2, используя 1 н. раствор HCl , и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, фильтрат концентрировали, получая 5-бром-3-фтор-2-гидрокси-бензонитрил **12b** (300 мг; 1,19 ммоль; выход 52,0%; чистота 86%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 11.87 (br. s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (12c)

**(12c)**

Смесь 5-бром-3-фтор-2-гидрокси-бензонитрила **12b** (250 мг; 995,34 мкмоль; 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (631,88 мг; 2,49 ммоль; 2,5 экв.), KOAc (293,05 мг; 2,99 ммоль; 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (81,28 мг; 99,53 мкмоль; 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2 и затем смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Данные TLC (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) показали завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил **12c** (300 мг; неочищенного) в виде смолообразного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мл $^{-1}$ 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 1.33 (s, 12H).

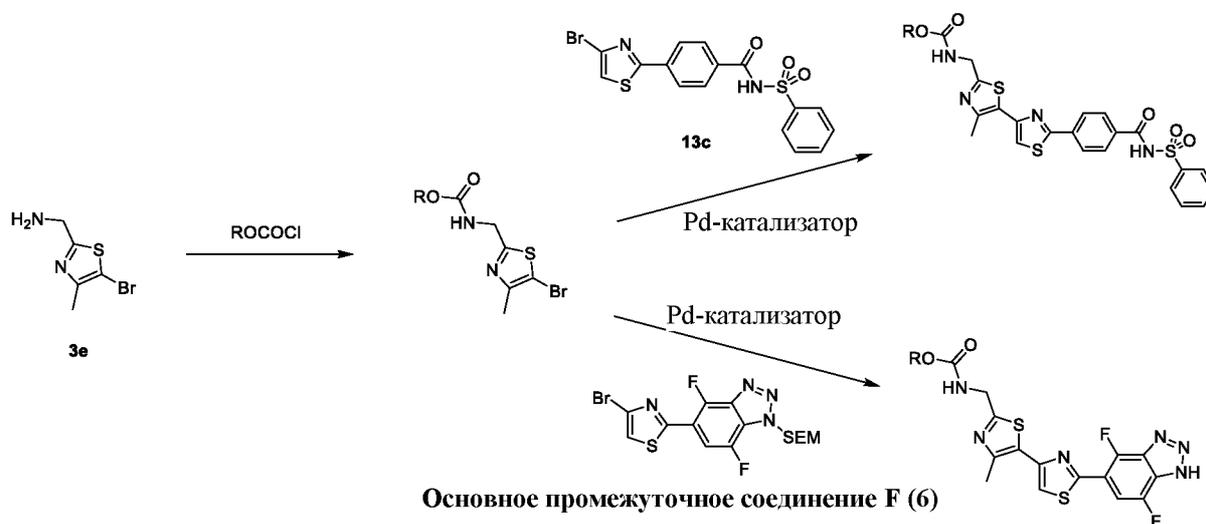
Стадия 4. Синтез 3-фтор-2-гидрокси-5-[6-[4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензонитрила (12)

Смесь 5-(6-хлор-2-пиридил)-4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазола (**5**, основного промежуточного соединения **E**; 250 мг; 705,81 мкмоль; 1 экв.), 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила **12c** (278,52 мг; 1,06 ммоль; 1,5 экв.), Cs_2CO_3 (459,94 мг; 1,41 ммоль; 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (57,64 мг; 70,58 мкмоль; 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (9 мл) и H_2O (3 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2 и затем смесь перемешивали при 85°C в

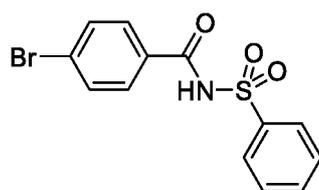
течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой HPLC (условия: H_2O -ACN), получая неочищенный продукт, который очищали препаративной HPLC (колонка: Boston Prime C18, 150*30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: (вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN); В%: 27%-50%, 7 мин), получая 3-фтор-2-гидрокси-5-[6-[4-метил-2-(пиримидин-2-илоксиметил)тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензонитрил **12** (71,8 мг; 166,89 мкмоль; выход 23,6%; чистота 97,49%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8.69 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 7.79 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.23 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 5.64 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); HPLC (чистота: 97,49%); ES-MS m/z 420,2 $[M+H]^+$.

Пример S13. Получение метил((4'-метил-2-(4-((фенилсульфонил)карбамоил)фенил)-[4,5'-битиазол]-2'-ил)метил)карбамата (13**)**

Общая схема для соединений **13 и **16****



Стадия 1. Синтез 4-бром-N-(фенилсульфонил)бензамида (13a**)**

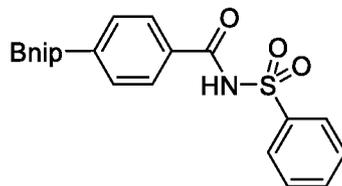


(13a)

К раствору 4-бромбензоилхлорида (3 г; 13,67 ммоль; 1 экв.) и бензолсульфонамида (2,36 г; 15,04 ммоль; 1,1 экв.) в DCM (30 мл) добавляли DIEA (5,30 г; 41,01 ммоль; 7,14 мл; 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. По данным TLC (PE/EtOAc = 1/1) было показано полное расходование исходных веществ и образование одного основного нового пятна, соответствующего соединению с большей полярностью. К смеси добавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл x 3) и рассолом (100 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 40 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире при скорости 40 мл/мин), получая *N*-

(бензолсульфонил)-4-бром-бензамид **13a** (4,5 г; 11,91 мкмоль; выход 87,1%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ мл $^{-1}$ 7.86-7.80 (dd, $J = 8$; 12 Гц, 4H), 7.53 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7.40-7.47 (d, $J = 5,6$ Гц, 3H).

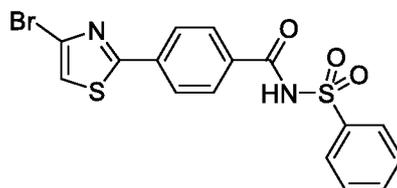
Стадия 2. Синтез *N*-(фенилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (13b)



(13b)

Смесь *N*-(бензолсульфонил)-4-бром-бензамида **13a** (5,2 г; 13,76 ммоль; 1 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (6,99 г; 27,51 ммоль; 2 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (1,01 г; 1,38 ммоль; 0,1 экв.), KOAc (2,70 г; 27,51 ммоль; 2 экв.) в диоксане (100 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2 и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . По данным TLC ($\text{PE/EtOAc} = 1/1$) было показано полное расхождение исходных веществ и образование одного основного нового пятна, соответствующего соединению с меньшей полярностью. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO^\circledR ; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 40 г, $\text{SepaFlash}^\circledR$; элюент: градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире при скорости 40 мл/мин), получая *N*-(бензолсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид **13b** (5,9 г; 13,71 ммоль; выход 99,7%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мл $^{-1}$ 8.17 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

Стадия 3. Синтез 4-(4-бромтиазол-2-ил)-*N*-(фенилсульфонил)бензамида (13c)



(13c)

Смесь *N*-(бензолсульфонил)-4-бром-бензамида **13b** (500 мг; 1,32 мкмоль; 1 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (671,81 мг; 2,65 мкмоль; 2 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (96,79 мг; 132,28 мкмоль; 0,1 экв.), KOAc (259,64 мг; 2,65 мкмоль; 2 экв.) в диоксане (10 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2 и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . По данным TLC ($\text{PE/EtOAc} = 1/1$) было показано, что исходные вещества оставались и образовывалось одно основное новое пятно, соответствующее соединению с меньшей

полярностью. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 12 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире при скорости 25 мл/мин), получая *N*-(бензолсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид **13c** (510 мг; 1,19 мкмоль; выход 89,6%; чистота 90%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ мн⁻¹ = 8.05-7.92 (m, 5H), 7.88-7.47 (m, 5H).

Стадия 4. Синтез метил((4'-метил-2-(4-((фенилсульфонил)карбамоил)фенил)-[4,5'-бтиазол]-2'-ил)метил)карбамата (13)

Раствор бис(1-адамантил)-бутилфосфана (45,74 мг; 127,57 мкмоль; 0,2 экв.) и диацетоксипалладия (28,64 мг; 127,57 мкмоль; 0,2 экв.) в толуоле (17,5 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Смесь добавляли к раствору *N*-(бензолсульфонил)-4-(4-бромтиазол-2-ил)бензамида **13c** (300 мг; 637,84 мкмоль; 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (647,89 мг; 2,55 ммоль; 4 экв.), метил-*N*-[(5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метил]карбамата **16a** (263,06 мг; 892,98 мкмоль; 1,4 экв.) и CsF (290,67 мг; 1,91 ммоль; 70,55 мкл; 3 экв.) в MeOH (30 мл) при 50°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и затем добавляли DMSO (4 мл). Смесь фильтровали и фильтрат очищали препаративной HPLC (препаративная колонка: YMC-Triart C18, 150*40 мм, 7 мкм; подвижная фаза: (вода(с 0,225% FA)-ACN); В%: 45%-75%, 8 мин), получая метил-*N*-[[5-[2-[4-(бензолсульфонилкарбамоил)фенил]тиазол-4-ил]-4-метил-тиазол-2-ил]метил]карбамат **13** (31,7 мг; 59,04 мкмоль; выход 9,3%; чистота 98,45%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ мн⁻¹ 8.07 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 8.05-7.97 (m, 5H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); HPLC (чистота 98,45%); ES-MS *m/z* 529,1 [M+H]⁺.

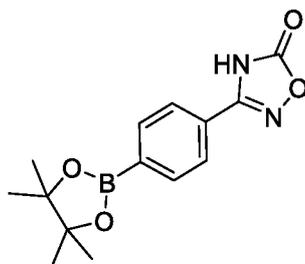
Пример S14. Получение 5-(6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)тиазола (14)

В пробирку емкостью 2,0 мл для микроволновой обработки добавляли 5-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)тиазол (**5, основное промежуточное соединение E**; 80 мг; 250,96 мкмоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (67,66 мг; 276,05 мкмоль), карбонат калия (34,68 мг; 250,96 мкмоль), воду (0,5 мл) и диоксан (1,5 мл). В конце добавляли PdCl₂(dppf) (18,36 мг; 25,10 мкмоль), флакон герметично закрывали и нагревали до 80°C с перемешиванием. По прошествии 26 ч смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем разбавляли водой и экстрагировали EtAc. Далее экстракты один раз промывали водой, затем рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (ISCO®, наполнение в сухом виде; колонка с диоксидом кремния, 4 г; градиент: от 60% EtAc в гептане до 100%-ного EtAc; время хроматографирования 18 мин). Фракции, содержащие продукт, затем концентрировали в вакууме, получая 5-(6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-2-((пиримидин-2-

илокси)метил)тиазол **14** (10 мг; 24,91 мкмоль; выход 9,9%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 15.88 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4,7$ Гц, 3H), 8.41-7.94 (m, 4H), 7.73 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7.24 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.73 (s, 3H). ES-MS m/z 402,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример S15. Получение 3-(4-(6-(4-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (15)

Стадия 1. Синтез 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (15a)



(15a)

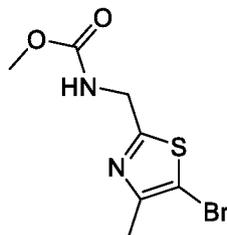
В пробирку для микроволновой обработки емкостью 5 мл помещали бис(пинаколато)дибор (702,33 мг; 2,74 ммоль), 3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (330 мг; 1,37 ммоль), ацетат калия (537,44 мг; 5,48 ммоль) и DMSO (5 мл). После продувания смеси азотом в течение 5 мин, добавляли PdCl₂(dppf) (75,13 мг; 102,68 мкмоль) при 20°C. Через 20 ч выдерживания при 80°C смесь выливали в воду (30 мл), перемешивали в течение 30 мин, фильтровали и сушили, получая 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он **15a** (540 мг; 1,87 ммоль; выход 136,9%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ES-MS m/z 289,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез 3-(4-(6-(4-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (15)

В пробирку для микроволновой обработки емкостью 5 мл помещали 5-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)тиазол (**5, основное промежуточное соединение E**; 30 мг; 94,11 мкмоль), 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он **15a** (54,23 мг; 188,22 мкмоль), карбонат цезия (76,66 мг; 235,27 мкмоль), воду (0,6 мл) и 1,4-диоксан (3 мл). После барботирования газообразным азотом в течение 5 мин, добавляли ПалладийТетраakis (10,88 мг; 9,41 мкмоль) при 20°C. Через 15 ч выдерживания при 90°C смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (10 мл) и подкисляли 10%-ным раствором лимонной кислоты. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали на ротонном вакуумном испарителе, получая остаток, который очищали с применением HPLC, получая после лиофилизации 3-(4-(6-(4-метил-2-((пиримидин-2-илокси)метил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он **15** (9,2 мг; 20,70 мкмоль; выход 22,0%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 8.32 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 8.06 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 7.98 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7.77 (dd, $J = 5,8; 2,8$ Гц, 1H), 7.26 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.56 (s, 1H). ES-MS m/z 445,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример S16. Получение метил-N-[[5-[2-(4,7-дифтор-1H-бензотриазол-5-ил)тиазол-4-ил]-4-метил-тиазол-2-ил]метил]карбамата (16)

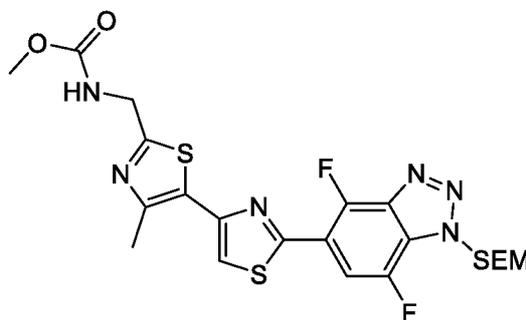
Стадия 1. Синтез метил-N-[(5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метил]карбамата (16a)



(16a)

К раствору (5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метанамина (**3**, **основного промежуточного соединения С**; 1 г; 4,83 ммоль; 1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли TEA (2,44 г; 24,14 ммоль; 3,36 мл; 5 экв.) и метилхлорформиат (1,37 г; 14,49 ммоль; 1,12 мл; 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Данные LCMS показали, что было обнаружено соединение с желаемой молекулярной массой. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 20 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-70% этилацетата в петролейном эфире при скорости 20 мл/мин). Отобранную фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая метил-N-[(5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метил]карбамат **16a** (440 мг; 1,66 ммоль; выход 34,37%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) 7.26 (s, 1H), 5.46-5.22 (m, 1H), 4.55 (br d, J = 6,0 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез метил-N-[[5-[2-[4,7-дифтор-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензотриазол-5-ил]тиазол-4-ил]-4-метил-тиазол-2-ил]метил]карбамата (16b)



(16b)

Смесь Pd(OAc)₂ (19,07 мг; 84,94 мкмоль; 0,1 экв.) и бис(1-адамантил)-бутил-фосфана (60,91 мг; 169,88 мкмоль; 0,2 экв.) в толуоле (8 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Указанную выше смесь добавляли к смеси 2-[[5-(4-бромтиазол-2-ил)-4,7-дифтор-бензотриазол-

1-ил]метокси]этил-триметил-силана (**6**, **основного промежуточного соединения F**; 380 мг; 849,40 мкмоль; 1 экв.), метил-N-[(5-бром-4-метил-тиазол-2-ил)метил]карбамата **16a** (270,24 мг; 1,02 ммоль; 1,2 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (862,79 мг; 3,40 ммоль; 4 экв.) и CsF (387,07 мг; 2,55 ммоль; 93,95 мкл; 3 экв.) в MeOH (32 мл). Смесь переносили в пробирку для микроволнового реактора. Герметично закрытую пробирку нагревали при 80°C в течение 1 ч в условиях облучения микроволнами в атмосфере N₂. Данные TLC показали образование одного нового пятна. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, 20 г, SepaFlash®; элюент: градиент 0-100% PE/EA при скорости 75 мл/мин), получая метил-N-[[5-[2-[4,7-дифтор-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензотриазол-5-ил]тиазол-4-ил]-4-метил-тиазол-2-ил]метил]карбамат **16b** (110 мг; 199,03 мкмоль; выход 23,43%) в виде твердого вещества.

Стадия 3. Синтез метил-N-[[5-[2-(4,7-дифтор-1H-бензотриазол-5-ил)тиазол-4-ил]-4-метил-тиазол-2-ил]метил]карбамата (**16**)

К раствору метил-N-[[5-[2-[4,7-дифтор-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензотриазол-5-ил]тиазол-4-ил]-4-метил-тиазол-2-ил]метил]карбамата **16b** (100 мг; 180,93 мкмоль; 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TFA (3,08 г; 27,01 ммоль; 2,00 мл; 149,29 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Данные LCMS показали, что был обнаружен желаемый MS-спектр. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и очищали препаративной HPLC (колонка: Welch Xtimate C18, 150*30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: (вода (с 0,05% гидроксида аммония, об./об.)-ACN]; B%: 10%-40%, 11,5 мин) и дополнительно очищали препаративной HPLC (колонка: Welch Xtimate C18, 150*30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: (вода (с 0,05% гидроксида аммония, об./об.)-ACN]; B%: 10%-40%, 11,5 мин), получая метил-N-[[5-[2-(4,7-дифтор-1H-бензотриазол-5-ил)тиазол-4-ил]-4-метил-тиазол-2-ил]метил]карбамат **16** (26 мг; 61,55 мкмоль; выход 34,02%; чистота 99,67%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.16-8.04 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 4,4; 10,5 Гц, 1H), 4.44 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), HPLC (чистота 99,67%); ES-MS m/z 423,0 [M+H]⁺.

Пример S17. Соединения **17-212** получали в соответствии с методиками, описанными в примерах S7-S16, используя подходящие реагенты и модификации, которые будут известны специалисту в данной области техники.

Соединения, описанные в данной заявке, могут быть получены согласно способам и примерам, описанным в данной заявке, и их характеристики определяли, используя стандартные методы, известные в данной области техники, такие как ¹H ЯМР и масс-спектрометрия.

Биологические примеры

Пример В1. Анализ BPGM-синтазы

Материалы

В этом анализе использовали приведенные ниже материалы: деионизованную воду; бисфосфоглицератмутазу (BPGM; в стандартном буфере: 50 mM трис, 0,01% твина 20, pH 7,4);

реакционный буфер для BPGM (50 мМ трис, 0,01% твина 20, 3,23 мМ KH_2PO_4 , pH 7,4); дитиотреит (DTT; концентрированный раствор: 100 мМ в стандартном буфере); 384-луночный черный используемый в анализе планшет (Corning, P/N 3575); DMSO; концентрированный раствор BPGM (500 нМ в стандартном буфере для BPGM); глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (GAPDH; концентрированный раствор: 40 ед./мл в 20 мМ трис-НСl буфере с 20% глицерина, 1 мМ EDTA, 1 мМ DTT); глицеральдегид-3-фосфат (GAP; концентрированный раствор: 20 мМ в стандартном буфере для BPGM); концентрированный раствор 3-фосфоглицериновой кислоты (3-PG) (500 мкМ в стандартном буфере для BPGM); никотинамидадениндинуклеотид (NAD; концентрированный раствор: 50 мМ в стандартном буфере для BPGM); конинговую кислоту (1 мМ концентрированный раствор в DMSO); концентрированный раствор резазурина (10 мМ в DMSO); концентрированный раствор диафоразы (40 ед./мл в стандартном буфере для BPGM); DTT-реакционный буфер (1 мМ DTT в реакционном буфере для BPGM); раствор ферментов (5 нМ BPGM; 0,4 ед. GAPDH/мл в DTT-реакционном буфере); раствор GAPDH (0,4 ед. GAPDH/мл в DTT-реакционном буфере); раствор субстрата (2 мМ NAD, 20 мкМ 3PG, 800 мкМ GAP в DTT-реакционном буфере); и раствор резазурина (5 ед. диафоразы/мл, 500 мкМ резазурин в стандартном буфере для BPGM).

Методики

В лунки столбцов 2-22 и 24 используемого в анализе планшета добавляли раствор ферментов (20 мкл). В лунки столбцов 1 и 23 добавляли раствор GAPDH (20 мкл). Готовили отдельный планшет с соединениями в желаемых концентрациях и все лунки нормировали, используя 5% DMSO. Планшет с соединениями инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре (КТ). Далее во все луны с реакционной смесью вносили раствор субстрата (20 мкл) и планшет инкубировали в течение 60 минут при КТ. Добавляли конинговую кислоту (1 мкл) и планшет инкубировали в течение 10 минут при КТ. В течение этого периода времени считывали флуоресценцию NADH в условиях: длина волны возбуждения (ex): 360 нм/излучения (em): 460 нм. Далее во все лунки с реакционной смесью добавляли раствор резазурина (10 мкл) и планшет инкубировали в течение 30 минут при КТ. Затем считывали флуоресценцию от резозурина в условиях ex: 544/em: 590.

Результаты анализа BPGM-синтазы для отобранных типичных соединений показаны в Таблице 3.

Таблица 3. Значения IC_{50} для типичных соединений в анализе hBPGM-синтазы

№ соединения	IC_{50} (нМ) в анализе hBPGM-синтазы
7	92
8	21
9	19
10	159
11	511
12	256

13	169
14	1010
15	138
16	50

Пример В2. Анализ BPGM-фосфатазы

Материалы

В этом анализе использовали приведенные ниже материалы: трис-буфер (50 мМ трис, 0,01% твина 20, рН 7,4); циклогексиламмониевую соль 2,3-BPG (концентрированный 500 мМ раствор в сверхчистой дистиллированной воде); бисфосфоглицератмутаза человека (hBPGM; концентрированный 110 мкМ раствор в стандартном буфере); 3-фосфоглицериновую кислоту (3-PG; концентрированный 100 мМ раствор в сверхчистой дистиллированной воде); 384-луночные полистироловые планшеты (Fisherbrand™, № по каталогу: 12-566-625); реагент BIOMOL GREEN (Enzo Life Sciences, BML-AK111-0250); и 1 мМ концентрированный раствор типичных соединений в DMSO.

Методики

Раствор смеси 3-PG и фермента (конечная концентрация фермента 62,5 нМ, концентрация 3-PG 50 мкМ; 14,5 мкл) добавляли в лунки 384-луночного прозрачного планшета. Затем в планшет добавляли растворы тестируемых соединений и нормировали содержание DMSO по всем лункам планшета. Планшет инкубировали при КТ в течение 15 мин. Далее во все лунки добавляли субстрат 2,3-BPG (5 мкл), планшет герметично закрывали и инкубировали в течение 24 ч при КТ. После инкубирования во все лунки добавляли краситель BIOMOL green (40 мкл), планшет встряхивали для перемешивания и содержимое планшета инкубировали при КТ в течение 20-30 мин. Измерения поглощения проводили при 620 нм.

Результаты

Результаты анализа BPGM-фосфатазы для отобранных типичных соединений показаны в Таблице 4.

Таблица 4. Значения EC₅₀ для типичных соединений в анализе hBPGM-фосфатазы

№ соединения	EC ₅₀ (нМ) в анализе hBPGM-фосфатазы
7	55
8	40
10	310
11	190
13	55
14	570
15	170

Пример В3. Анализ, основанный на использовании человеческих клеток

Материалы

В этом анализе использовали приведенные ниже материалы: DMSO; Немох буфер (30 мМ TES (N-[трис(гидроксиметил)-метил]-2-аминоэтансульфокислота), 135 мМ NaCl, 5 мМ KCl, pH 7,4); инозин (100 мМ раствор в Немох буфере); глюкозу (1 М раствор в воде); эритроциты человека; метанол Optima для LC/MS; воду Optima для LC/MS; и буфер для инкубирования (30 мМ TES, 135 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 50 мМ инозин, 20 мМ глюкоза, pH 7,4).

Методики

Тестируемые соединения загружали в 96-луночный планшет (конечная концентрация DMSO составляла 1%). Цельную кровь (10 мл) ресуспендировали с эквивалентным количеством 2-кратного буфера для инкубирования с получением гематокрита (hct), равного 25%, и 50%-ного раствора плазмы крови. Конечный раствор содержит 10 мМ глюкозу и 25 мМ инозит. Эту суспензию крови (по 100 мкл) добавляли в лунки планшета. Планшет накрывали клейкой фольгой и пластиковой крышкой и инкубировали при 37°C в течение 24 ч. Образцы экстрагировали, используя колонку для твердофазной экстракции (SPE), и метаболиты (2,3-BPG, АТФ) анализировали с применением LC/MS.

Результаты

Результаты анализа с применением клеток для отобранного типичного соединения показаны в Таблице 5.

Таблица 5. Значения EC₅₀ для типичных соединений в анализе с применением hRBC

№ соединения	EC ₅₀ (мкМ) в анализе с применением hRBC
16	22,5

Дополнительные результаты анализов hBPGM-синтазы и hBPGM-фосфатазы, описанных в данной заявке, показаны в Таблице 6.

Таблица 6. Дополнительные результаты анализов

№ соединения	EC ₅₀ (М) в анализе фермента huBPGM:фосфатазы	IC ₅₀ в анализе фермента huBPGM:синтазы
7	5,50E-08	9,20E-08
8	4,00E-08	1,70E-08
9		1,90E-08
10	3,10E-07	1,30E-07
11	1,90E-07	5,10E-07
12		2,60E-07
13	3,20E-08	1,70E-07
15	1,70E-07	1,40E-07
24		2,50E-07
25		4,40E-06

№ соединения	EC₅₀ (M) в анализе фермента huBPGM:фосфатазы	IC₅₀ в анализе фермента huBPGM:синтазы
26		1,10E-07
27		1,50E-06
28		1,60E-06
29		5,70E-06
30		2,00E-07
31		3,50E-08
32		7,60E-08
33		2,50E-07
34		2,50E-07
35		6,00E-07
36		1,30E-06
37		1,30E-05
38		3,60E-08
39		4,10E-08
40		4,40E-08
41		7,50E-08
42		4,10E-06
43		1,40E-08
44		2,50E-08
45		4,80E-08
46		1,30E-07
47		2,50E-08
48		3,10E-08
49		4,70E-08
50		7,40E-08
51		2,80E-07
52		3,90E-07
53		8,90E-07
54		9,10E-08
55		2,20E-07
56		2,60E-07
57		2,90E-07
58		1,90E-06
59		2,00E-08

№ соединения	EC ₅₀ (M) в анализе фермента huBPGM:фосфатазы	IC ₅₀ в анализе фермента huBPGM:синтазы
60		5,50E-08
61		2,20E-07
62		3,50E-07
63		1,40E-06
64		4,30E-08
65		2,80E-07
66		1,60E-08
67		5,00E-08
68		2,00E-07
69		7,90E-08
70		2,00E-07
71		3,00E-07
72		5,10E-07
73		>2,5E-05
74		2,90E-07
75		4,40E-07
76		1,10E-06
77		1,30E-06
78		1,50E-06
79		2,40E-06
80		2,80E-06
81		3,00E-06
82		3,60E-06
83		>2,5E-05
84		>2,5E-05
85		2,10E-08
86		1,40E-07
87		3,80E-07
88		2,40E-08
89		2,80E-07
90		3,40E-07
91		6,40E-07
92		2,30E-06
93		9,00E-06

№ соединения	EC₅₀ (M) в анализе фермента huBPGM:фосфатазы	IC₅₀ в анализе фермента huBPGM:синтазы
94		>2,5E-05
95	2,50E-08	2,50E-08
96	1,00E-06	1,60E-06
97	6,90E-06	1,80E-06
98	3,80E-07	2,20E-06
99	7,80E-06	4,70E-06
100	5,70E-08	3,10E-07
101	3,90E-08	4,50E-07
102	4,50E-08	6,20E-07
103	>2,5E-05	9,30E-07
104	>2,5E-05	2,30E-06
105		2,20E-07
106		3,30E-07
107		3,20E-06
108		1,40E-05
109		1,60E-07
110		1,60E-07
111		5,70E-07
112		6,50E-07
113		5,30E-07
114		1,20E-06
115		4,40E-06
116		6,50E-06
117		>2,5E-05
118		2,80E-08
119		2,90E-06
120		1,50E-06
121		3,30E-06
122		3,30E-08
123		1,60E-06
124		6,30E-06
125	2,70E-06	2,30E-08
126	>2,5E-05	2,10E-08
127	3,80E-07	4,30E-07

№ соединения	EC ₅₀ (M) в анализе фермента huBPGM:фосфатазы	IC ₅₀ в анализе фермента huBPGM:синтазы
128		6,70E-06
129	4,00E-08	8,00E-09
130	1,00E-05	1,50E-08
131	5,70E-07	5,10E-07
132		8,10E-06
133		4,40E-06
134		>2,5E-05
135	2,40E-07	1,60E-07
136	7,00E-08	2,00E-07
137	2,00E-07	2,30E-07
138	>2,5E-05	9,60E-07
139	>2,5E-05	>2,5E-05
140	3,00E-08	
141	5,70E-08	5,40E-08
142	4,00E-08	2,60E-07
144	4,00E-08	3,30E-07
145	3,00E-08	2,50E-07
146		1,30E-05
147	4,90E-07	5,50E-07
148	2,50E-07	1,20E-06
149		4,50E-06
150		>9,9E-05
151	2,00E-05	1,50E-06
152	3,00E-08	4,00E-08
153	6,00E-08	8,10E-08
154	4,90E-08	1,10E-07
155	4,00E-08	4,40E-08
156	1,50E-07	2,00E-07
157	2,40E-07	1,70E-07
158	5,30E-07	2,40E-07
159	1,80E-06	2,90E-07
160	5,20E-07	4,60E-07
161		>2,5E-05
162		>2,5E-05

№ соединения	EC₅₀ (M) в анализе фермента huBPGM:фосфатазы	IC₅₀ в анализе фермента huBPGM:синтазы
163	2,60E-07	1,70E-07
164	5,50E-07	6,80E-07
165	1,10E-07	9,20E-08
166	1,70E-07	1,10E-07
167	7,50E-08	1,30E-07
168	1,30E-07	2,20E-07
169	3,30E-07	5,60E-07
170	8,80E-07	1,10E-06
171	1,90E-06	8,10E-07
172	2,40E-07	2,80E-07
173	>2,5E-05	1,50E-06
174		5,00E-06
175	3,00E-08	7,90E-08
176	2,00E-08	3,40E-06
177	2,50E-07	4,40E-07
178	1,70E-06	1,70E-06
179		
180		>2,5E-05
181	7,90E-07	3,00E-07
182		1,90E-06
183		>2,5E-05
184		2,50E-07
185		8,90E-07
186	3,50E-07	2,40E-07
187	4,80E-07	3,00E-07
188	1,40E-07	8,40E-08
189	3,10E-07	9,80E-07
190	3,30E-06	4,20E-06
191	1,60E-06	1,10E-06
192	4,90E-07	1,00E-06
193		2,30E-05
194	3,70E-07	8,20E-07
196	4,90E-06	1,60E-06
197	4,00E-07	3,10E-06

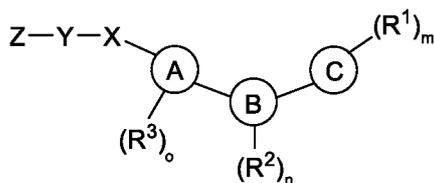
№ соединения	EC₅₀ (M) в анализе фермента huBPGM:фосфатазы	IC₅₀ в анализе фермента huBPGM:синтазы
198		5,20E-06
199		6,50E-06
200		1,20E-05
201	1,80E-07	4,10E-07
202		>2,5E-05
203	3,60E-06	6,10E-06
204		>2,5E-05
205	4,40E-07	3,40E-07
206	1,20E-06	1,40E-06
207	8,20E-06	6,50E-06
208	1,60E-05	3,10E-06
209		3,30E-06
210		7,50E-06
211		7,40E-07
212		2,60E-06
213	6,00E-08	1,60E-07
214	9,60E-08	1,80E-07
215		>2,5E-05
216		5,40E-06
217		1,20E-07
218		4,10E-07
219		5,80E-08
220		2,70E-08
221		1,70E-07
222		>2,5E-05
223		8,40E-07
224		3,00E-08
225		2,10E-07
226		8,20E-08
227		2,10E-08
228		>2,5E-05
229		>2,5E-05
230		>2,5E-05
231		8,70E-08

№ соединения	EC₅₀ (M) в анализе фермента huBPGM:фосфатазы	IC₅₀ в анализе фермента huBPGM:синтазы
232		2,20E-06
233		3,90E-06
234		1,30E-06
235		1,30E-07
236		1,10E-07
237		2,20E-08
238		4,90E-08
239	4,80E-07	3,00E-07

Несмотря на то, что приведенное выше изобретение в целях ясности понимания изложено довольно подробно посредством иллюстраций и примеров, описания и примеры не следует истолковывать как ограничивающие объем данного изобретения. Описания всей патентной и научной литературы, цитируемой в данной заявке, специально включены в данное описание во всей своей полноте посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой 5-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо В представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-10-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R⁴;

каждый R¹ независимо представляет собой -OH, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, -CN, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -N(H)SO₂(C₆H₅), -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂R⁶;

каждый R² независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или галоген;

каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₃-C₆циклоалкил;

R⁴ представляет собой -OH, -OP(O)(OH)₂, -NO₂, -C(O)N(H)SO₂R⁵, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо -C(O)N(H)-(5-6-членный гетероарил или гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S,

и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо;

m равно 0-4;

n равно 0-2;

o равно 0-2;

R⁵ представляет собой фенил или C₁-C₆алкил;

X представляет собой -CR⁶R⁷- или связь;

Y представляет собой -O-, -N(H)- или связь;

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

Z представляет собой Z¹ или Z²;

Z¹ представляет собой H, C₁-C₆алкил, -C(O)(C₁-C₆алкил), -CO₂(C₁-C₆алкил), -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶(C₁-C₆алкилен)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷C(O)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷NR⁶R⁷, -C(O)(C₁-C₆алкилен)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)(C₁-C₆алкил), -NR⁶R⁷, -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, -(C₁-C₆алкил)-OH или -C(NR⁶R⁷)=N-CN,

при этом C₁-C₆алкилен возможно замещен 1-6 раз галогеном, C₁-C₆алкилом или C₁-C₆галогеналкилом;

Z² представляет собой 5-6-членный гетероарил, -C(O)(5-6-членный гетероарил), -

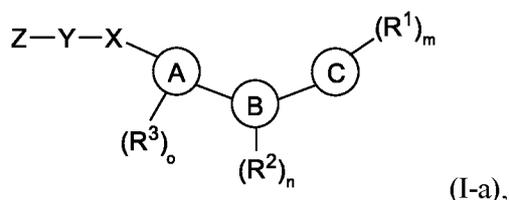
$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$, $4\text{-}6\text{-членный гетероциклил}$, $\text{-C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$ или $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$,

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R^8 ;

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{-NR}^6\text{R}^7$, -OH , оксо, $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $\text{-CH}_2\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ или $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)-OH}$.

2. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу (I-a):



его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой тиазолилен;

кольцо B представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо C представляет собой конденсированный бициклический 9-10-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R^4 ;

каждый R^1 независимо представляет собой -OH , галоген, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, -CN , $\text{-N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{-N}(\text{H})\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{-SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ или $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{R}^6$;

каждый R^2 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или галоген;

каждый R^3 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил;

R^4 представляет собой -OH , $\text{-OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, -NO_2 , $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{R}^5$, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{-(5-6-членный гетероарил или гетероциклил)}$,

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S,

и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо;

m равно 0-4;

n равно 0-2;

o равно 0-2;

R^5 представляет собой фенил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

X представляет собой $\text{-CR}^6\text{R}^7$;

Y представляет собой -O- , $\text{-N}(\text{H})\text{-}$ или связь;

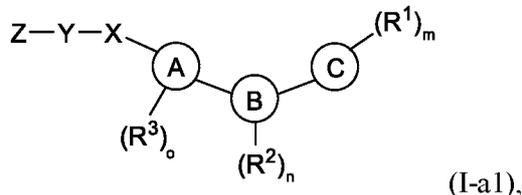
каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

Z представляет собой Z^2 ;

Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, $\text{-C}(\text{O})(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$, $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$, $4\text{-}6\text{-членный гетероциклил}$, $\text{-C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$ или $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$,

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R⁸; и каждый R⁸ независимо представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, -NR⁶R⁷, -OH, оксо, -CO₂H, -O(C₁-C₆алкил), -CH₂-O(C₁-C₆алкил) или -(C₁-C₆алкил)-OH.

3. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу (I-a1):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой тиазолилен;

кольцо B представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N и S;

кольцо C представляет собой конденсированный бициклический 9-10-членный гетероарил или фенил, замещенный одной группой R⁴;

каждый R¹ независимо представляет собой -OH, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, -CN, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷ или -C(O)N(H)SO₂R⁶;

каждый R² независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или галоген;

каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₃-C₆циклоалкил;

R⁴ представляет собой -OH, -OP(O)(OH)₂, -NO₂, -C(O)N(H)SO₂R⁵, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо -C(O)N(H)-(5-6-членный гетероарил или гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S,

и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо;

m равно 0-4;

n равно 0-2;

o равно 0-2;

R⁵ представляет собой фенил или C₁-C₆алкил;

X представляет собой -CR⁶R⁷-;

Y представляет собой -O-, -N(H)- или связь;

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

Z представляет собой Z²;

Z² представляет собой 5-6-членный гетероарил, -C(O)(5-6-членный гетероарил), -CH₂C(O)(5-6-членный гетероарил), 4-6-членный гетероциклил, -C(O)(4-6-членный гетероциклил) или -CH₂C(O)(4-6-членный гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R⁸; и

каждый R⁸ независимо представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, -NR⁶R⁷,

-ОН, оксо, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-\text{CH}_2\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ или $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-ОН}$.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой тиазолилэн.

5. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил.

6. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или циклопропил.

7. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или 1.

8. Соединение по любому из п.п. 1-2 или 4-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой фенилен, пиридинилэн, тиазолилэн, пирозолилэн, пиримидинилэн или тиенилен.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил или галоген.

10. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или 1.

11. Соединение по любому из п.п. 1-2 и 4-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо С представляет собой конденсированный бициклический 9-членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 атома азота, или фенил, замещенный одной группой R^4 .

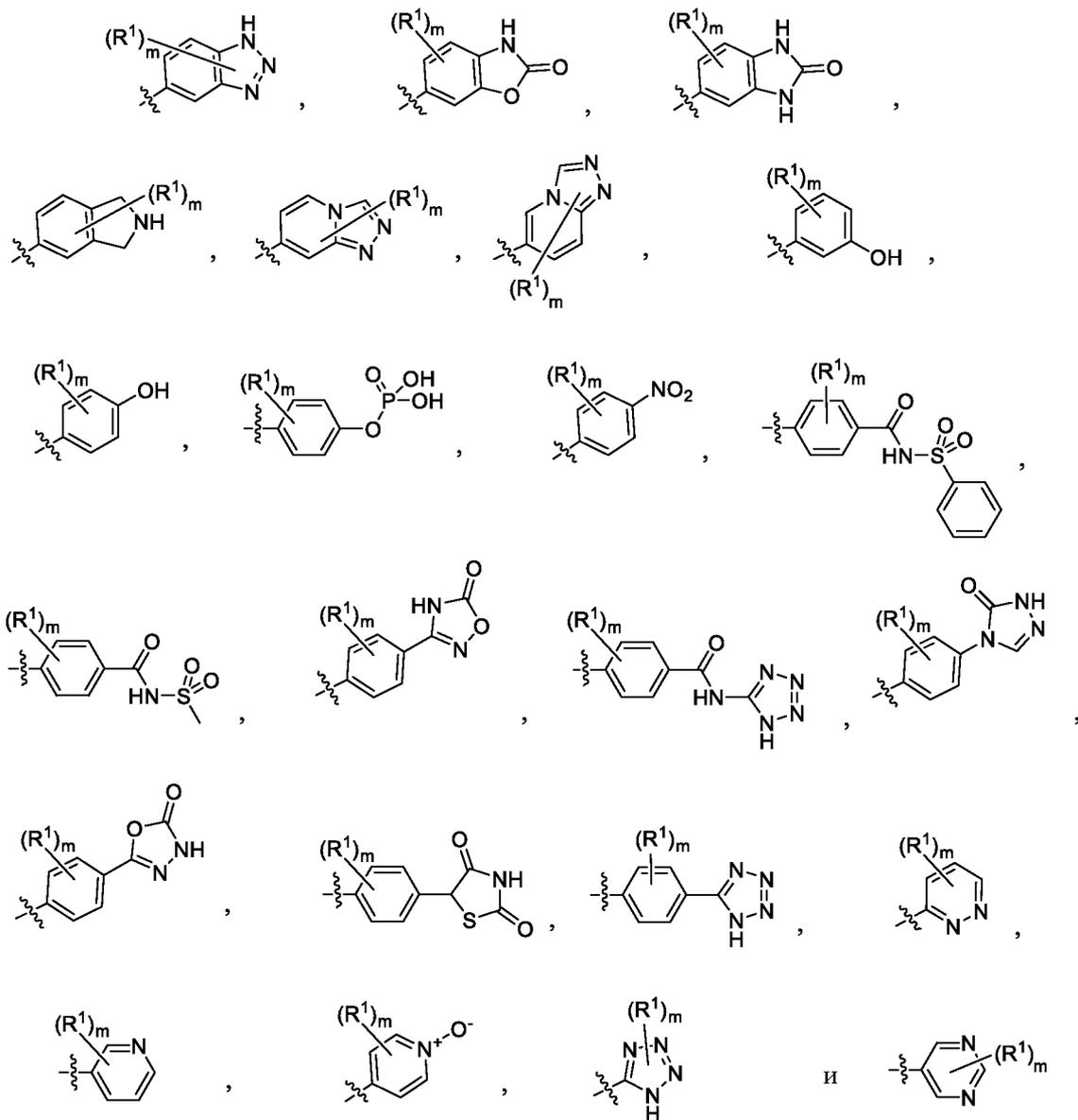
12. Соединение по любому из п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^4 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{R}^5$, 5-6-членный гетероарил или гетероциклил либо $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(5\text{-}6\text{-членный гетероарил или гетероциклил})$,

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклил возможно замещен 1-2 группами оксо; и

R^5 представляет собой фенил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил.

13. Соединение по любому из п.п. 1-2 и 4-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо $\text{C}-(\text{R}^1)_m$ выбрано из:



14. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где: каждый R^1 независимо представляет собой -OH, галоген, оксо, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил, $-CN$, $-N(H)C(O)R^6$, $-N(H)SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$ или $-C(O)N(H)SO_2R^6$; и

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкил.

15. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где: каждый R^1 независимо представляет собой -OH, F, оксо, $-CH_3$, $-CN$, $-N(H)C(O)CH_3$, $-N(H)SO_2(C_6H_5)$, $-N(H)SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$ или $-C(O)N(H)SO_2CH_3$.

16. Соединение по любому из п.п. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 0-3.

17. Соединение по любому из п.п. 1 и 4-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-CR^6R^7$.

18. Соединение по любому из п.п. 1-3 и 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^6 и R^7 представляет собой H.

19. Соединение по любому из п.п. 1 и 4-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой связь.

20. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой -O-.

21. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой -N(H)- или связь.

22. Соединение по любому из п.п. 1 и 4-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой Z¹.

23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z¹ представляет собой H, C₁-C₃алкил, -C(O)(C₁-C₃алкил), -CO₂(C₁-C₃алкил), -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶(C₁-C₃алкилен)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷C(O)NR⁶R⁷, -CR⁶R⁷NR⁶R⁷, -C(O)(C₁-C₃алкилен)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)(C₁-C₃алкил), -NR⁶R⁷, -(C₁-C₃алкил)-CO₂H, -(C₁-C₃алкил)-OH или -C(NR⁶R⁷)=N-CN,

при этом C₁-C₃алкилен возможно замещен 1-2 раза галогеном, C₁-C₃алкилом или C₃галогеналкилом; и

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁-C₃алкил.

24. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z¹ представляет собой H, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -C(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(N(CH₃)₂)=N-CN, -C(O)N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CO₂H, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH(CH₃)C(O)N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C(O)CH₃ или -C(O)CH(CH₃)CH₂N(CH₃)₂.

25. Соединение по любому из п.п. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой Z².

26. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z² представляет собой 5-6-членный гетероарил, -C(O)(5-6-членный гетероарил), -CH₂C(O)(5-6-членный гетероарил), 4-6-членный гетероциклил, -C(O)(4-6-членный гетероциклил) или -CH₂C(O)(4-6-членный гетероциклил),

при этом гетероарил и гетероциклил содержат 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R⁸.

27. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

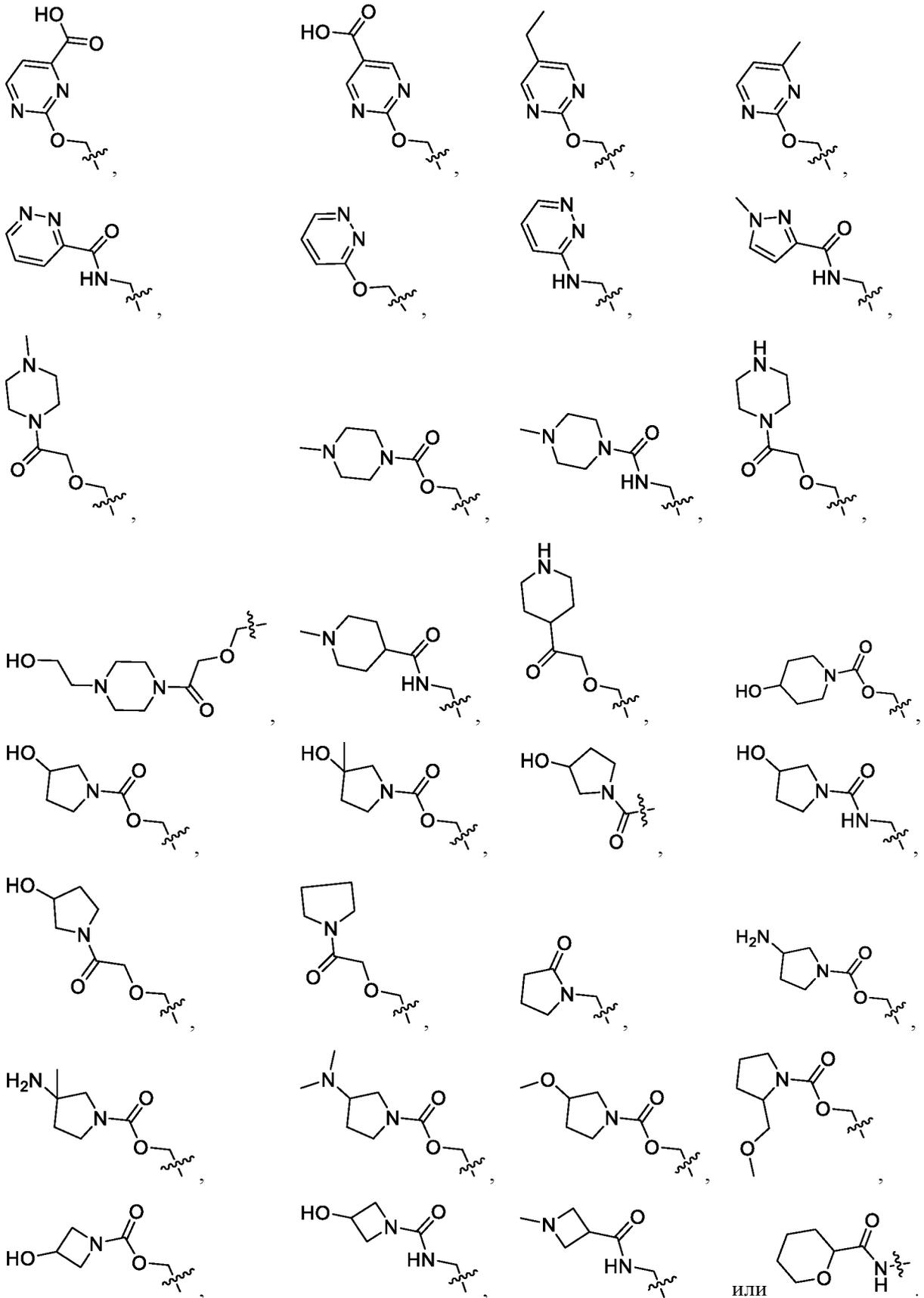
Z² представляет собой пиримидинил, пиридазинил, пирролидинил, пиперидинил, пиридазинил, -C(O)(тетрагидропиранил), -C(O)(пирролидинил), -C(O)(пиридазинил), -C(O)(пиперидинил), -C(O)(азетидинил), -C(O)(пиразолил), -C(O)(пиперазинил), -CH₂C(O)(пирролидинил), -CH₂C(O)(пиперидинил) или -CH₂C(O)(пиперазинил),

при этом гетероарил и гетероциклил возможно замещены 1-3 группами R⁸.

28. Соединение по любому из п.п. 1-21 и 25-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R⁸ независимо представляет собой галоген, C₁-C₃алкил, C₁-C₃галогеналкил, -NR⁶R⁷, -OH, оксо, -CO₂H, -O(C₁-C₃алкил), -CH₂-O(C₁-C₃алкил) или -(C₁-C₃алкил)-OH; и

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁-C₃алкил.



32. Соединение, выбранное из соединений, приведенных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение, выбранное из соединений, приведенных в Таблице 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-33 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

35. Способ модулирования бис-фосфоглицератмутазы (BPGM), включающий приведение в контакт эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции по п. 34 с BPGM.

36. Способ лечения серповидноклеточной анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции по п. 34.