

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390968 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.23

(22) Дата подачи заявки  
2021.09.24

(51) Int. Cl. C07D 205/04 (2006.01)  
C07D 207/09 (2006.01)  
C07D 207/27 (2006.01)  
C07D 211/26 (2006.01)  
C07C 235/54 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
C07D 211/38 (2006.01)  
C07D 211/54 (2006.01)  
C07D 213/74 (2006.01)  
C07D 213/75 (2006.01)  
C07D 213/85 (2006.01)  
C07D 221/20 (2006.01)  
C07D 231/12 (2006.01)  
C07D 233/32 (2006.01)  
C07D 233/70 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ КАК МОДУЛЯТОРЫ СИГНАЛОВ TLR

(31) 63/083,685

(32) 2020.09.25

(33) US

(86) PCT/US2021/052074

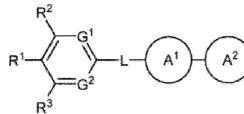
(87) WO 2022/067114 2022.03.31

(71) Заявитель:  
НЕЙРОПОР ТЕРАПИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Натала Сриниваса Редди, Вразидло  
Вольфганг Дж., Стокинг Эмили М.  
(US)

(74) Представитель:  
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений в способах лечения или в лекарственных средствах для лечения воспалительных заболеваний и некоторых неврологических расстройств, связанных с воспалительными сигнальными процессами, включая, но не ограничиваясь ими, неправильно свернутые белки.



A1

202390968

202390968

A1

## СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ КАК МОДУЛЯТОРЫ СИГНАЛОВ TLR

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Эта заявка претендует на приоритет предварительной заявки США № 63/083,685, поданной 25 сентября 2020 г. и озаглавленной «СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ КАК МОДУЛЯТОРЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ TLR», содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений в способах лечения или в лекарственных средствах для лечения воспалительных заболеваний и некоторых неврологических расстройств, связанных с воспалительными сигнальными процессами, включая, но не ограничиваясь ими, неправильно свернутые белки.

Предпосылки создания изобретения

Толл-подобные рецепторы (TLR) являются сигнальными рецепторами иммунной системы. Когда эти рецепторы активируются на клеточных поверхностях, они инициируют рекрутирование семейства адапторных белков, содержащих TIR-домен, которые индуцируют сигнальный каскад, который в конечном итоге приводит к специфическим клеточным воспалительным реакциям, что приводит к повышению уровня провоспалительных медиаторов, таких как IL1, IL6, IL8 и TNF $\alpha$ . Из различных рецепторов TLR, экспрессируемых на клетках млекопитающих, TLR2 образует гетеродимеры либо с TLR1, либо с TLR6, чтобы инициировать воспалительные реакции с различными лигандами микробного происхождения. Среди различных бактериальных лигандов есть липополисахариды (LPS), ацилированные липопептиды, липогликаны, пептидогликаны, порины, гликозилфосфатидилинозольные якоря и другие компоненты клеточной стенки бактерий, такие как липотейхоевая кислота (LTA) из стрептококковой пневмонии. В дополнение к микробной активации TLR2 также было обнаружено, что аномальная агрегация высвобождаемых нейронами олигомерных белков, таких как альфа-синуклеин (aSyn), может вызывать сходные воспалительные реакции на животных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона (PD), деменцию с тельцами Леви, множественную системную атрофию (MSA) и болезнь Альцгеймера (AD). См., например, Kim et al., Nat. Commun. 2013, 4, 1562.

Способность TLR2 индуцировать передачу сигналов через гетеродимеры позволяет различать различные паттерны распознавания, что позволяет создавать лиганды со

специфическими паттернами ингибирования. Kajava *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 6227. Ингибиторы, которые конкурируют в первую очередь со специфическим патологическим агонистом, таким как олигомерный патогенный альфа-синуклеин, но не влияют на другие лиганды, участвующие в провоспалительной передаче сигналов бактериальных или вирусных инфекций, или неконкурентные ингибиторы TIR-Myd88, такие как соединения, действующие косвенно как неконкурентные ингибиторы TLR2, несмотря на внутриклеточное ингибирование TIR-Myd88, поэтому могут быть полезны в качестве потенциальных терапевтических агентов.

Функция Toll-подобных рецепторов была связана с различными видами фолдинга белков, димеризацией белков и воспалительными процессами, а также с сопутствующими заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера (Gambuzza, M. *et al.*, “Toll-like receptors in Alzheimer’s disease: a therapeutic perspective,” *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2014, 13(9), 1542-58), Болезнь Паркинсона и болезнь Паркинсона с деменцией (Beraud, D. *et al.*, “Misfolded  $\alpha$ -synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease,” *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012, 18 (Suppl. 1), S17-20), лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), множественная системная атрофия (Vieira, B. *et al.*, “Neuroinflammation in multiple system atrophy: Response to and cause of  $\alpha$ -synuclein aggregation,” *Front. Cell Neurosci.* 2015, 9, 437), боковой амиотрофический склероз (Casula, M. *et al.*, “Toll-like receptor signaling in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue,” *Neuroscience* 2011, 179, 233-43), Болезнь Хантингтона (Kalathur, R.K.R. *et al.*, “Huntington’s disease and its therapeutic target genes: a global functional profile based on the HD Research Crossroads database,” *BMC Neurology* 2012, 12, 47), воспалительные заболевания, астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (Zuo, L. *et al.*, “Molecular regulation of Toll-like receptors in asthma and COPD,” *Front. Physiol.* 2016, 6, 312), хронические пептические язвы (Smith, S., “Roll of Toll-like receptors in *Helicobacter pylori* infection and immunity,” *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014, 5(3), 133-146), туберкулез (Harding, C.V. *et al.*, “Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: a role for Toll-like receptors,” *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, 8(4), 296-307), ревматоидный артрит (Huang, Q.-Q. *et al.*, “Roll of Toll like receptors in rheumatoid arthritis,” *Curr. Rheumatol. Rep.* 2009, 11(5), 357-364), хронический синусит (Zhang, Q. *et al.*, “Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with или without nasal polyps,” *Acta Otolaryngol.* 2013, 133(2), 165-173), гепатит (including hepatitis B and C) (Zhang, E. *et al.*, “Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in control of hepatitis B virus (HBV) infection,” *Med. Microbiol. Immunol.* 2015, 204(1), 11-20; Howell, J. *et al.*, “Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment,”

*J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 28(5), 766-776), подагра, волчанка, псориаз, псориатический артрит (Santegoets, K.C.M. *et al.*, “Toll-like receptors in rheumatic diseases: are we paying a high price for our defense against bugs?” *FEBS Letters* 2011, 585(23), 3660-3666), васкулит, ларингит, плеврит (Chen, X. *et al.*, “Engagement of Toll-like receptor 2 on CD4(+) T cells facilitates local immune responses in patients with tuberculous pleurisy,” *J. Infect. Dis.* 2009, 200(3), 399-408), экзема (Miller, L.S., “Toll-like receptors in skin,” *Adv. Dermatol.* 2008, 24, 71-87), гастрит (Schmausser, B. *et al.*, “Toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells: an implication for interaction with *Helicobacter pylori*,” *Int. J. Med. Microbiol.* 2005, 295(3), 179-85), васкулит (Song, G.G. *et al.*, “Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility: meta-analysis and systematic review,” *Mol. Biol. Rep.* 2013, 40(2), 1315-23), ларингит (King, S. N. *et al.*, “Characterization of the Leukocyte Response in Acute Vocal Fold Injury,” *PLoS One*, 2015; 10(10): e0139260), allergic reactions (Gangloff, S.C. *et al.*, “Toll-like receptors and immune response in allergic disease,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2004, 26(2), 115-25), рассеянный склероз (Miranda-Hernandez, S. *et al.*, “Role of toll-like receptors in multiple sclerosis,” *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2013, 2(1), 75-93), Болезнь Крона (Cario, E., “Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: A decade later,” *Inflamm. Bowel Dis.* 2010, 16(9), 1583-1597), и черепно-мозговая травма (Hua, F. *et al.*, “Genomic profile of Toll-like receptor pathways in traumatically brain-injured mice: effect of exogenous progesterone”, *J. Neuroinflammation* 2011, 8, 42).

Путь передачи сигнала TLR2 может активироваться либо через внешний домен (агонистический карман), либо посредством механизмов, включающих цитоплазматический домен TIR, который обеспечивает гомотипические и гетеротипические взаимодействия во время передачи сигнала. Белки MyD88 и TIRAP (Mal) участвуют в этом типе передачи сигналов.

Важно отметить, что консервативный пролин P681 в TLR2 в петле BB (Brown V.*et al.* (2006) *European Journal of immunology* 36, 742-753) участвует в механизме димеризации. Мутация в этой петле из P681H отменяет рекрутирование MyD88 и передачу сигналов. Таким образом, соединения, которые связываются вблизи этой петли и ограничивают ее движение во время процесса димеризации, могут быть полезны в качестве ингибиторов активации TLR2.

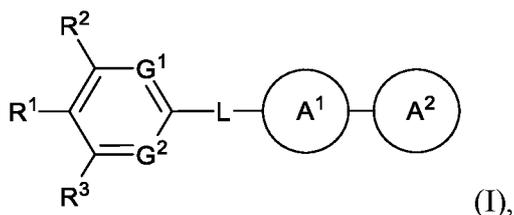
TLR9 представляет собой рецептор распознавания образов, участвующий в защитных механизмах хозяина. Постоянная или неадекватная активация TLR9 связана с рядом различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и периферических расстройств. Таким образом, ингибирование TLR9 отдельно или в сочетании с блокадой TLR2 может обеспечить терапевтический эффект. Расстройства ЦНС, в которые вовлечен

TLR9, включают болезнь Паркинсона (Maatouk *et al.*, *Nat Commun.* 2018, Jun 22;9(1):2450); Боковой амиотрофический склероз (O'Rourke *et al.*, *Science.* 2016, Mar 18;351(6279):1324-9); Синдром Гийена-Барре (Wang *et al.*, *Immunol Invest.* 2011, 2012;41(2):171-82); повреждение спинного мозга (Li *et al.*, *Brain Behav Immun.* 2019 Aug;80:328-343; Li *et al.*, *J. Нейровоспаление.* 2020 Feb 25;17(1):73; David *et al.*, *Neurobiol Dis.* 2013 Jun;54:194-205; Pallottie *et al.*, *Sci Rep.* 2018 Jun 7;8(1):8723) и; рассеянный склероз (Prinz *et al.*, *J Clin Invest.* 2006 Feb;116(2):456-64). Периферические расстройства, в которые вовлечен TLR9, весьма разнообразны и включают множественные формы повреждения тканей (mcAlpine *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Dec 4;115(49):E11523-E11531), хроническая боль (David *et al.*, *Neurobiol Dis.* 2013 Jun;54:194-205), и псориаз (Balak *et al.*, *Clin Immunol.* 2017 Jan;174:63-72).

В настоящем документе описаны соединения, которые служат антагонистами TLR2 и/или ингибиторами TLR9 с высокой активностью и селективностью.

Краткое содержание

В одном аспекте предложены соединения Формулы (I):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

$R^1$  представляет собой  $R^{1A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{2A}$ , или  $R^1$  представляет собой  $R^{2A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{1A}$ ,

где  $R^{1A}$  представляет собой -OH, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>1A1</sup>, -OC(O)OR<sup>1A1</sup>, -OC(O)NHR<sup>1A1</sup>, -OC(O)NR<sup>1A1</sup>R<sup>1A2</sup>, или -OR<sup>1A3</sup>,

где  $R^{1A1}$  и  $R^{1A2}$  каждый независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил или -O<sub>0-1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, где каждое из m и n независимо равно 1 или 2, и;

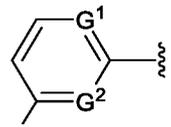
$R^{1A3}$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

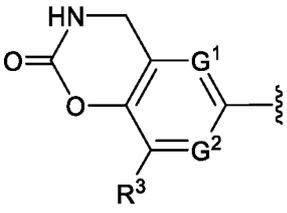
$R^{2A}$  представляет собой -CHO или -CH=NR<sup>2A1</sup>,

где  $R^{2A1}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл,

необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил,  $-\text{NR}^{2\text{A}1\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\text{A}1\text{B}}$ ,  $-\text{NR}^{2\text{A}1\text{A}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2\text{A}1\text{B}}$ ,  $-\text{NR}^{2\text{A}1\text{A}}\text{R}^{2\text{A}1\text{B}}$ ,  $-\text{OR}^{2\text{A}1\text{A}}$ , или  $-\text{NR}^{2\text{A}1\text{A}}\text{C}(\text{NR}^{2\text{A}1\text{B}})\text{NR}^{2\text{A}1\text{C}}\text{R}^{2\text{A}1\text{D}}$ , и

где каждый из  $\text{R}^{2\text{A}1\text{A}}$ ,  $\text{R}^{2\text{A}1\text{B}}$ ,  $\text{R}^{2\text{A}1\text{C}}$ , и  $\text{R}^{2\text{A}1\text{D}}$  независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный амино; или

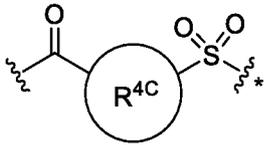
$\text{R}^{1\text{A}}$  и  $\text{R}^{2\text{A}}$ , взятые вместе с тем,  к которому они присоединены,

образуют необязательно замещенный  ;

$\text{R}^3$  представляет собой галоген, водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси;

каждый из  $\text{G}^1$  и  $\text{G}^2$  независимо представляет собой CH или N;

L представляет собой связь,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-^*$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-^*$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4\text{A}})(\text{R}^{4\text{B}})\text{NHC}(\text{O})-^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,

 ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4\text{D}})(\text{CH}_2)_{2-3}-^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-^*$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}-^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHC}(\text{O})-^*$ ,  $-\text{CH}(\text{R}^{4\text{E}})\text{NHC}(\text{O})\text{O}-^*$ , или  $-\text{C}(\text{O})\text{NHO}-^*$ ,

где каждый  $\text{R}^{4\text{A}}$ ,  $\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $\text{R}^{4\text{D}}$  и  $\text{R}^{4\text{E}}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил,

$\text{R}^{4\text{C}}$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил, и

\* представляет точку присоединения к  $\text{A}^1$ ; и

$\text{A}^1$  и  $\text{A}^2$  каждый независимо представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероарил, или необязательно замещенный гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда  $\text{R}^1$  представляет собой -OH,  $\text{R}^3$  представляет собой фтор, L представляет собой связь, и  $\text{A}^1$  представляет собой

необязательно замещенный 5-членный гетероарил, тогда  $A^2$  не является обязательно замещенным фенилом, обязательно замещенным пиридином, обязательно замещенным пиранином, или 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-илом; когда  $R^1$  представляет собой -CHO,  $R^2$  представляет собой -OH,  $R^3$  представляет собой водород, и L представляет собой -C(O), тогда  $A^1$  не представляет собой обязательно замещенный индолил; когда L представляет собой -C(O)NH-\*, тогда  $A^1$  не представляет собой обязательно замещенный фенил, обязательно замещенный пиридинил, или пиримидинил; когда  $R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, -CHO, или метокси, тогда L не представляет собой связь; и соединение Формулы (I) не представляет собой 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонамид, 5-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегид, 5-(3-(1 $\lambda^4$ ,2 $\lambda^2$ ,4-триазол-1-ил)азетидин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегид, трет-бутил (3-(1-(3-формил-4-гидроксибензоил)пиперидин-4-ил)бензил)карбамат, 5-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегид, 2-(5-(((4-формил-3-гидроксибензил)окси)карбонил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту, 4-формил-3-гидроксибензил (6-(бензо[d]оксазол-2-ил)нафталин-2-ил)карбамат, метиловый эфир 5-[2-(3,4-диэтоксифенил)-4-тиазолил]-3-формил-2-гидроксибензойной кислоты, или соль любого из вышеперечисленных.

В еще одном аспекте в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение Формулы (I), такое как соединение таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, обязательно дополнительно содержащие фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или состояния, связанного с TLR2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I), такого как соединение таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, и/или фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение Формулы (I), такое как соединение таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, заболевание или состояние выбирают из группы, которая включает: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), болезнь Паркинсона с деменцией, множественную системную атрофию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), болезнь Нимана-Пика типа

С, синдром Гийена-Барре (GBS), пищевод Барретта, воспалительные заболевания, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронические пептические язвы, синдром раздраженного кишечника, туберкулез, ревматоидный артрит, остеоартрит, хронический синусит, гепатит, гепатит В, гепатит С, подагру, волчанку, плеврит, экзему, гастрит, псориаз, псориатический артрит, васкулит, ларингит, аллергические реакции, рассеянный склероз, болезнь Крона, черепно-мозговую травму, СИДР (хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию), инсульт, ишемическую болезнь сердца, атопический дерматит, угревую болезнь, розацеа, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, раны роговицы, поражения роговицы, HSV роговицы, болезнь Штаргардта (ювенильная дегенерация желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна, сепсис, диабетические раны, вирус простого герпеса и противогрибковые, антибактериальные, противовирусные и противоопухолевые заболевания или состояния.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, обращения или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения Формулы (I), такого как соединение таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией, содержащей по меньшей мере одно соединение Формулы (I), такое как соединение таблицы 1, где контактирование происходит *in vitro*, *ex vivo*, или *in vivo*.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I), такого как соединение таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, и/или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение Формулы (I), такое как соединение таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных здесь способов заболевание или состояние представляет собой заболевание центральной нервной системы (ЦНС) или периферическое заболевание. В некоторых вариантах реализации расстройство ЦНС представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга или рассеянный склероз. В некоторых вариантах осуществления периферические расстройства включают множественные формы повреждения тканей, хроническую боль и

псориаз.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества настоящего описания будут очевидны из следующего подробного описания и на практике настоящего описания.

Для краткости описание публикаций, цитируемых в этом описании, включая патенты, включено сюда в качестве ссылки.

#### Подробное описание

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений в способах лечения или в лекарственных средствах для лечения воспалительных заболеваний и некоторых неврологических расстройств, связанных с воспалительными сигнальными процессами, включая, но не ограничиваясь ими, неправильно свернутые белки.

Следует понимать, что это описание не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, поскольку они, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая здесь терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное описание. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, упомянутые здесь, полностью включены посредством ссылки. Если определение, изложенное в этом разделе, противоречит или иным образом несовместимо с определением, изложенным в патенте, заявке или другой публикации, которая включена в настоящий документ посредством ссылки, определение, изложенное в этом разделе, имеет преимущественную силу над определением, включенным в настоящий документ посредством ссылки.

В настоящей заявке, если в контексте не указано иное, ссылки на соединение Формулы (I) включают все подгруппы Формулы (I), определенные в настоящем документе, такие как Формулы (I-1), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2), включая все подструктуры, подроды, предпочтения, варианты осуществления, примеры и конкретные соединения, определенные и/или описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение Формулы (I) и его подгруппы, такие как Формулы (I-1), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2), включают ионные формы, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, сольваты, сокристаллы, хелаты, изомеры,

таутомеры, оксиды (например, N-оксиды, S-оксиды), сложные эфиры, пролекарства, изотопы и/или их защищенные формы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение Формулы (I) и его подгруппы, такие как Формулы (I-1), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2), включают полиморфы, сольваты, сокристаллы, изомеры, таутомеры и/или их оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение Формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (I-1), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2) включают их полиморфы, сольваты и/или сокристаллы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение Формулы (I) и его подгруппы, такие как Формулы (I-1), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2) включают их изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение Формулы (I) и его подгруппы, такие как Формулы (I-1), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2) включают их сольваты.

Используемые здесь и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа «a», «an» и «the» включают ссылки во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Далее следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключать любой необязательный элемент. Как таковое, это заявление предназначено служить предшествующей основой для использования такой исключительной терминологии, как «исключительно», «только» и т.п., в связи с перечислением элементов формулы изобретения или использованием «негативного» ограничения.

Используемые здесь термины «включающий», «содержащий» и «содержащий» используются в их открытом, неограничивающем смысле.

Чтобы обеспечить более краткое описание, некоторые из количественных выражений, приведенных здесь, не снабжены термином «примерно». Понятно, что независимо от того, используется ли термин «примерно» явно или нет, каждая величина, приведенная здесь, подразумевается как относящаяся к фактическому заданному значению, а также относится к приближению к такому заданному значению, которое можно разумно вывести на основе обычного опыта в данной области техники, включая эквиваленты и приближения, обусловленные условиями эксперимента и/или измерения для такого заданного значения. Всякий раз, когда выход указывается в процентах, такой выход относится к массе вещества, для которого указан выход по отношению к максимальному количеству того же вещества, которое может быть получено при определенных стехиометрических условиях. Концентрации, указанные в процентах, относятся к массовым отношениям, если не указано иное.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное описание. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, также могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего описания. Все упомянутые здесь публикации включены сюда в качестве ссылки для описания и описания способов и/или материалов, в связи с которыми цитируются публикации.

Если не указано иное, способы и методики настоящих вариантов осуществления, как правило, выполняются в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники, и как описано в различных общих и более конкретных источниках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, Loudon, *Organic Chemistry, Fourth Edition*, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition*, Wiley-Interscience, 2001.

Номенклатура, используемая в настоящем документе для обозначения рассматриваемых соединений, проиллюстрирована в приведенных здесь примерах. Эта номенклатура, как правило, была получена с использованием коммерчески доступного программного обеспечения ChemBioDraw Ultra версии 14.0.

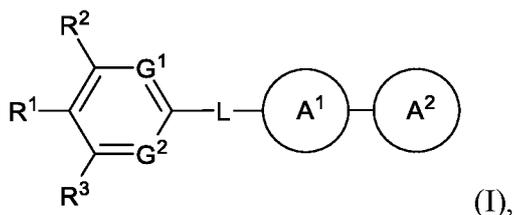
Понятно, что некоторые признаки описания, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки описания, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, относящиеся к химическим группам, представленным переменными, конкретно охватываются настоящим описанием и раскрываются в нем так же, как если бы каждая комбинация была раскрыта отдельно и явно, в той мере, в какой такие комбинации охватывают соединения, которые являются стабильными соединениями (т. е. соединения, которые можно выделить, охарактеризовать и проверить на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах осуществления, описывающих такие переменные, также специально охватываются настоящим изобретением и раскрываются в данном документе точно так же, как если бы каждая такая подкомбинация химических групп была индивидуально и явно раскрыта в настоящем документе.

#### Соединения

Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно

описаны в данном документе, включая краткое изложение и прилагаемую формулу изобретения. Также предусмотрено применение всех соединений, описанных в настоящем документе, включая любые и все стереоизомеры, включая геометрические изомеры (например, цис/транс-изомеры или E/Z-изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси, соли и сольваты соединений, описанных здесь, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в данном документе, также может называться лекарственным средством.

В одном аспекте предложены соединения Формулы (I):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

$R^1$  представляет собой  $R^{1A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{2A}$ , или  $R^1$  представляет собой  $R^{2A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{1A}$ ,

где  $R^{1A}$  представляет собой  $-OH$ ,  $-OPO_3H_2$ ,  $-OCH_2OPO_3H_2$ ,  $-OC(O)R^{1A1}$ ,  $-OC(O)OR^{1A1}$ ,  $-OC(O)NHR^{1A1}$ ,  $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ , или  $-OR^{1A3}$ ,

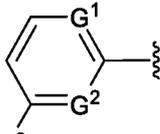
где  $R^{1A1}$  и  $R^{1A2}$  каждый независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил или  $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$ , где каждое из  $m$  и  $n$  независимо равно 1 или 2, и;

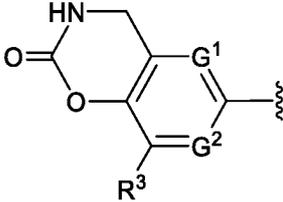
$R^{1A3}$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

$R^{2A}$  представляет собой  $-CHO$  или  $-CH=NR^{2A1}$ ,

где  $R^{2A1}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил,  $-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$ ,  $-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$ ,  $-NR^{2A1A}R^{2A1B}$ ,  $-OR^{2A1A}$ , или  $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$ , и

где каждый из  $R^{2A1A}$ ,  $R^{2A1B}$ ,  $R^{2A1C}$  и  $R^{2A1D}$  независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный амино; или

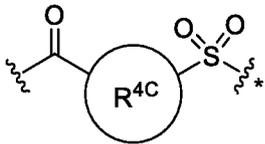
$R^{1A}$  и  $R^{2A}$  взятые вместе с тем  к чему они присоединены, образуют

необязательно замещенный  ;

$R^3$  представляет собой галоген, водород, optionally замещенный алкил или optionally замещенный алкокси;

каждый из  $G^1$  и  $G^2$  независимо представляет собой CH или N;

L представляет собой связь,  $-C(O)NH-^*$ ,  $-NHC(O)-^*$ ,  $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-^*$ ,  $-C(O)-$ ,

,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NH-^*$ ,  $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{2-3}-^*$ ,  $-C(O)N(CH_3)-^*$ ,  $-(CH_2)OC(O)NH-^*$ ,  $-C(O)NHNH-^*$ ,  $-C(O)NHNHC(O)-^*$ ,  $-CH(R^{4E})NHC(O)O-^*$ , или  $-C(O)NHO-^*$ ,

где каждый  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4D}$  и  $R^{4E}$  независимо представляет собой водород или optionally замещенный алкил,

$R^{4C}$  представляет собой optionally замещенный арил, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный циклоалкенил, optionally замещенный гетероарил или optionally замещенный гетероциклил, и

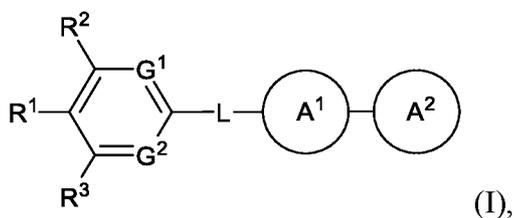
\* представляет точку присоединения к  $A^1$ ; и

$A^1$  и  $A^2$  каждый независимо представляет собой optionally замещенный арил, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный циклоалкенил, optionally замещенный гетероарил, или optionally замещенный гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда  $R^1$  представляет собой -OH,  $R^3$  представляет собой фтор, L представляет собой связь, и  $A^1$  представляет собой optionally замещенный 5-членный гетероарил, тогда  $A^2$  является optionally замещенным фенилом, optionally замещенным пиридином, optionally замещенным пирезином, или 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-илом; когда  $R^1$  представляет собой -CHO,  $R^2$  представляет собой -OH,  $R^3$  представляет собой водород, и L представляет собой  $-C(O)-$ , тогда  $A^1$  представляет собой optionally замещенный индолил; когда L представляет собой  $-C(O)NH-^*$ , тогда  $A^1$  не является optionally замещенным фенилом, optionally замещенным пиридином или пиримидином;

когда  $R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $-CHO$ , или метокси, тогда  $L$  не является связью; и соединение Формулы (I) не представляет собой 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонамид, 5-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегид, 5-(3-(1 $\lambda^4$ ,2 $\lambda^2$ ,4-триазол-1-ил)азетидин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегид, трет-бутил (3-(1-(3-формил-4-гидроксибензоил)пиперидин-4-ил)бензил)карбамат, 5-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегид, 2-(5-(((4-формил-3-гидроксибензил)окси)карбонил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту, 4-формил-3-гидроксибензил (6-(бензо[d]оксазол-2-ил)нафталин-2-ил)карбамат, метиловый эфир 5-[2-(3,4-диэтоксифенил)-4-тиазолил]-3-формил-2-гидроксибензойной кислоты или их соли.

В одном аспекте предложены соединения Формулы (I-1):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

$R^1$  представляет собой  $R^{1A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{2A}$ , или  $R^1$  представляет собой  $R^{2A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{1A}$ ,

где  $R^{1A}$  представляет собой  $-OH$ ,  $-OPO_3H_2$ ,  $-OCH_2OPO_3H_2$ ,  $-OC(O)R^{1A1}$ ,  $-OC(O)OR^{1A1}$ ,  $-OC(O)NHR^{1A1}$ , или  $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ ,

где каждый  $R^{1A1}$  и  $R^{1A2}$  независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил или  $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$ ,

где каждое из  $m$  и  $n$  независимо равно 1 или 2, и

$R^{2A}$  представляет собой  $-CHO$  или  $-CH=NR^{2A1}$ ,

где  $R^{2A1}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил,  $-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$ ,  $-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$ ,  $-NR^{2A1A}R^{2A1B}$ ,  $-OR^{2A1A}$ , или  $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$ , и

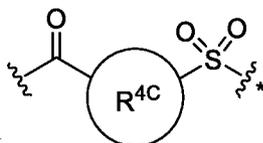
где каждый  $R^{2A1A}$ ,  $R^{2A1B}$ ,  $R^{2A1C}$ , и  $R^{2A1D}$  независимо представляет собой водород,

необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероарил;

$R^3$  представляет собой галоген, водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси;

каждый из  $G^1$  и  $G^2$  независимо представляет собой CH или N;

L представляет собой связь,  $-C(O)NH-*$ ,  $-NHC(O)-*$ ,  $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*$ ,  $-C(O)-$ ,



$-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NH-*$ , или

где каждый  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил,

$R^{4C}$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил, и

\* представляет точку присоединения к  $A^1$ ; и

$A^1$  и  $A^2$  каждый независимо представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероарил, или необязательно замещенный гетероциклил.

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, когда  $R^1$  представляет собой  $-OH$ ,  $R^3$  представляет собой фтор, L представляет собой связь, и  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, тогда  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный пирозинил, или 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил. В некоторых вариантах, когда L представляет собой связь, и  $A^1$  представляет собой пирозолил, тогда  $A^2$  не является необязательно замещенным фенилом, тетрагидропиранилом, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-илом или пирозинилом. В некоторых вариантах, когда L представляет собой связь, и  $A^1$  представляет собой пирозолил, тогда  $A^2$  не является необязательно замещенным фенилом или необязательно замещенным пиридинилом. В некоторых вариантах, когда L представляет собой связь, и  $A^1$  представляет собой 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тиофенил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил или тетразолил, тогда  $A^2$  не является необязательно замещенным фенилом. В некоторых вариантах, когда L представляет собой связь, и  $A^1$  представляет собой 5-членный гетероарил, тогда  $A^2$  не является необязательно замещенным фенилом.

В некоторых вариантах реализации Формулы (I) или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, когда L представляет собой  $-C(O)NH^*$ , тогда  $A^1$  не является обязательно замещенным фенилом, обязательно замещенным пиридином или пиримидином. В некоторых вариантах, когда L представляет собой  $-S(O)_2NH^*$ , тогда  $A^1$  не является фенилом. В некоторых вариантах соединение формулы (I) не является 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонамидом или его солью.

В некоторых вариантах реализации Формулы (I) или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, когда  $R^3$  представляет собой водород, метил, изобутил или метокси, тогда L не представляет собой связь. В некоторых вариантах, когда  $R^3$  представляет собой водород, обязательно замещенный алкил или обязательно замещенный алкокси, тогда L не является связью. В некоторых вариантах, когда  $R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $-CHO$  или метокси, тогда L не является связью. В некоторых вариантах  $R^3$  не является  $-CHO$ . В некоторых вариантах, когда  $R^3$  представляет собой алкил, замещенный оксогруппой, тогда L не является связью. В некоторых вариантах, когда  $R^3$  замещен оксогруппой, L не является связью. В некоторых вариантах  $R^3$  не представляет собой алкил, замещенный оксогруппой. В некоторых вариантах  $R^3$  не замещен оксогруппой.

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений, соединение Формулы (I) не является 5-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, 5-(3-(1 $\lambda^4$ ,2 $\lambda^2$ ,4-триазол-1-ил)азетидин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, трет-бутил (3-(1-(3-формил-4-гидроксибензоил)пиперидин-4-ил)бензил)карбаматом, или 5-(4-циклопропил-3-охопиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, или соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах, когда  $R^1$  представляет собой  $-OH$ ,  $R^2$  представляет собой  $-CHO$ ,  $R^3$  представляет собой водород или метил, и L представляет собой  $-C(O)-$ , тогда  $A^1$  не представляет собой азетидинил, пиперидинил или обязательно замещенный пиперазинил. В некоторых вариантах, когда  $R^1$  представляет собой  $-OH$ ,  $R^2$  представляет собой  $-CHO$ ,  $R^3$  представляет собой водород, алкил, или алкокси, и L представляет собой  $-C(O)-$ , тогда  $A^1$  не является обязательно замещенным гетероциклилом. В некоторых вариантах, когда L представляет собой  $-C(O)-$ , тогда  $A^1$  не представляет собой азетидинил, пиперидинил или обязательно замещенный пиперазинил. В некоторых вариантах, когда L представляет собой  $-C(O)-$ , тогда  $A^1$  не является обязательно замещенным гетероциклилом.

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений, соединение Формулы (I) не является 2-(5-(((4-формил-3-гидроксибензил)окси)карбонил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислотой, 4-формил-3-гидроксибензил (6-(бензо[d]оксазол-2-ил)нафталин-2-ил)карбаматом, или их солью. В некоторых вариантах, когда R<sup>1</sup> представляет собой -CHO и R<sup>3</sup> представляет собой H, тогда L не является -CH<sub>2</sub>OC(O)NH-\*. В некоторых вариантах, когда L представляет собой CH<sub>2</sub>OC(O)NH-\*, тогда R<sup>1</sup> не является -CHO или R<sup>3</sup> не является H. В некоторых вариантах, когда R<sup>1</sup> представляет собой -CHO, тогда L не является -CH<sub>2</sub>OC(O)NH-\*. В некоторых вариантах, когда R<sup>3</sup> представляет собой H, тогда L не представляет собой -CH<sub>2</sub>OC(O)NH-\*.

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений, соединение Формулы (I) не является метиловым эфиром 5-[2-(3,4-диэтоксифенил)-4-тиазолил]-3-формил-2-гидроксибензойной кислоты или его солью. В некоторых вариантах, когда R<sup>3</sup> представляет собой алкил, замещенный оксогруппой, тогда L не является связью. В некоторых вариантах, когда R<sup>3</sup> замещен оксогруппой, L не является связью. В некоторых вариантах R<sup>3</sup> не представляет собой алкил, замещенный оксогруппой. В некоторых вариантах R<sup>3</sup> не замещен оксогруппой.

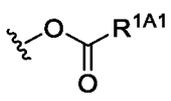
В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений, соединение Формулы (I) не является 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонамидом, 5-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, 5-(3-(1λ<sup>4</sup>,2λ<sup>2</sup>,4-триазол-1-ил)азетидин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, трет-бутил (3-(1-(3-формил-4-гидроксибензоил)пиперидин-4-ил)бензил)карбаматом, 5-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, 2-(5-(((4-формил-3-гидроксибензил)окси)карбонил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислотой, 4-формил-3-гидроксибензил (6-(бензо[d]оксазол-2-ил)нафталин-2-ил)карбаматом, метиловым эфиром 5-[2-(3,4-диэтоксифенил)-4-тиазолил]-3-формил-2-гидроксибензойной кислоты, или солью любого из вышеперечисленных.

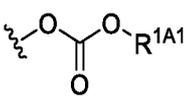
В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений, соединение Формулы (I) не является 4,4'-[(2,2',3,3'-тетрагидро[4,4'-би-1H-индол]-1,1'-диил)дикарбонил]бис[2-гидрокси-бензальдегид], 4-[[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-

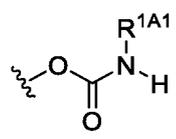
ил)-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил]карбонил]-2-гидрокси-бензальдегид, или любой солью вышеупомянутого. В некоторых вариантах, когда  $R^1$  представляет собой -CHO,  $R^2$  представляет собой -OH,  $R^3$  представляет собой водород, и L представляет собой -C(O), тогда  $A^1$  необязательно замещен индолинилом.

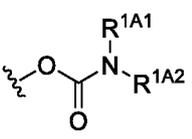
В некоторых вариантах осуществления изобретения Формулы (I), или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,  $R^1$  представляет собой  $R^{1A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{2A}$ . В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет собой  $R^{2A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{1A}$ .

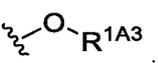
В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $R^1$  представляет собой -OH. В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет собой -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>. В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет собой -OCH<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>. В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет

собой -OC(O) $R^{1A1}$  или . В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет собой -

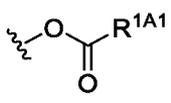
OC(O)OR<sup>1A1</sup> или . В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет собой -

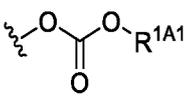
OC(O)NHR<sup>1A1</sup> или . В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет собой -

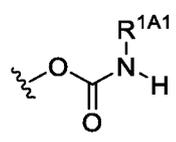
OC(O)NR<sup>1A1</sup>R<sup>1A2</sup> или . В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет собой -

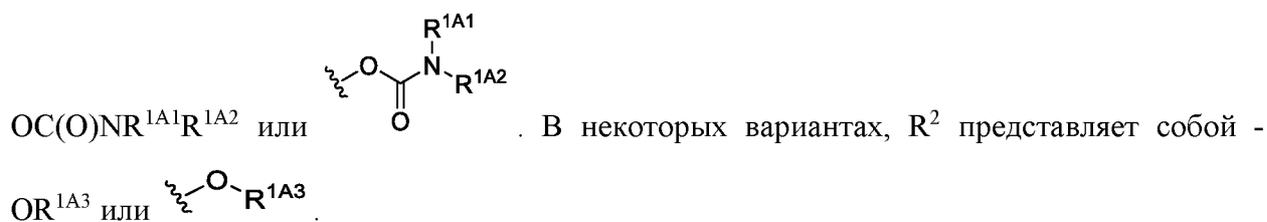
OR<sup>1A3</sup> или .

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $R^2$  представляет собой -OH. В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>. В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой -OCH<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>. В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет

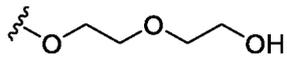
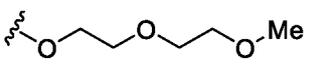
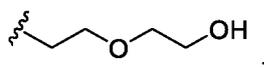
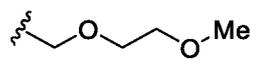
собой -OC(O) $R^{1A1}$  или . В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой -

OC(O)OR<sup>1A1</sup> или . В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой -

OC(O)NHR<sup>1A1</sup> или . В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой -



В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  алкил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил, или гексил, каждый из которых является необязательно замещенным. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой необязательно замещенный алкенил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой необязательно замещенный алкинил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкенил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  арил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой фенил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой -(необязательно замещенный алкил)(необязательно замещенный циклоалкил). В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой -(необязательно замещенный алкил)(необязательно замещенный арил). В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой -(необязательно замещенный алкил)(необязательно замещенный гетероцикл). В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой -(необязательно замещенный алкил)(необязательно замещенный гетероарил). В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой  $-\text{O}_0\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{O(CH}_2\text{)}_n\text{OH}$ , где каждое из  $m$  и  $n$  независимо равно 1 или 2.

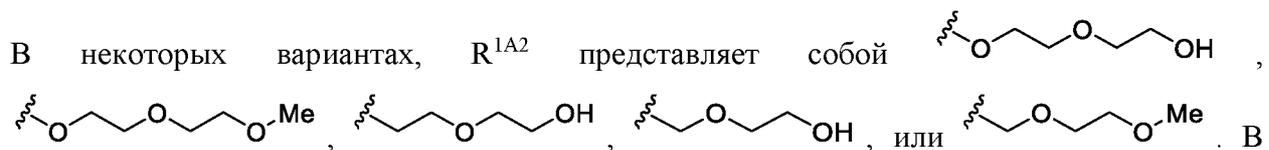
В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой , , , . В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой  $-(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})(\text{необязательно замещенный гетероцикл})$ . В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O(CH}_2)_{0-3}\text{O(CH}_2)_{0-3}$ . В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1A1}$  представляет собой  $-\text{P(O)(OR}^{1a1})(\text{OR}^{1a2})$ . В некоторых вариантах,  $\text{R}^{1a1}$  и  $\text{R}^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$

алкил.

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений,  $R^{1A1}$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена и необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах,  $R^{1A1}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкокси необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН и  $C_{1-4}$  алкокси; -COOH; amino; -ОН;  $C_{6-14}$  арила необязательно замещенного одним или более -ОН; 4-14-членного гетероциклила необязательно замещенного одним или более  $C_{1-6}$  алкилом; -C(O)NH( $C_{1-6}$  алкил) необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -COOH и amino; -NHC(O)( $C_{1-6}$  алкил) необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -COOH и amino; и -P(O)(OC $_{1-6}$  алкил)(OC $_{1-6}$  алкил).

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $R^{1A2}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_{10}$  алкил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил, или гексил, каждый из которых является необязательно замещенным. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой необязательно замещенный алкенил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой необязательно замещенный алкинил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкенил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$  арил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой фенил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил. В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах  $R^{1B}$  представляет собой -(необязательно замещенный алкил)(необязательно замещенный циклоалкил). В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой -(необязательно замещенный алкил)(необязательно замещенный арил). В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$

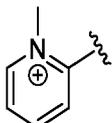
представляет собой -(необязательно замещенный алкил)(необязательно замещенный гетероцикл). В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой -(необязательно замещенный алкил)(необязательно замещенный гетероарил). В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой  $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$ , где каждое из  $m$  и  $n$  независимо равно 1 или 2.

В некоторых вариантах,  $R^{1A2}$  представляет собой . В

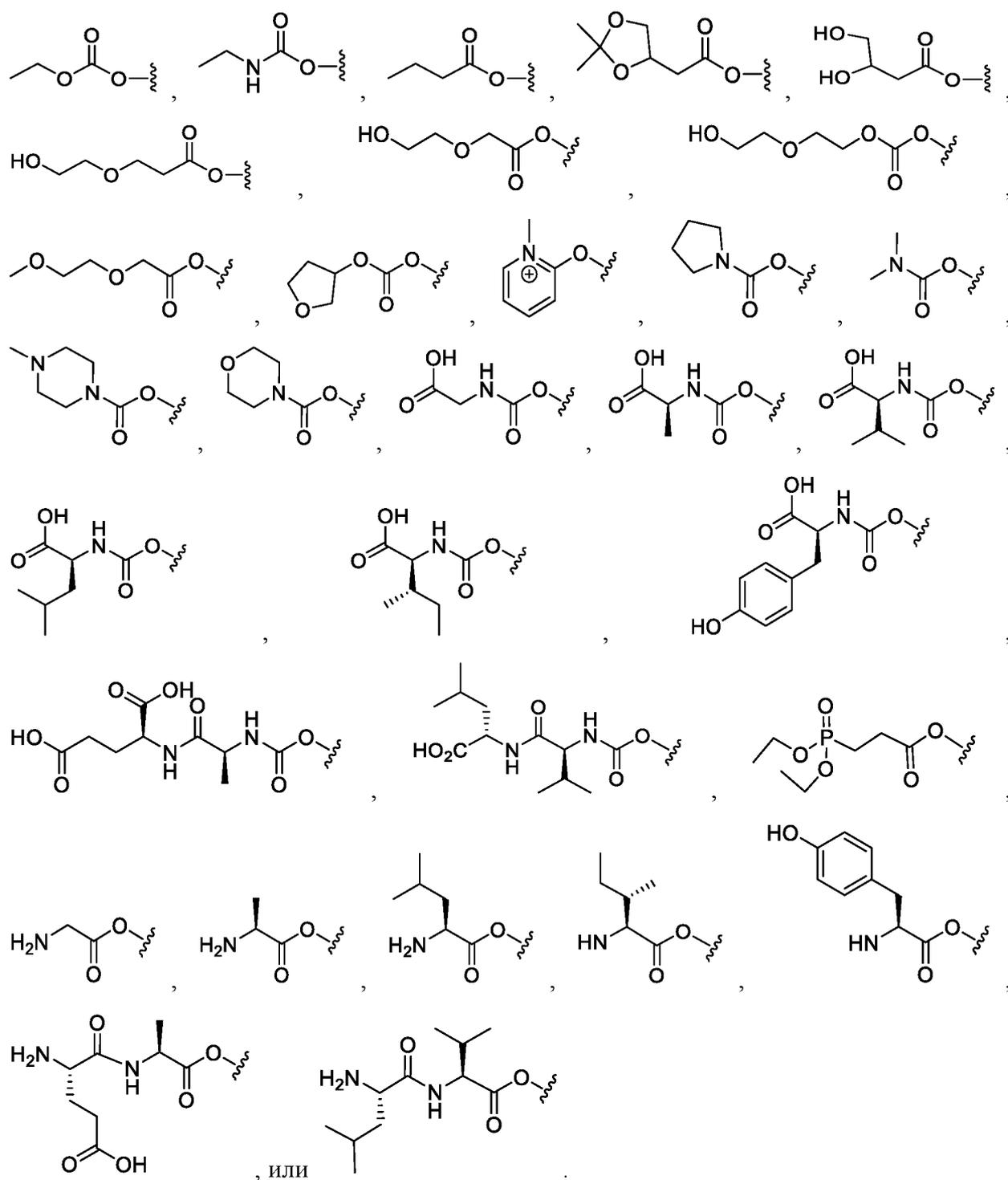
некоторых вариантах,  $R^{1A1}$  представляет собой -( $C_{1-4}$  алкил)(необязательно замещенный гетероцикл). В некоторых вариантах,  $R^{1A1}$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}$ . В некоторых вариантах,  $R^{1A1}$  представляет собой  $-P(O)(OR^{1a1})(OR^{1a2})$ . В некоторых вариантах,  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил.

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $R^{1A2}$  обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-OH$ , галогена и необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила. В некоторых вариантах  $R^{1A2}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-OH$  и  $C_{1-4}$  алкокси;  $-COOH$ ; amino;  $-OH$ ;  $C_{6-14}$  арил, необязательно замещенный одним или несколькими  $-OH$ ;  $-C(O)NH(C_{1-6}$  алкил), необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-COOH$  и amino;  $-NHC(O)(C_{1-6}$  алкил), необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-COOH$  и amino; и  $-P(O)(OC_{1-6}$  алкил)( $OC_{1-6}$  алкил).

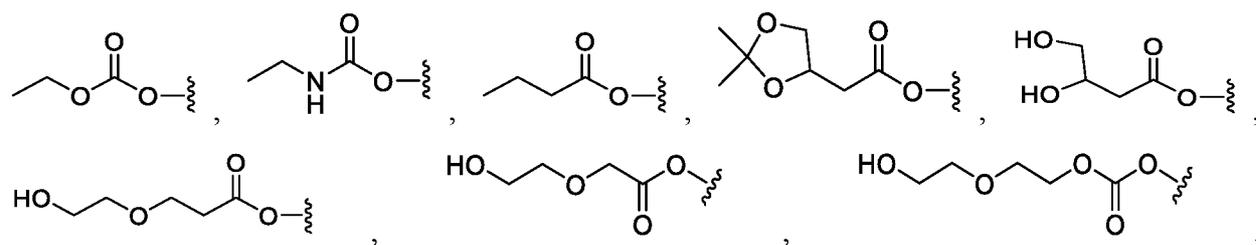
В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $R^{1A3}$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах  $R^{1A3}$  представляет собой гетероарил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилом. В некоторых вариантах,  $R^{1A3}$

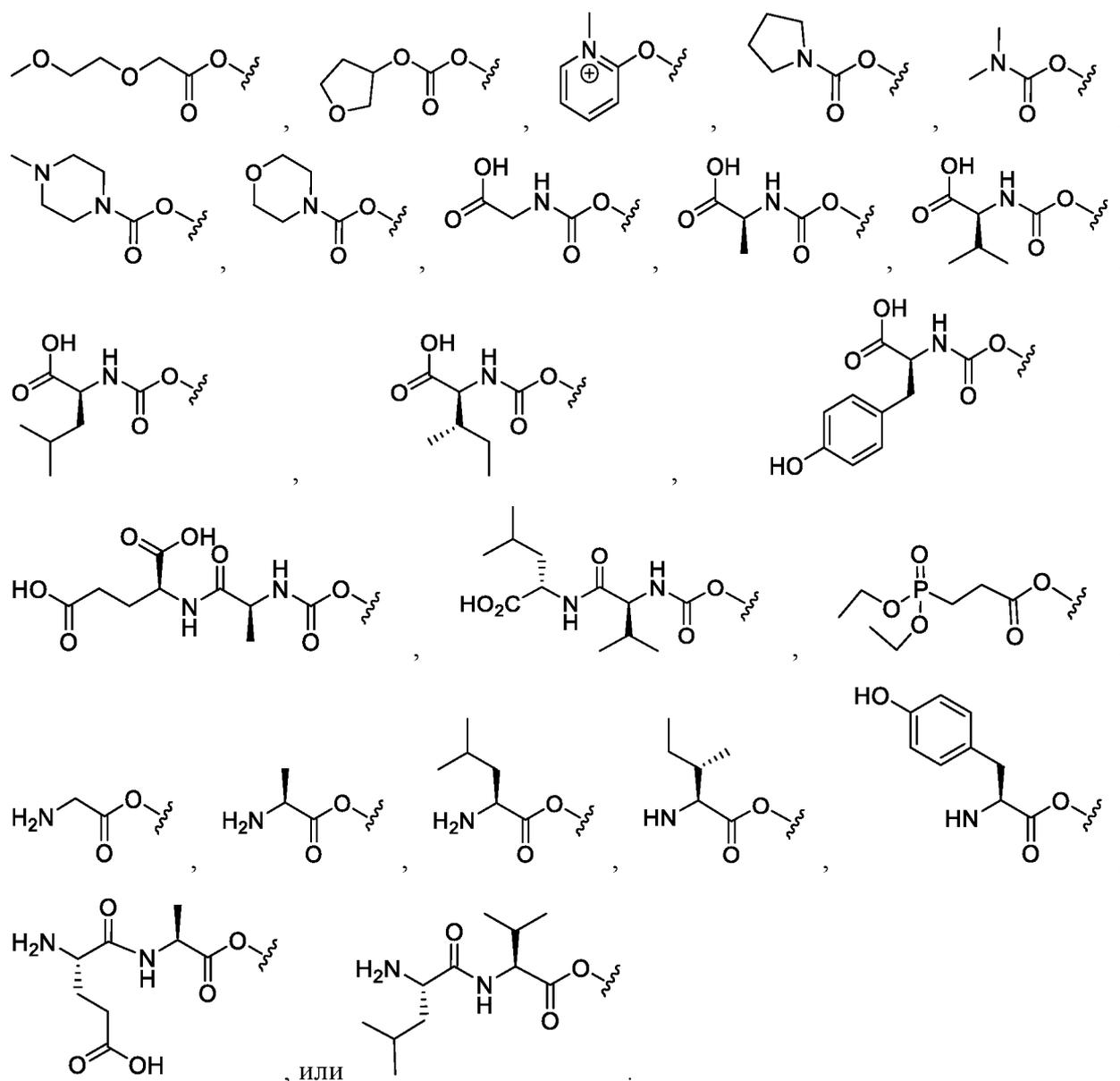
представляет собой . В некоторых вариантах,  $R^{1A3}$  представляет собой  $-PO_3H_2$ ,  $-P(O)H(OC_{1-6}$  алкил), или  $-P(O)(OC_{1-6}$  алкил)( $OC_{1-6}$  алкил).

В некоторых вариантах реализации Формула (I) или ее таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных,  $R^1$  представляет собой



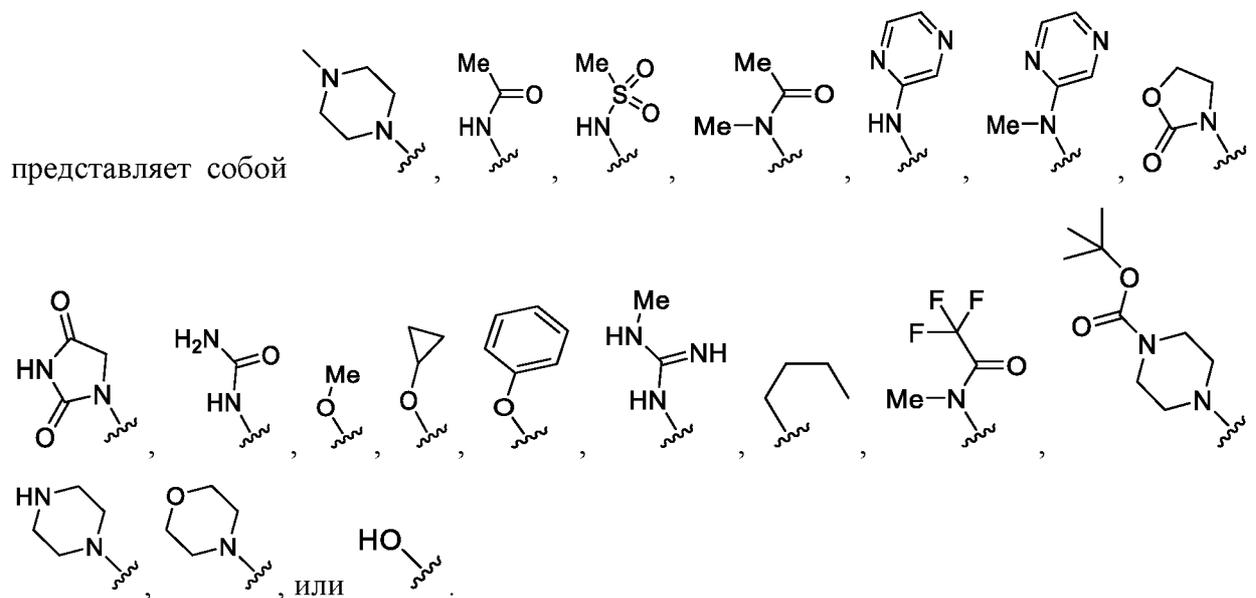
В некоторых вариантах реализации Формула (I) или ее таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, R<sup>2</sup> представляет собой





В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,  $R^2$  представляет собой -CHO. В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет собой -CHO. В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{NR}^{2A1}$ . В некоторых вариантах,  $R^1$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{NR}^{2A1}$ . В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$  представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$  представляет собой необязательно замещенный алкенил. В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$  представляет собой необязательно замещенный алкинил. В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$  представляет собой  $-\text{NR}^{2A1A}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2A1B}$ . В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$  представляет собой  $-\text{NR}^{2A1A}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2A1B}$ . В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$  представляет собой  $-\text{NR}^{2A1A}\text{R}^{2A1B}$ . В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$  представляет собой  $-\text{OR}^{2A1A}$ . В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$  представляет собой  $-\text{NR}^{2A1A}\text{C}(\text{NR}^{2A1B})\text{NR}^{2A1C}\text{R}^{2A1D}$ . В некоторых вариантах,  $R^{2A1A}$ ,  $R^{2A1B}$ ,  $R^{2A1C}$ , и  $R^{2A1D}$  каждый

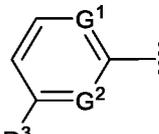
независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, или необязательно замещенный амино. В некоторых вариантах,  $R^{2A1}$

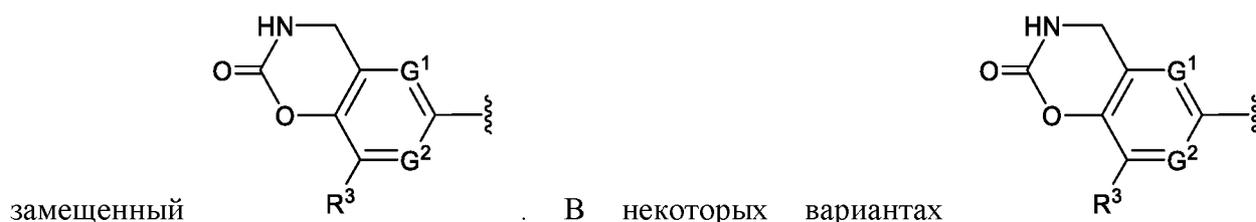


В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $R^{2A1}$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила и оксо.

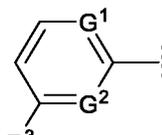
В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, каждый из  $R^{2A1A}$ ,  $R^{2A1B}$ ,  $R^{2A1C}$  и  $R^{2A1D}$  независимо и необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $R^{1A}$  и  $R^{2A}$ , взятые

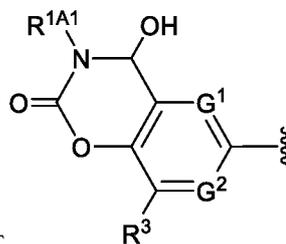
вместе с тем , к которому они присоединены, образуют необязательно



необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, -ОН и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-6}$



алкокси и оксо. В некоторых вариантах  $R^{1A}$  и  $R^{2A}$  вместе с  $R^3$  тем, к которому



они присоединены, образуют

В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой хлор. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой бром. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой йод. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой водород. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой метил. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный алкокси. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой метокси. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,  $G^1$  и  $G^2$  оба представляют собой СН. В некоторых вариантах,  $G^1$  и  $G^2$  оба являются N. В некоторых вариантах, один из  $G^1$  и  $G^2$  представляет собой СН и другой представляет собой N. В некоторых вариантах,  $G^1$  представляет собой СН и  $G^2$  представляет собой N. В некоторых вариантах,  $G^1$  представляет собой N и  $G^2$  представляет собой СН.

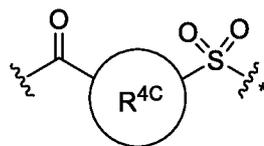
В некоторых вариантах реализации Формулы (I) или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных L представляет собой связь. В некоторых вариантах, L представляет собой  $-C(O)NH-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой  $-NHC(O)-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой  $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой  $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{2-3}-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой  $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{0-3}-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой  $-C(O)N(CH_3)-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой  $-(CH_2)OC(O)NH-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой  $-C(O)NHNH-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой  $-C(O)NHNHC(O)-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой  $-CH(R^{4E})NHC(O)O-^*$ . В некоторых вариантах, L представляет собой -

C(O)NH-\*

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4D}$ , и  $R^{4E}$  каждый независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4D}$ , и  $R^{4E}$  каждый независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил. В некоторых вариантах  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  оба представляют собой водород. В некоторых вариантах  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  оба представляют собой необязательно замещенный C<sub>1-C10</sub> алкил. В некоторых вариантах  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  оба представляют собой метил. В некоторых вариантах один из  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  представляет собой водород, а другой представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-C10</sub> алкил.

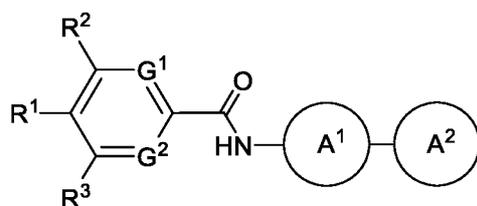
В некоторых вариантах реализации Формулы (I), или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, L представляет собой -CH( $R^{4F}$ )OC(O)NH-\*, где  $R^{4F}$  представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, или C<sub>1-6</sub> галогеналкил.

В некоторых вариантах, L представляет собой -C(O)-. В некоторых вариантах, L представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-. В некоторых вариантах, L представляет собой -S(O)<sub>2</sub>NH-\*. В

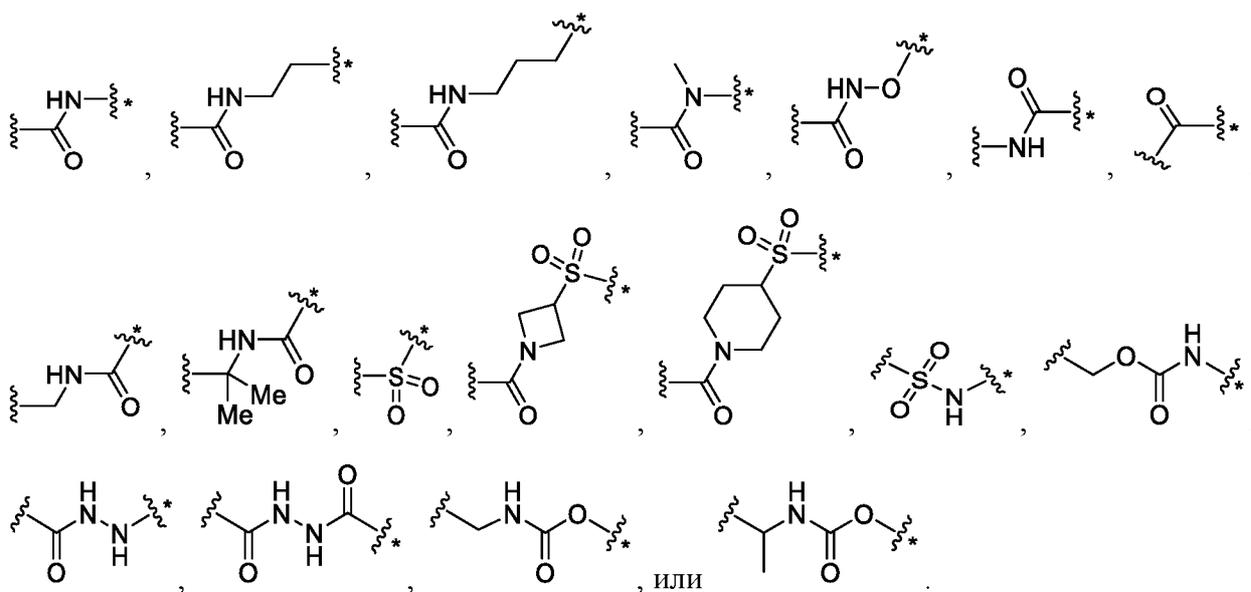


некоторых вариантах, L представляет собой . В некоторых вариантах,  $R^{4C}$  представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах,  $R^{4C}$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах,  $R^{4C}$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкенил. В некоторых вариантах,  $R^{4C}$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах,  $R^{4C}$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил. В некоторых вариантах,  $R^{4C}$  представляет собой азетидинил или пиперидинил.

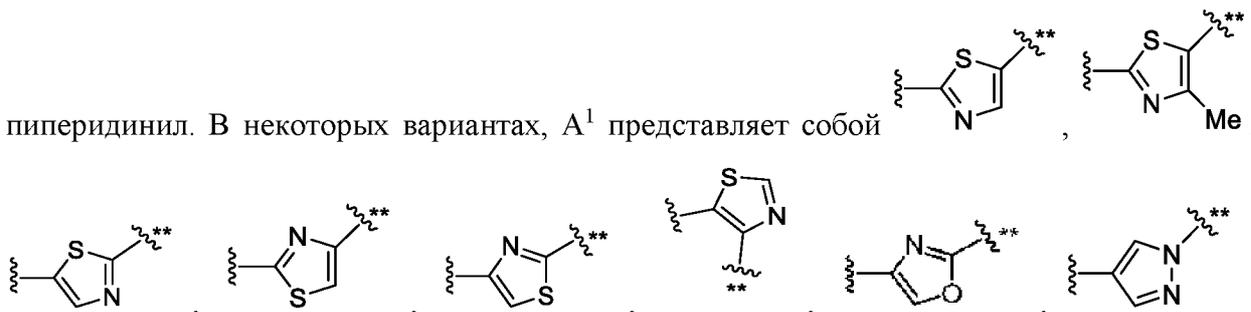
Следует понимать, что \*, используемая в вариантах L, обозначает точку присоединения к  $A^1$ . Например, когда L представляет собой -C(O)NH-\*, тогда соответствующая структура Формулы (I) представляет собой

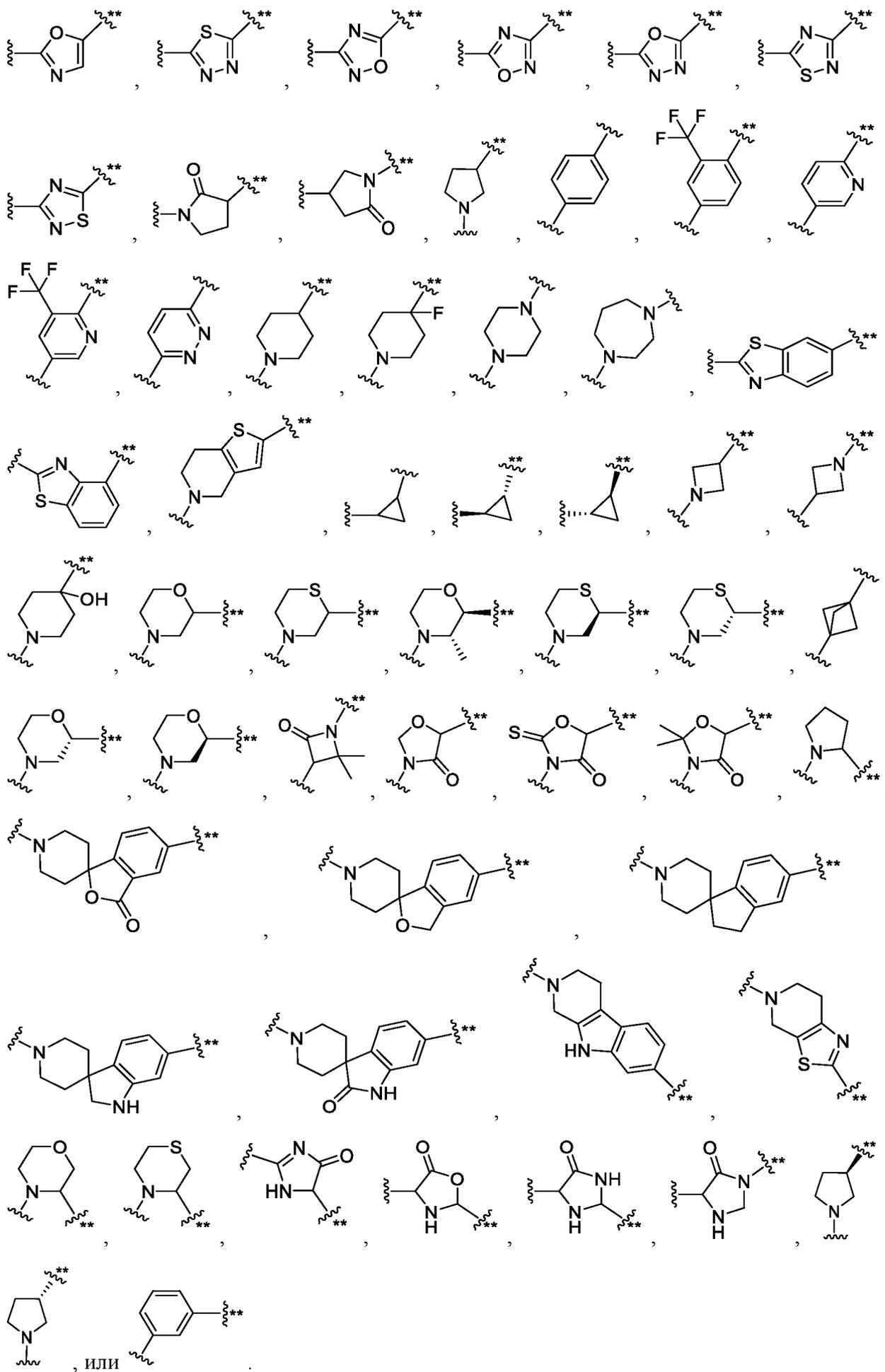


В некоторых вариантах реализации Формулы (I) или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных L представляет собой



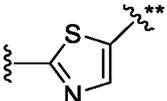
В некоторых вариантах реализации Формулы (I) или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный арил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный циклобутил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный циклоалкенил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой тиазолил, оксазолил, пиразолил, тиadiaзолил, оксадиазолил, пиридилил, пиридазил, пиримидил, пиразинил, или бензотиазолил, каждый из которых обязательно замещен. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, diaзепан, или тетрагидропиридин, каждый из которых обязательно замещен. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный тиазолил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный тиadiaзолил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный пиразолил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой обязательно замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой

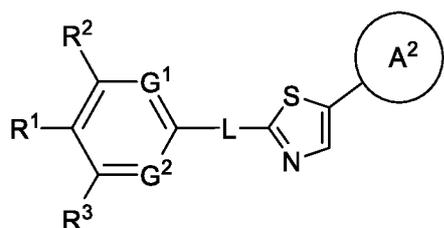




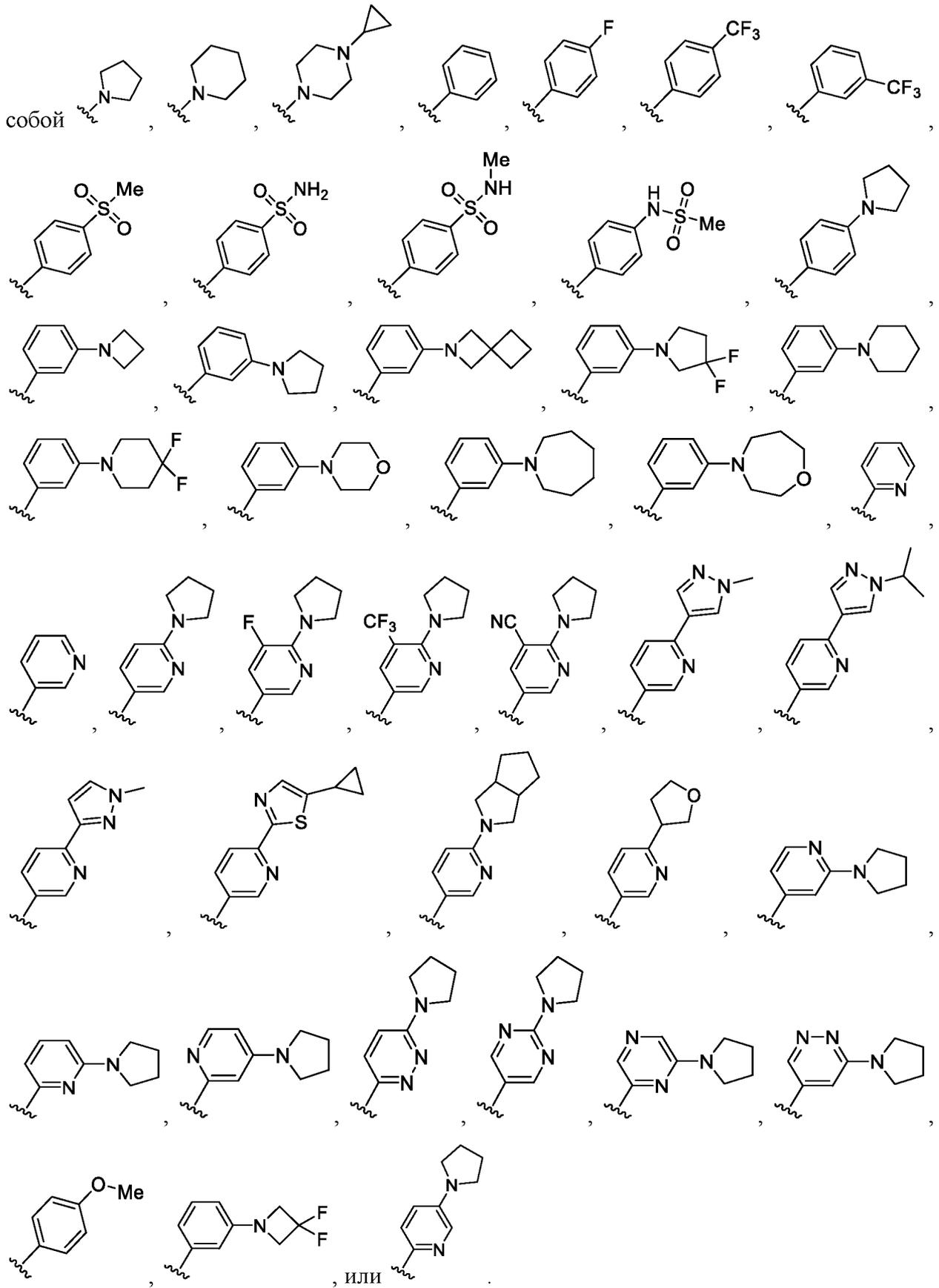
В некоторых вариантах осуществления  $A^1$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, =S, циано, -OH, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил), -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> алкил), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил), C<sub>3-10</sub> циклоалкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкила необязательно замещенного одним или несколькими галогенами, 4-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими галогенами, 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими C<sub>1-6</sub> алкилами или C<sub>3-10</sub> циклоалкилами. В некоторых вариантах  $A^1$  необязательно замещен C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, C<sub>6-14</sub> арилом, 4-14-членным гетероциклилом или 4-14-членным гетероарилом, каждый из которых необязательно замещен.

Следует понимать, что \*\*, используемый в вариантах  $A^1$ , обозначает точку

присоединения к  $A^2$ . Например, когда  $A^1$  представляет собой , тогда соответствующая структура формулы (I) представляет собой



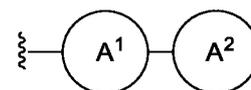
В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкенил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, или пиразинил, каждый из которых является необязательно замещенным. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный пиперазинил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный пирролидинил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный пиридинил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет



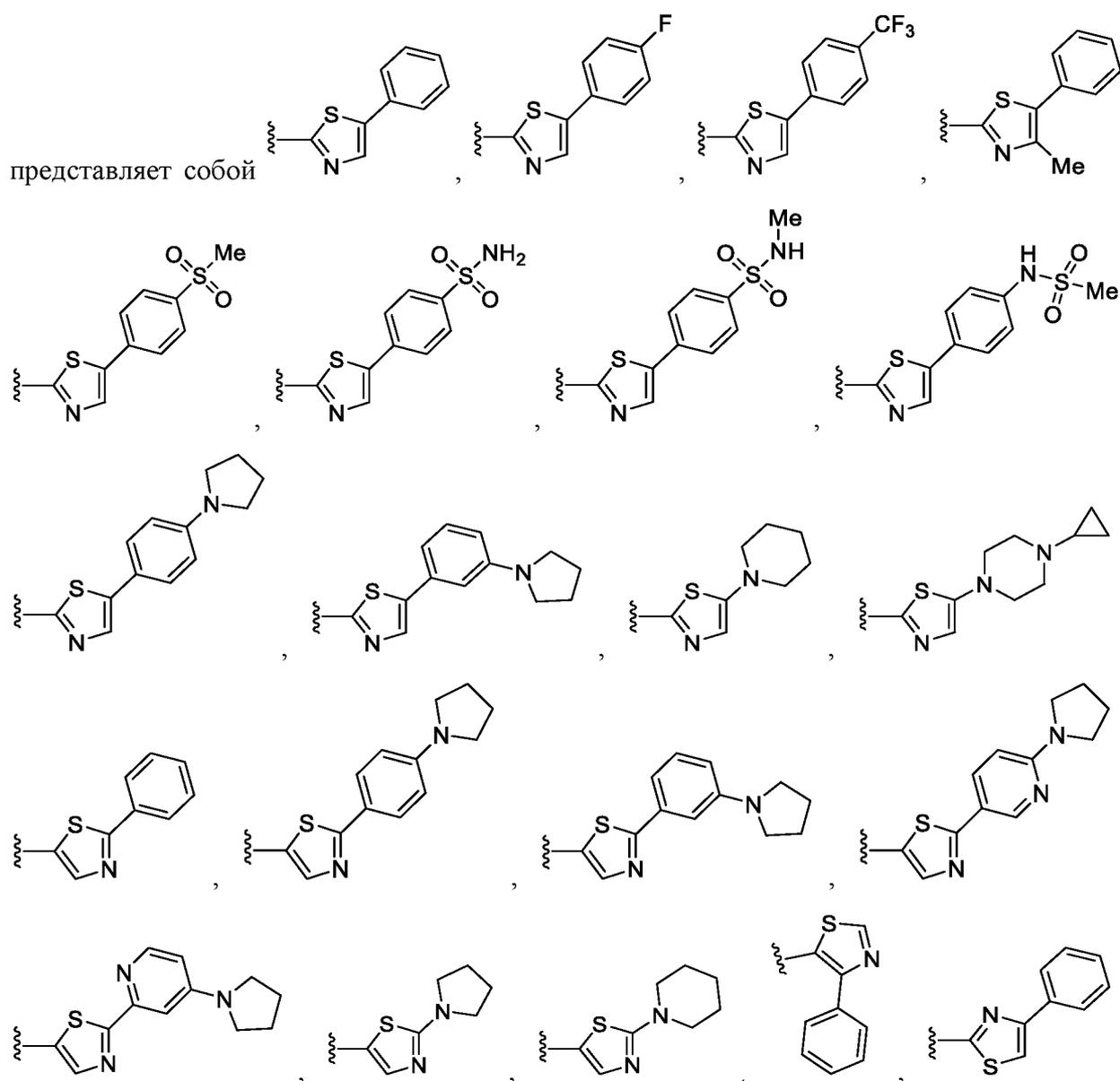
В некоторых вариантах осуществления  $A^2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, =S, циано, -OH, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил), -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> алкил), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил),

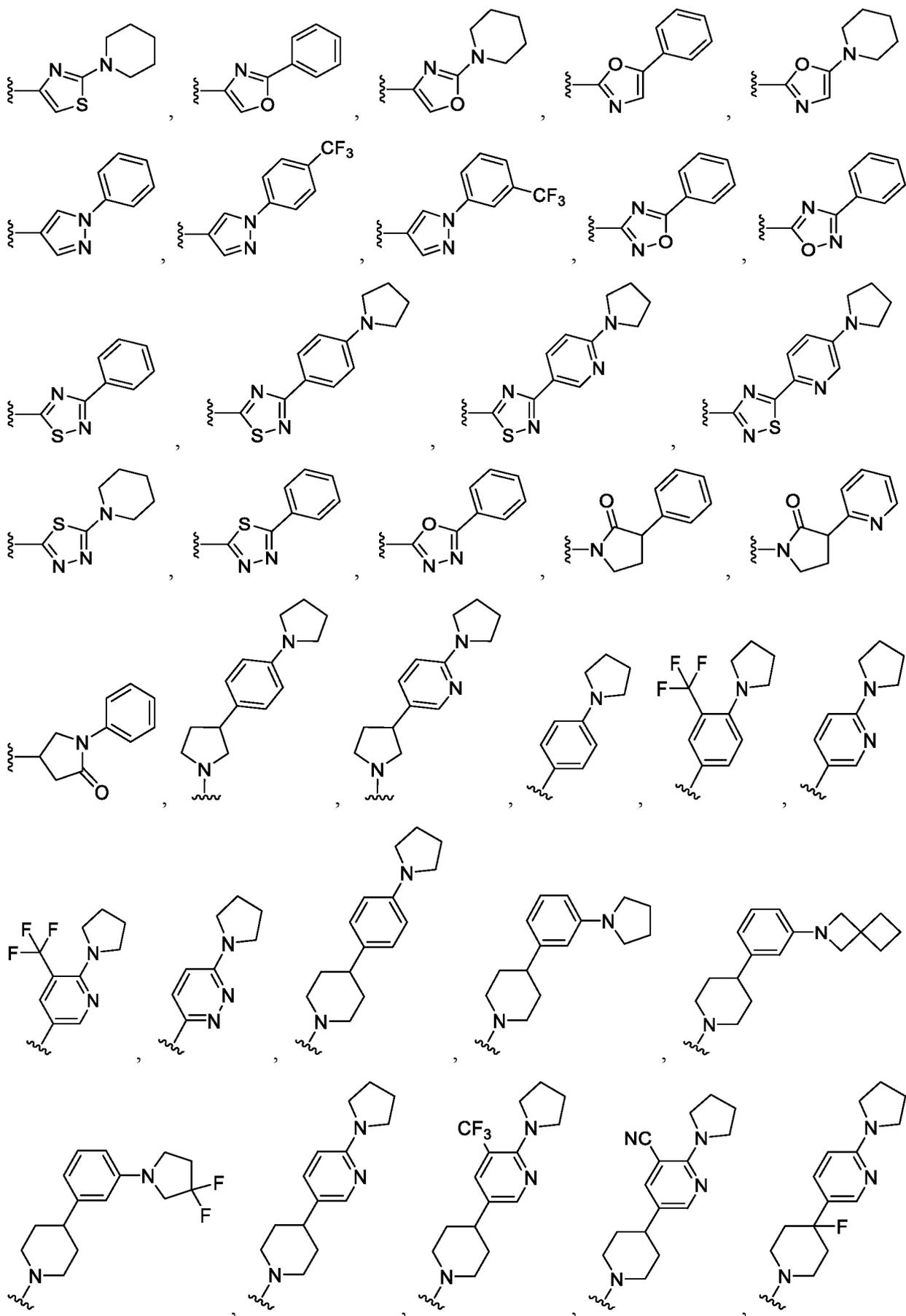
С<sub>3-10</sub> циклоалкила, С<sub>1-6</sub> алкокси, С<sub>1-6</sub> алкила необязательно замещенного одним или несколькими галогенами, 4-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими галогенами, 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими С<sub>1-6</sub> алкилами или С<sub>3-10</sub> циклоалкилами. В некоторых вариантах, А<sup>2</sup> необязательно замещен С<sub>1-6</sub> алкилом, С<sub>1-6</sub> алкокси, С<sub>3-10</sub> циклоалкилом, С<sub>6-14</sub> арилом, 4-14-членным гетероциклилом, или 4-14-членным гетероарилем, каждый необязательно замещенный.

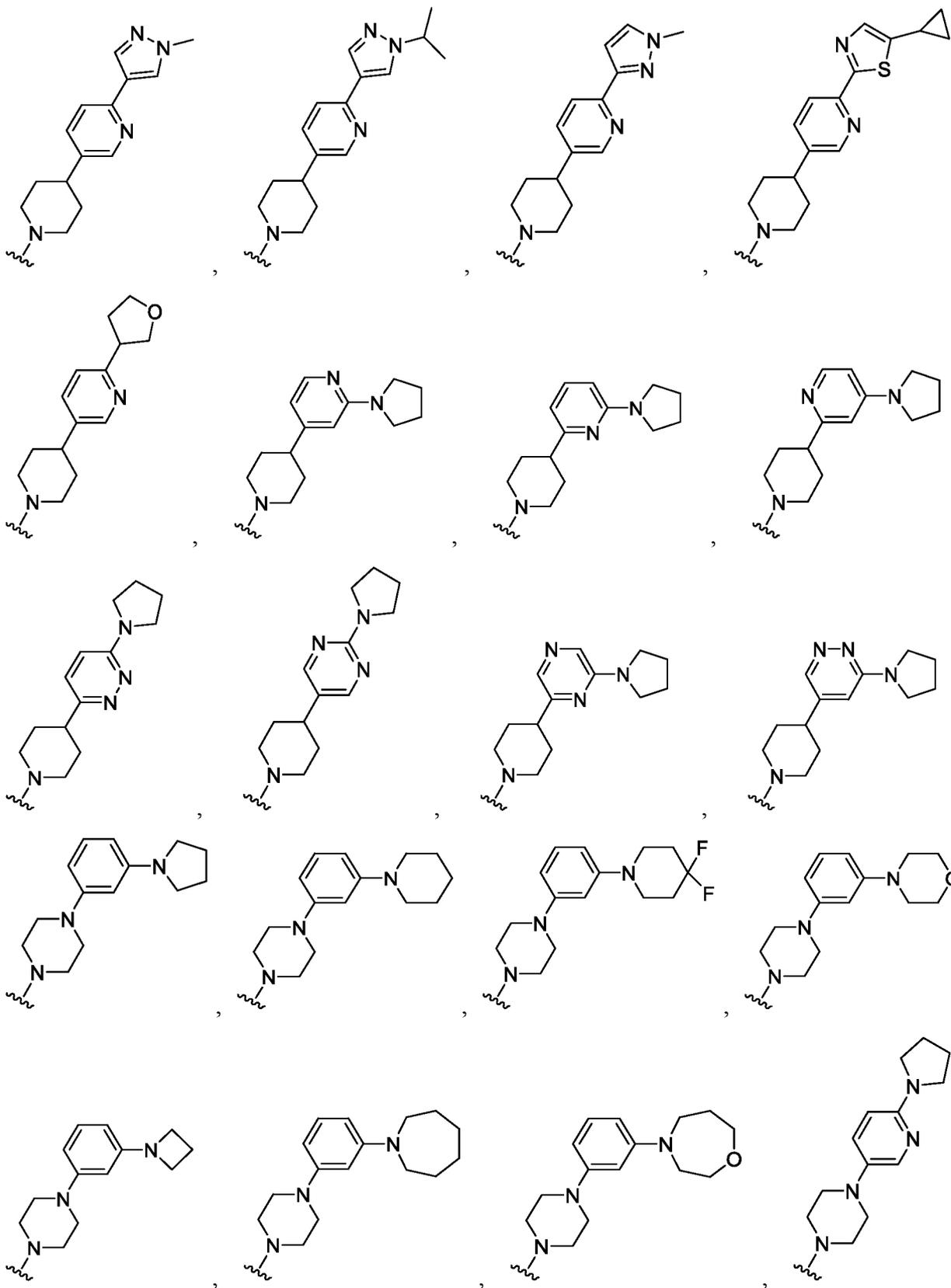
В некоторых вариантах реализации Формула (I) или ее таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных,

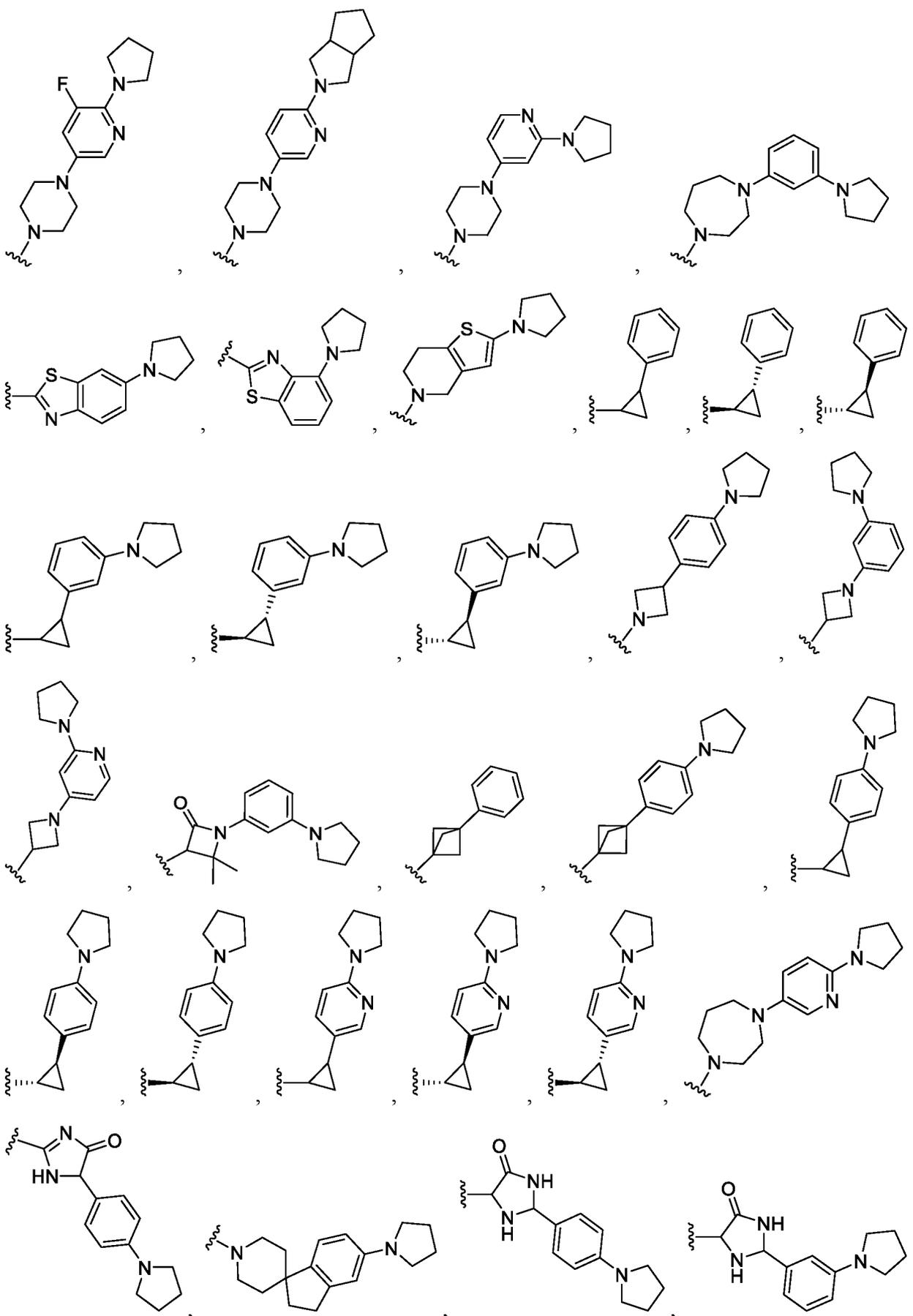


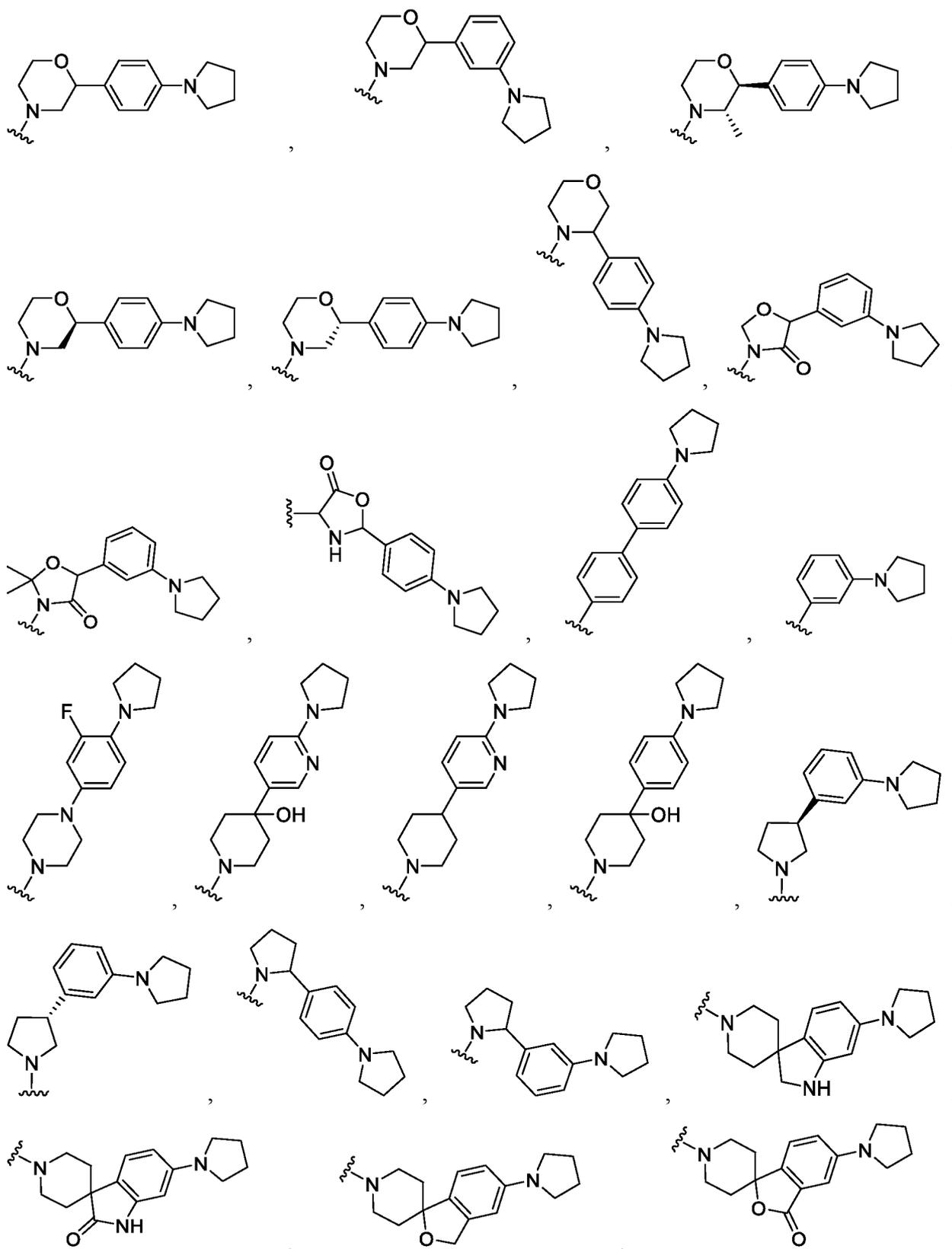
представляет собой

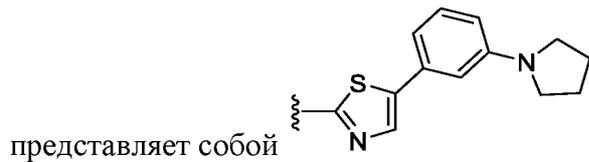
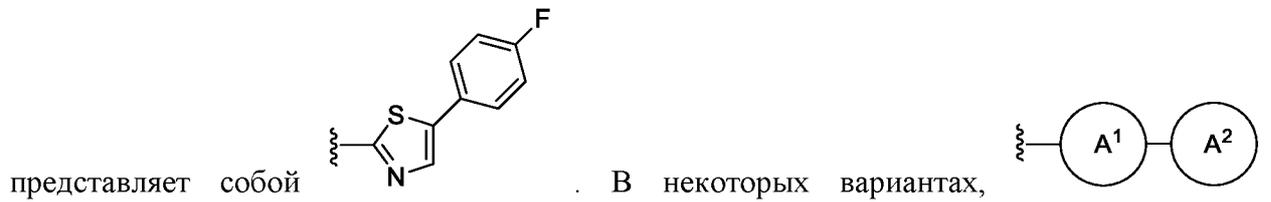
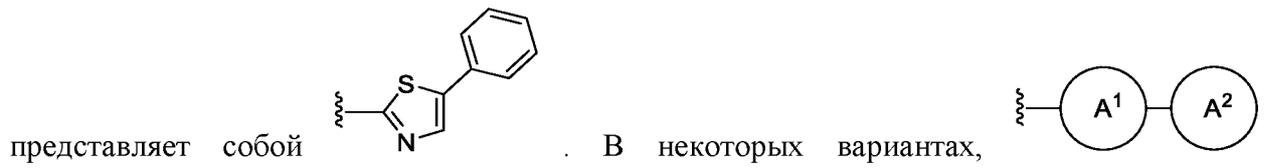
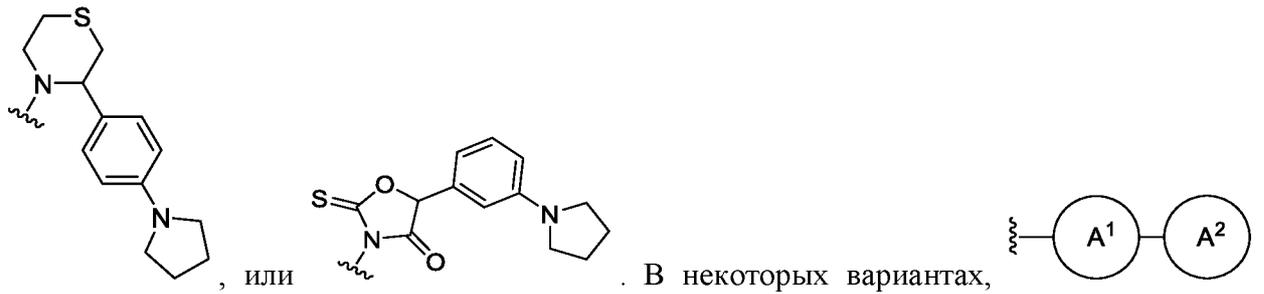
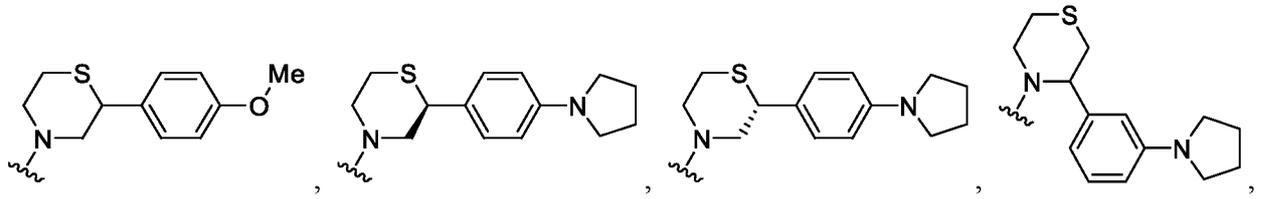
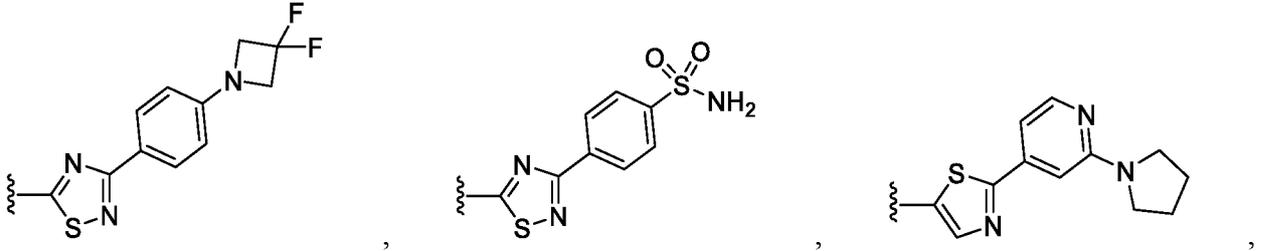
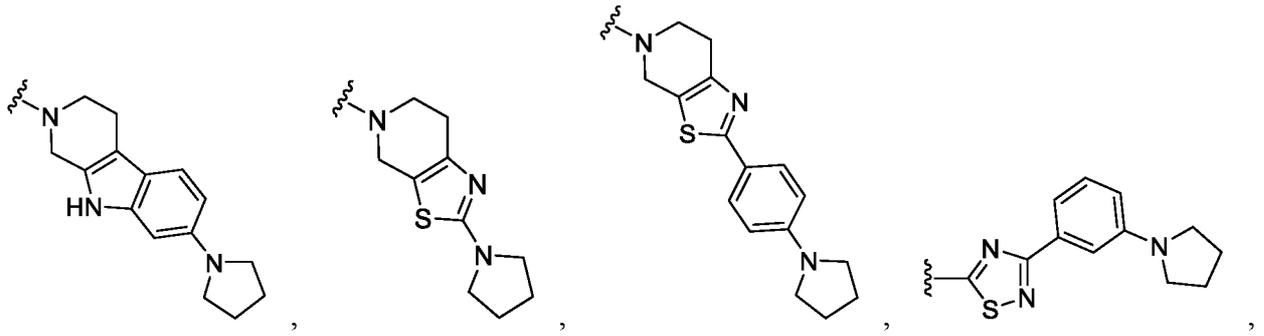




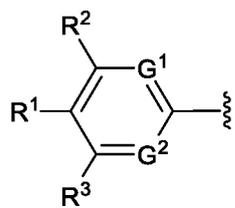




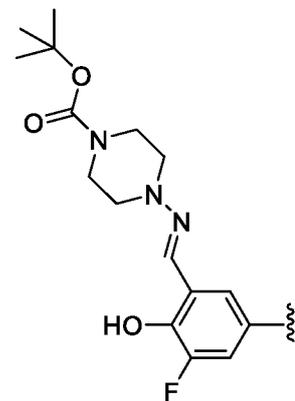
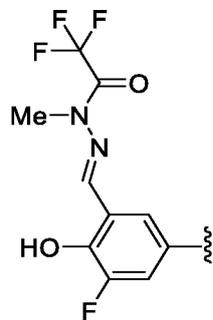
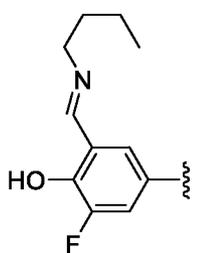
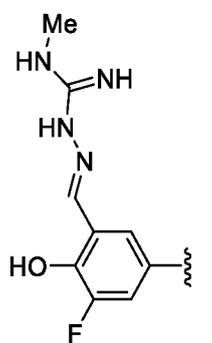
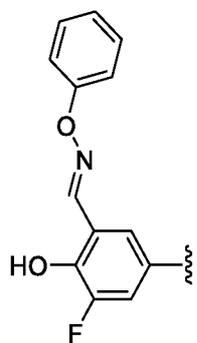
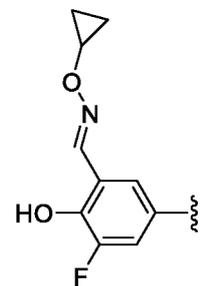
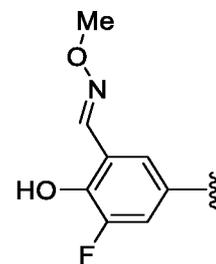
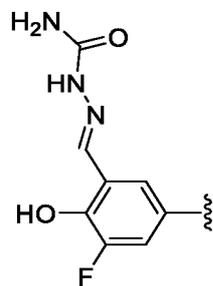
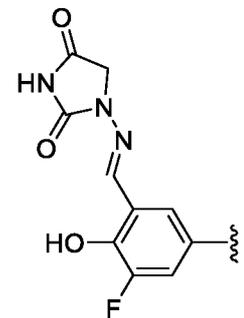
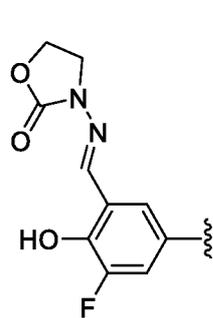
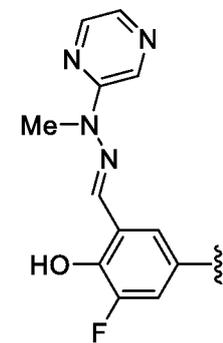
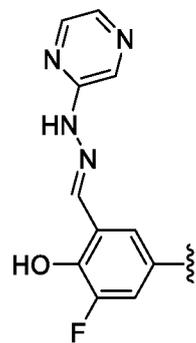
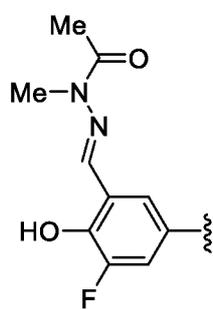
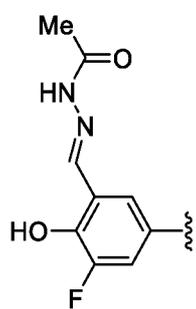
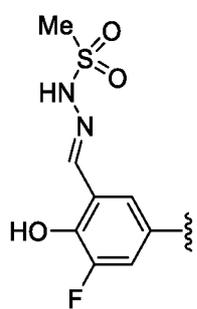
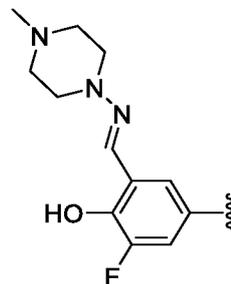
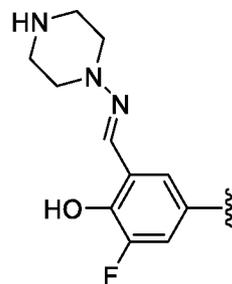
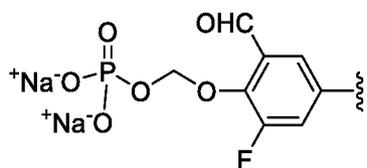
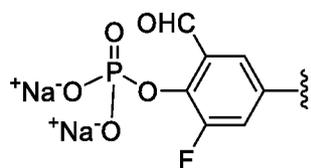
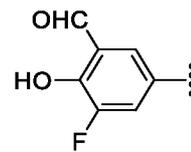


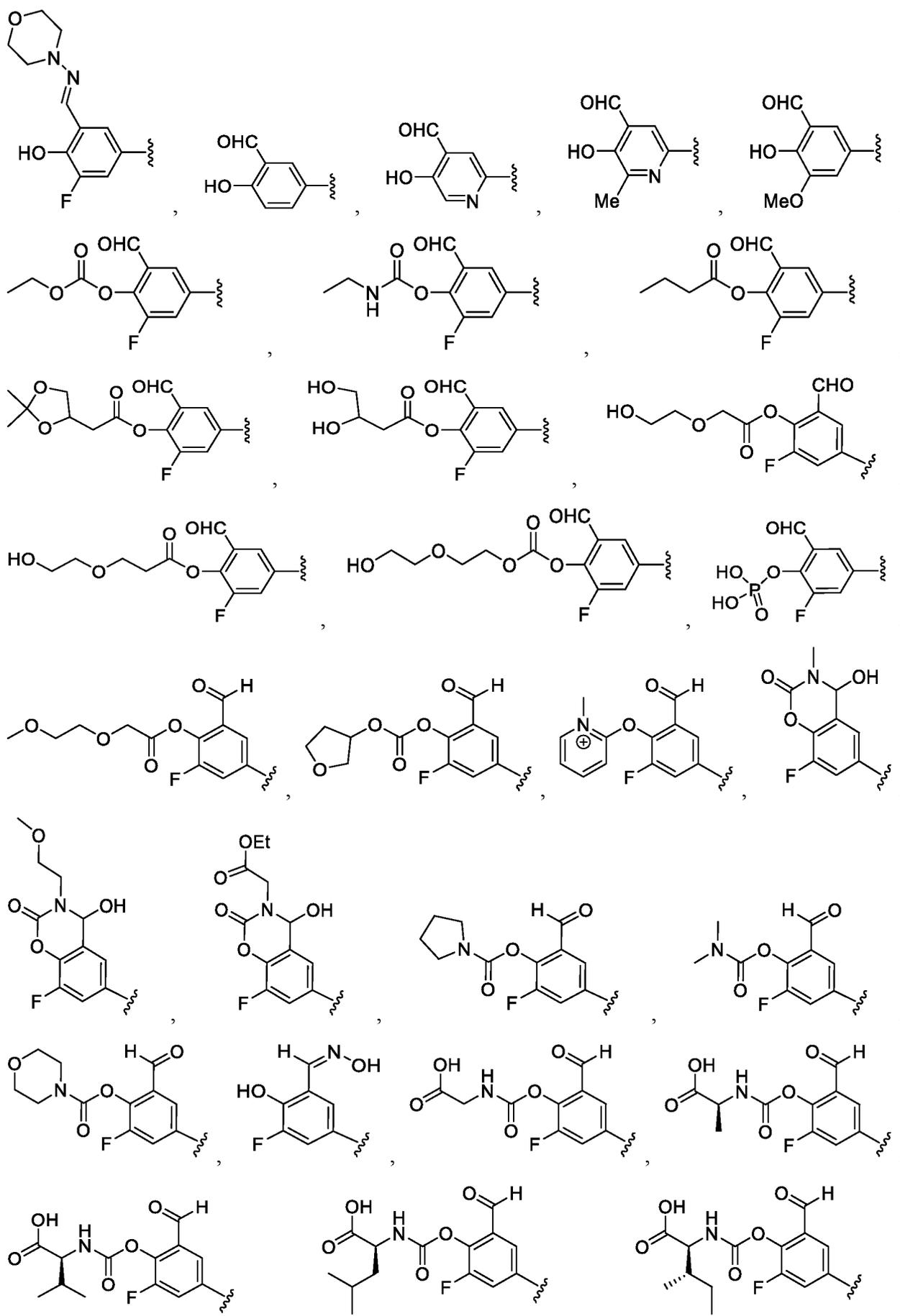


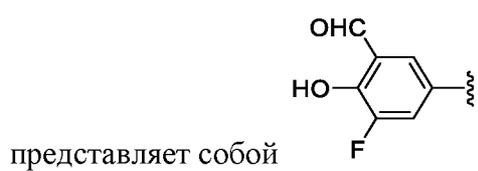
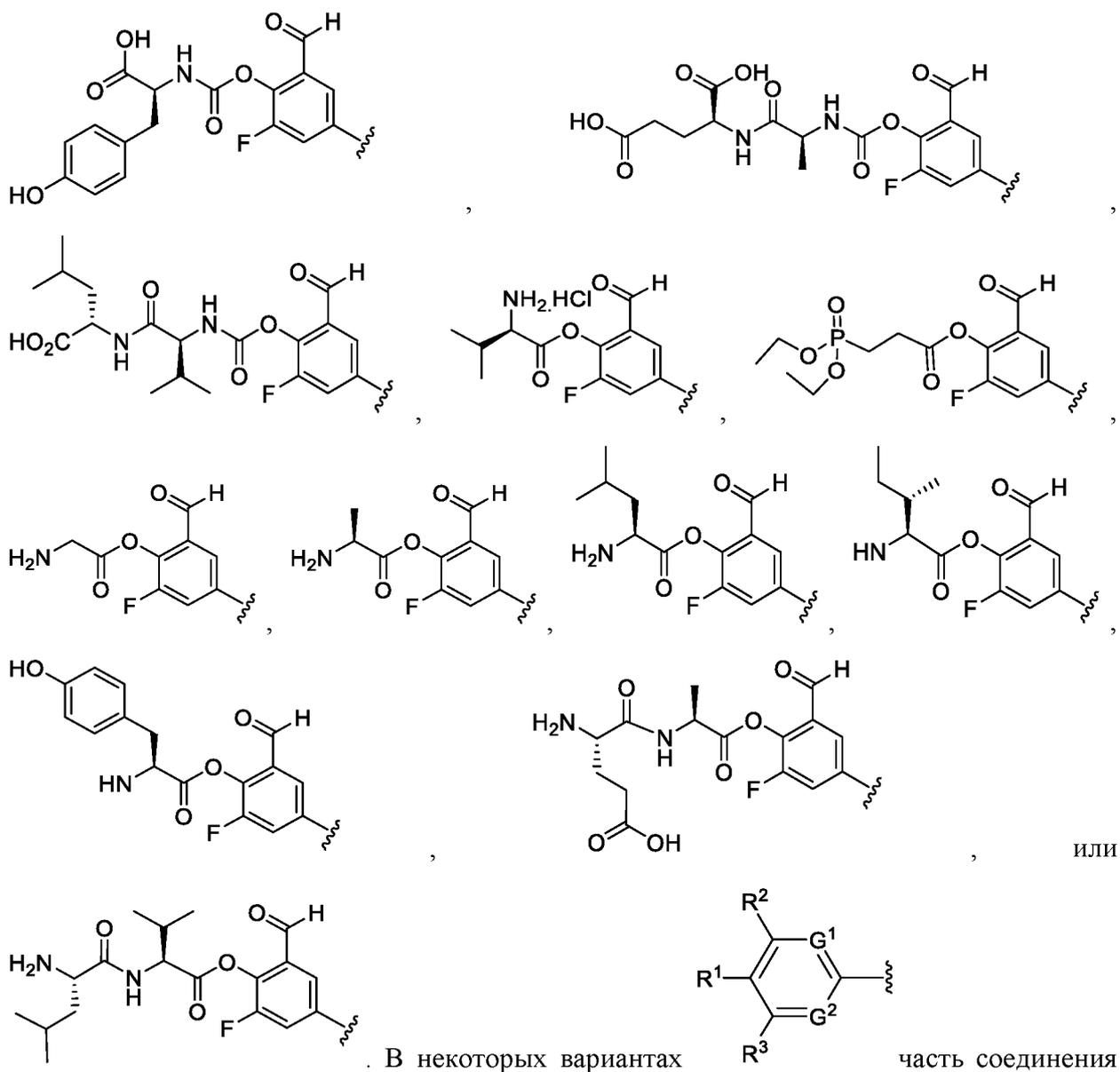
В некоторых вариантах реализации Формулы (I) или ее таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений



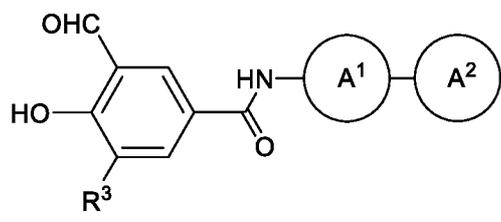
часть соединения представляет собой





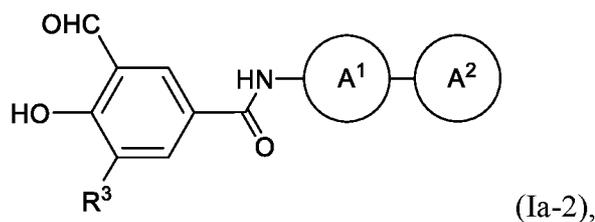


В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ia-1):



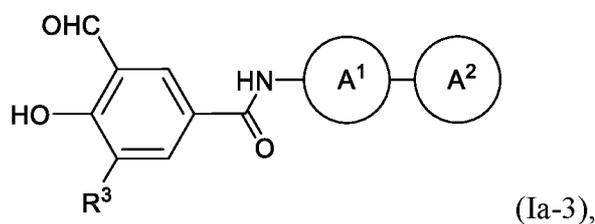
или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений, где  $R^3$ ,  $A^1$  и  $A^2$  имеют значения, определенные для Формулы (I).

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ia-2):



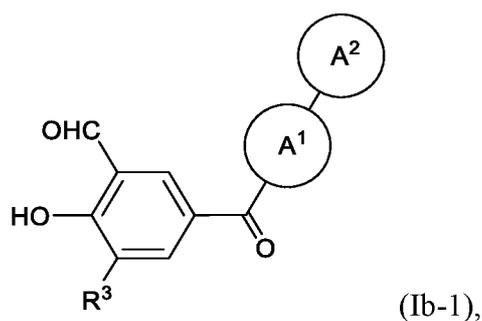
или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  и  $A^2$  имеют значения, определенные для Формулы (I); и  $A^1$  представляет собой 5-членный гетероарил.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ia-3):



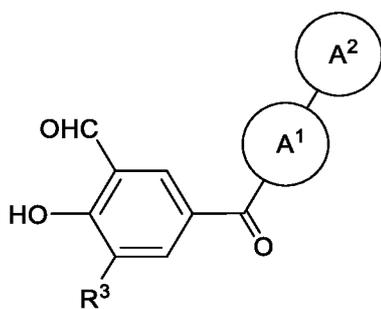
или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений, где  $A^2$  имеет значение, определенное для Формулы (I);  $A^1$  представляет собой 5-членный гетероарил; и  $R^3$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ib-1):



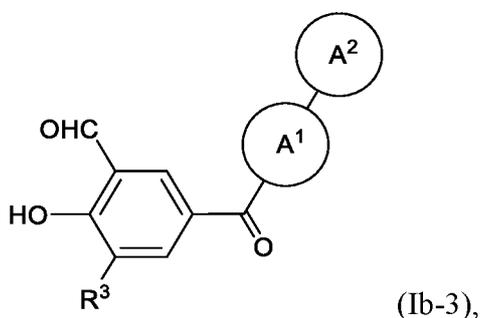
или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений, где  $R^3$ ,  $A^1$  и  $A^2$  имеют значения, определенные для Формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ib-2):



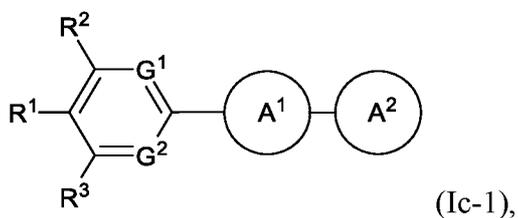
или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений, где  $A^1$  и  $A^2$  имеют значения, определенные для Формулы (I); и  $R^3$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ib-3):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений, где  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил;  $A^2$  представляет собой фенил, замещенный гетероциклилом; и  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой фенил, замещенный пирролидинилом. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой фтор.

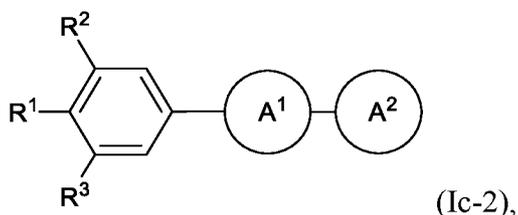
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ic-1):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I); и  $R^1$  представляет собой  $-OPO_3H_2$ ,  $-OCH_2OPO_3H_2$ ,  $-OC(O)R^{1A1}$ ,  $-OC(O)OR^{1A1}$ , или  $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ , где  $R^{1A1}$  и  $R^{1A2}$  каждый независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный

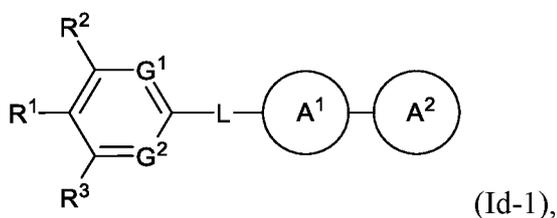
циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил, или  $O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$ , и где каждое из  $m$  и  $n$  независимо равно 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ic-2):



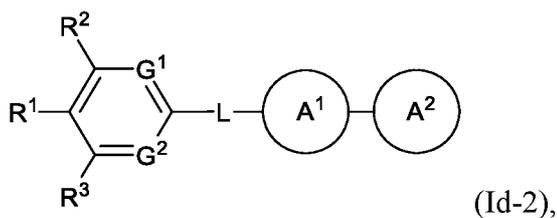
или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений, где  $R^1$  представляет собой  $-OC(O)R^{1A1}$  или  $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ ;  $R^2$  представляет собой  $-CHO$ ;  $R^3$  представляет собой галоген;  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил;  $A^2$  представляет собой фенил, замещенный гетероциклилом; и  $R^{1A1}$  и  $R^{1A2}$  являются такими, как определено для Формулы (I). В некоторых вариантах,  $A^1$  представляет собой 1,2,4-тиадиазолил. В некоторых вариантах,  $A^2$  представляет собой фенил, замещенный пирролидинилом. В некоторых вариантах,  $R^3$  представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Id-1):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений, где  $R^1$  представляет собой  $R^{1A}$ ;  $R^2$  представляет собой  $R^{2A}$ ; и  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $L$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Id-2):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений, где  $R^1$  представляет собой  $R^{2A}$ ;  $R^2$  представляет собой

$R^{1A}$ ; и  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $L$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления, когда какая-либо конкретная группа замещена, указанная группа замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_2$ - $C_6$  алкенила,  $C_2$ - $C_6$  алкинила, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{A1}$ ,  $-SR^{A1}$ ,  $-NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-NO_2$ ,  $-C=NH(OR^{A1})$ ,  $-C(O)R^{A1}$ ,  $-OC(O)R^{A1}$ ,  $-C(O)OR^{A1}$ ,  $-C(O)NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-OC(O)NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-NR^{A1}C(O)R^{A2}$ ,  $-NR^{A1}C(O)OR^{A2}$ ,  $-NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-S(O)R^{A1}$ ,  $-S(O)_2R^{A1}$ ,  $-NR^{A1}S(O)R^{A2}$ ,  $-C(O)NR^{A1}S(O)R^{A2}$ ,  $-NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ ,  $-C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ ,  $-S(O)NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$ ,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила,  $C_6$ - $C_{14}$  арила,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $CN$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $OR^{A1}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $SR^{A1}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $CF_3$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $NO_2$ ,  $-C=NH(OR^{A1})$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $C(O)R^{A1}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $OC(O)R^{A1}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $C(O)OR^{A1}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $C(O)NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $OC(O)NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $NR^{A1}C(O)R^{A2}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $NR^{A1}C(O)OR^{A2}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $S(O)R^{A1}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $S(O)_2R^{A1}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $NR^{A1}S(O)R^{A2}$ ,  $-C(O)(C_1-C_3$  алкилен) $NR^{A1}S(O)R^{A2}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $S(O)NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен)( $C_3$ - $C_8$  циклоалкил),  $-(C_1-C_3$  алкилен)(3-12-членного циклила),  $-(C_1-C_3$  алкилен)(5-10-членного гетероарила) и  $-(C_1-C_3$  алкилена)( $C_6$ - $C_{14}$  арила), где один или несколько заместителей, каждый независимо, незамещены или замещены одним или несколькими дополнительными заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $-OR^{A4}$ ,  $-NR^{A4}R^{A5}$ ,  $-C(O)R^{A4}$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R^{A4}$ ,  $-S(O)_2R^{A4}$ ,  $-P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $OR^{A4}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $NR^{A4}R^{A5}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $C(O)R^{A4}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $S(O)R^{A4}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $S(O)_2R^{A4}$ ,  $-(C_1-C_3$  алкилен) $P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$ ,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила,  $C_1$ - $C_6$  алкила, и  $C_1$ - $C_6$  алкила, замещенного оксо,  $-OH$  или галогена; где каждый  $R^{A1}$  представляет собой независимо водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $C_6$ - $C_{14}$  арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, где  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $C_6$ - $C_{14}$  арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил являются независимо незамещенными или замещенными галогеном, оксо,  $-CN$ ,  $-OR^{A6}$ ,  $-NR^{A6}R^{A7}$ ,  $-P(O)(OR^{A6})(OR^{A6})$ , фенилом, фенилом замещенным галогеном,  $C_1$ - $C_6$  алкилом, или  $C_1$ - $C_6$  алкилом, замещенным галогеном,  $-OH$  или оксо;  $R^{A2}$  и  $R^{A3}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $C_6$ - $C_{14}$  арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, где  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $C_6$ - $C_{14}$  арил, каждый из 5-6-

членного гетероарила и 3-6-членного гетероцикла независимо незамещен или замещен галогеном, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{A6}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{A6}}\text{R}^{\text{A7}}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкилом, или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкилом, замещенным галогеном,  $-\text{OH}$  или оксо; и  $\text{R}^{\text{A4}}$ ,  $\text{R}^{\text{A5}}$ ,  $\text{R}^{\text{A6}}$  и  $\text{R}^{\text{A7}}$  каждый независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкенил,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкинил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил, замещенный одним или несколькими галогенами,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкенил, замещенный одним или несколькими галогенами, или  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкинил, замещенный одним или несколькими галогенами.

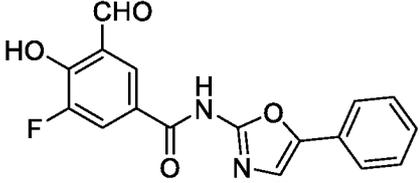
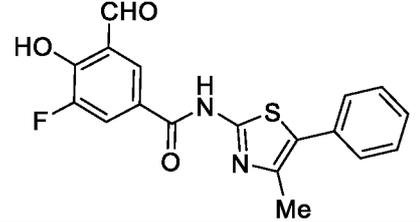
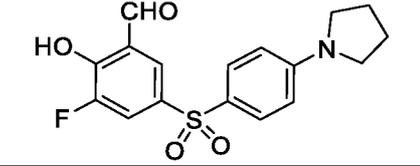
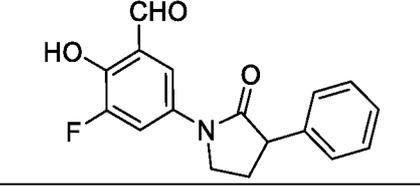
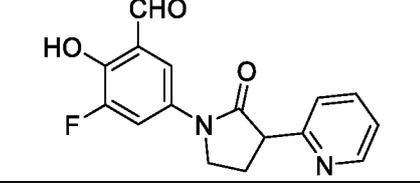
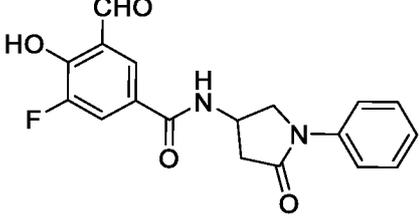
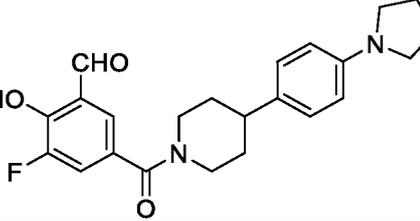
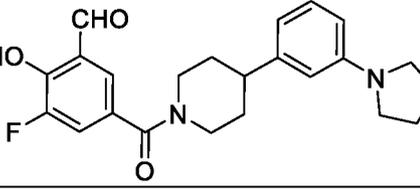
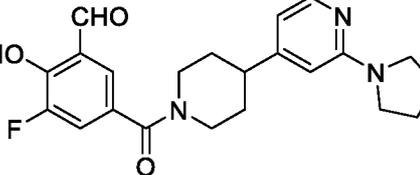
В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлены соединения и их соли, описанные в таблице 1.

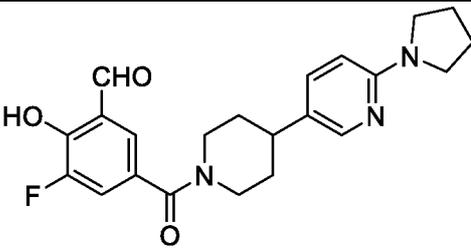
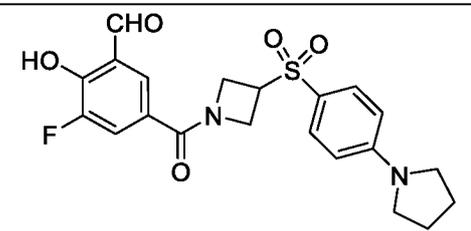
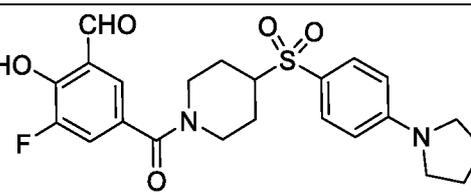
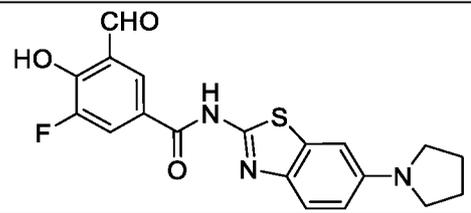
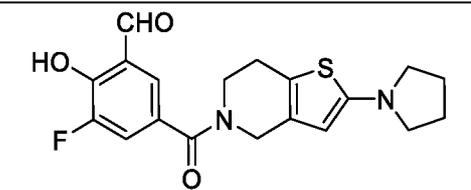
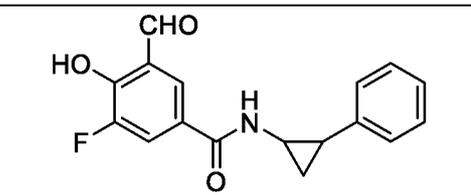
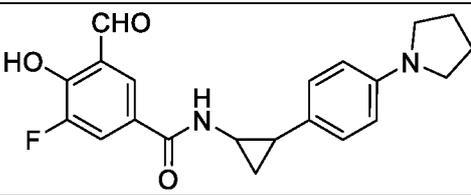
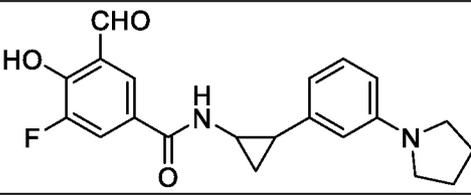
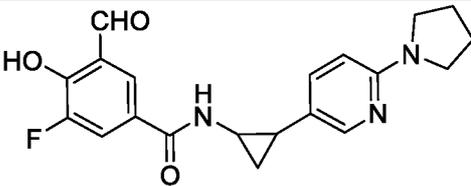
Таблица 1

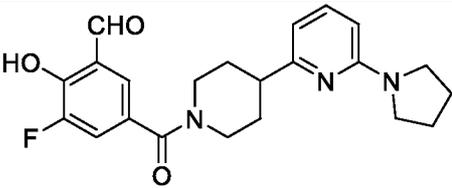
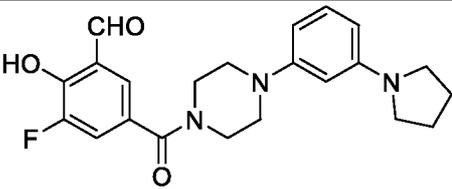
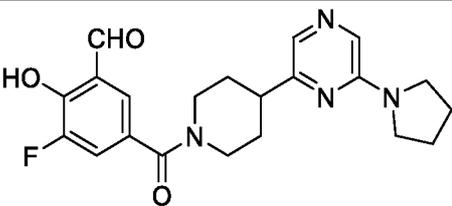
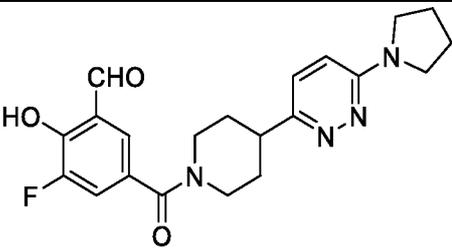
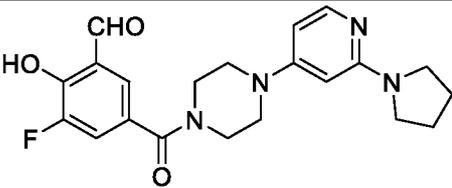
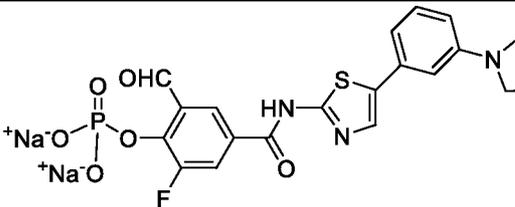
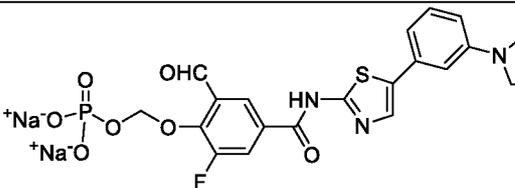
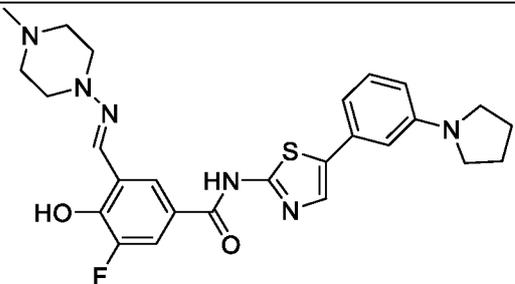
Соединение №	Химическая структура	Химическое название
1		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид
2		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид
3		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(пиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)бензамид
4		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-фенилтиазол-2-ил)бензамид
5		N-(5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
6		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-фенилтиазол-2-ил)бензамид
7		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-ил)бензамид

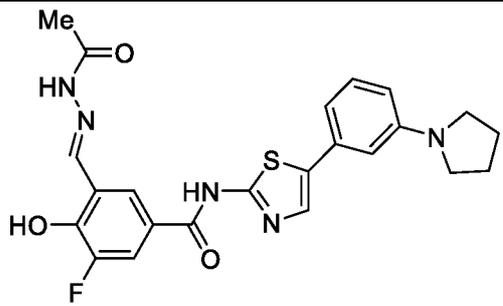
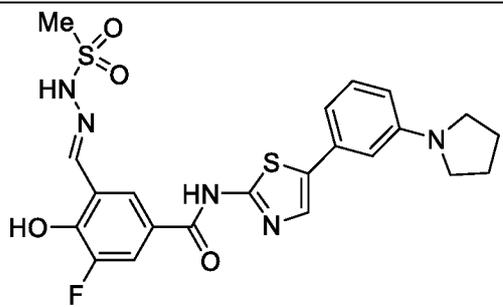
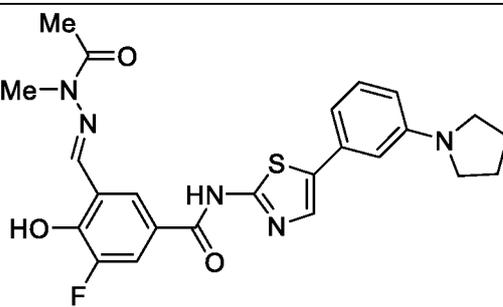
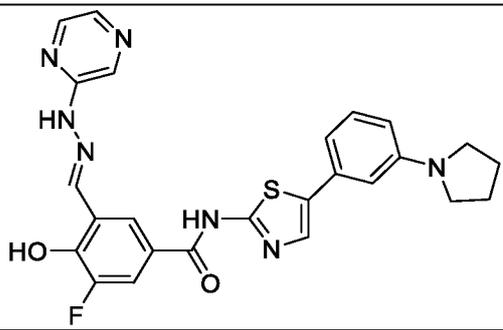
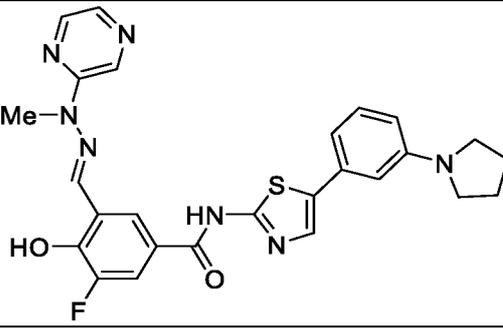
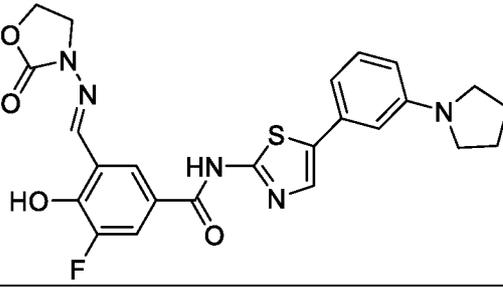
8		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(пирролидин-1-ил)тиазол-5-ил)бензамид
9		N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазол-4-карбоксамид
10		N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид
11		3-фтор-N-(5-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-5-формил-4-гидроксибензамид
12		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
13		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
14		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)бензоил)бензальдегид
15		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-фенилоксазол-4-ил)бензамид
16		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенилдигидрофосфат
17		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил этилкарбамат

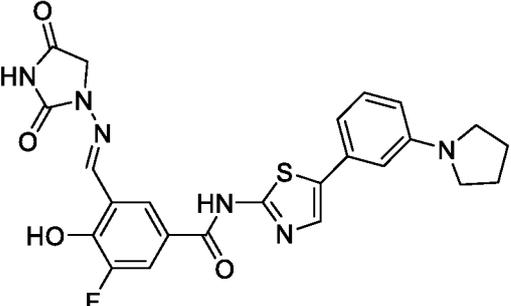
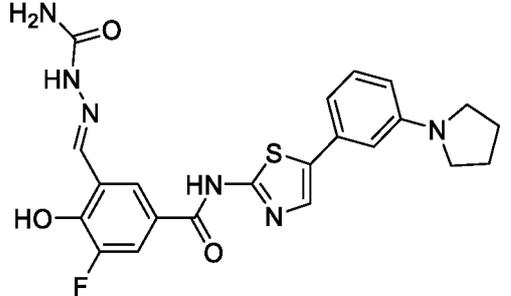
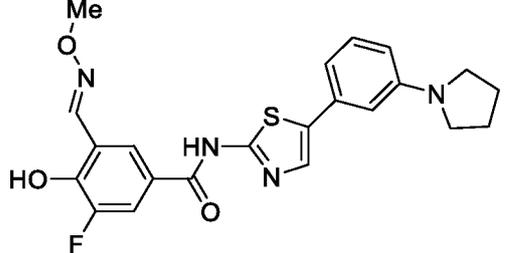
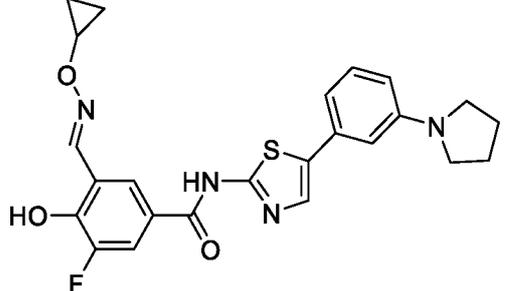
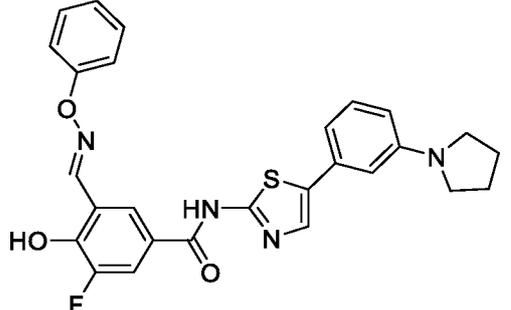
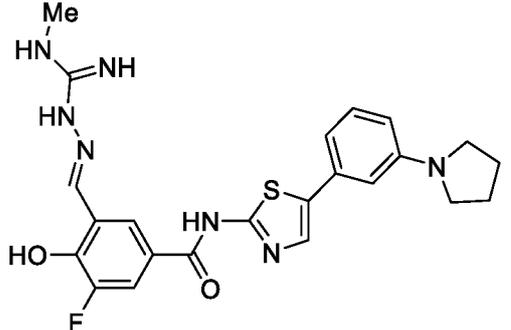
18		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-фенилтиазол-5-ил)бензальдегид
19		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамид
20		N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксибензил)-4-(пирролидин-1-ил)бензамид
21		N-(2-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)пропан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бензамид
22		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
23		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамид
24		N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-2-(пиперидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид
25		N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-2-фенилоксазол-4-карбоксамид
26		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид
27		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(пиперидин-1-ил)оксазол-2-ил)бензамид

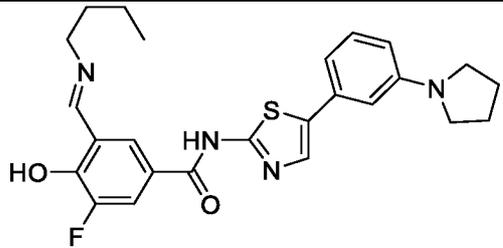
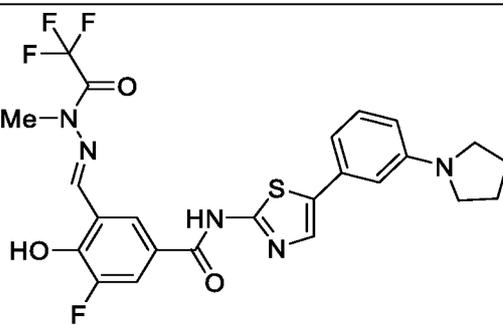
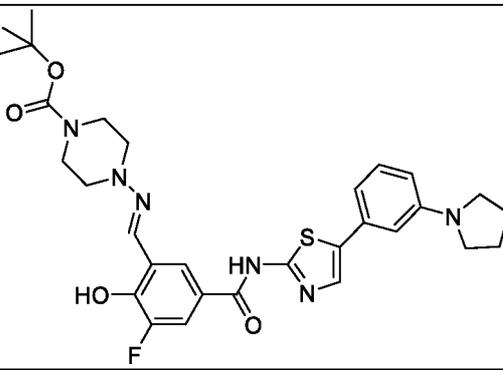
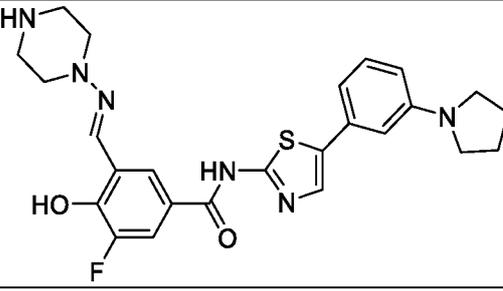
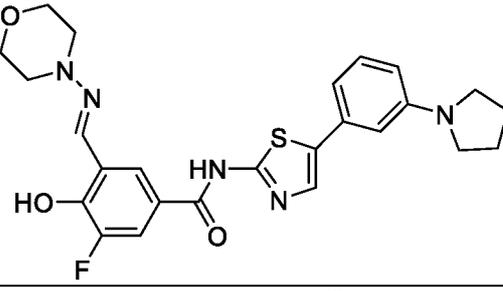
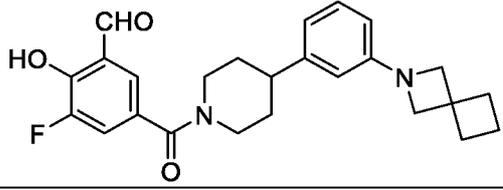
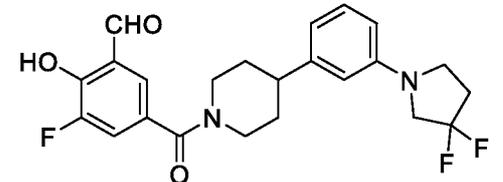
28		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-фенилоксазол-2-ил)бензамид
29		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-метил-5-фенилтиазол-2-ил)бензамид
30		3-фтор-2-гидрокси-5-((4-фенилпирролидин-1-ил)сульфонил)бензальдегид
31		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)бензальдегид
32		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-оксо-3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)бензальдегид
33		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-оксо-1-фенилпирролидин-3-ил)бензамид
34		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-фенилпирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
35		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-фенилпирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
36		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(2-пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид

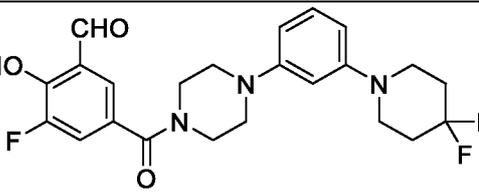
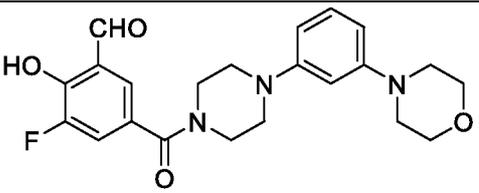
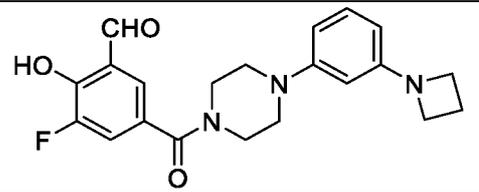
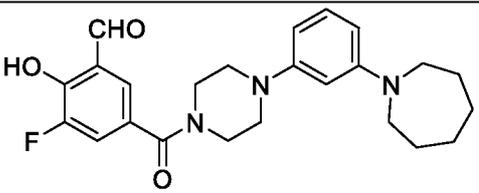
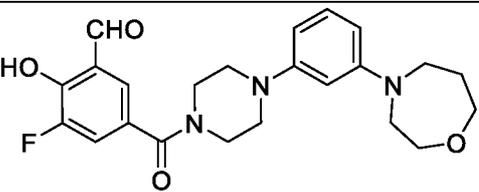
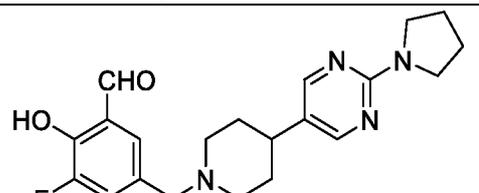
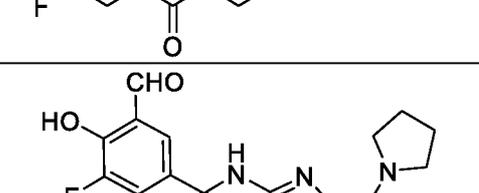
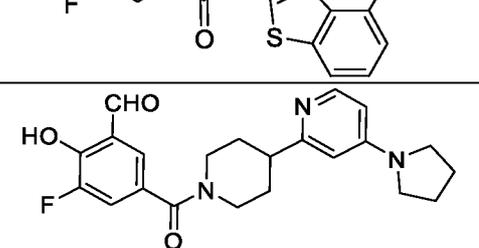
37		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
38		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)сульфонил)азетидин-1-карбонил)бензальдегид
39		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)сульфонил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
40		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)бензамид
41		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(пирролидин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил)бензальдегид
42		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-фенилциклопропил)бензамид
43		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)циклопропил)бензамид
44		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)циклопропил)бензамид
45		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)циклопропил)бензамид

46		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
47		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)бензальдегид
48		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиазин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
49		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
50		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)пиперазин-1-карбонил)бензальдегид
51		натрий 2-((1-оксиданил)-13-метил)-6-фтор-4-((5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)фенилфосфат
52		натрий (2-фтор-6-формил-4-((5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)феноксид)метил фосфат
53		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид

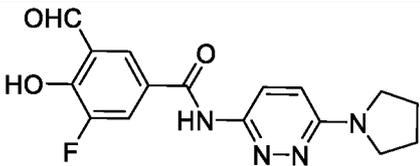
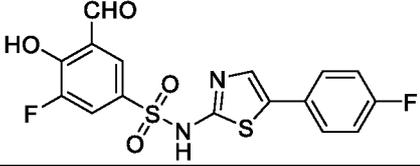
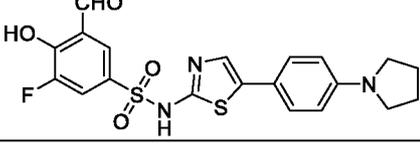
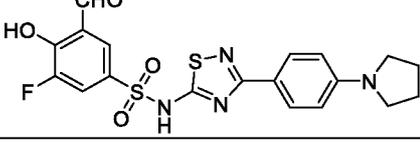
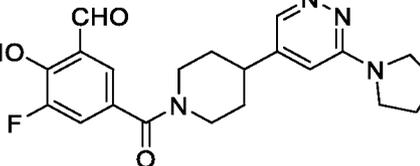
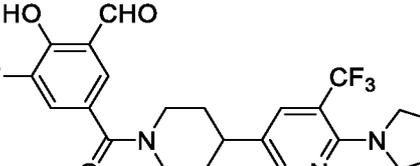
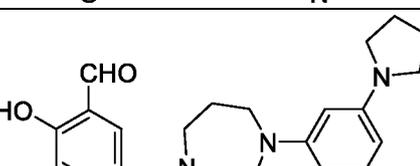
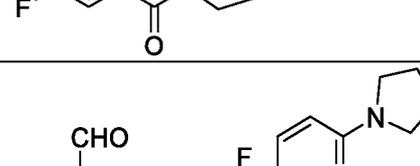
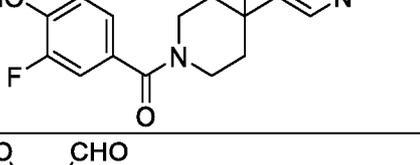
54		(E)-3-((2-ацетилгидразоно)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
55		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-((2-(метилсульфонил)гидразоно)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
56		(E)-3-((2-ацетил-2-метилгидразоно)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
57		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-((2-(пиразин-2-ил)гидразоно)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
58		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-((2-метил-2-(пиразин-2-ил)гидразоно)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
59		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-(((2-оксооксазолидин-3-ил)имино)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид

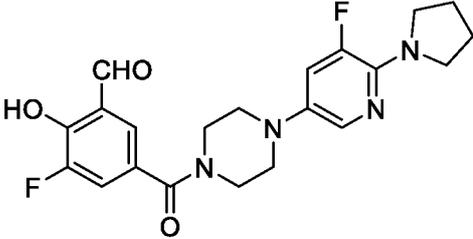
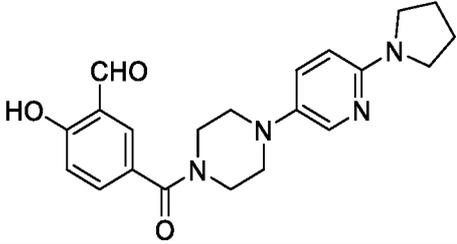
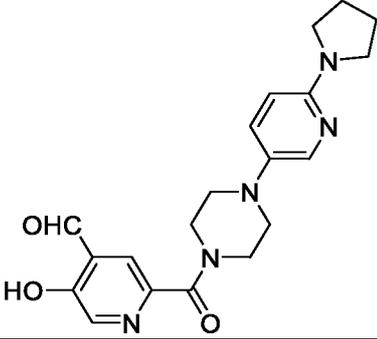
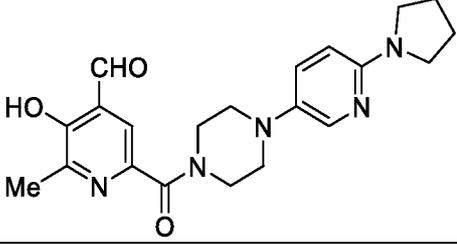
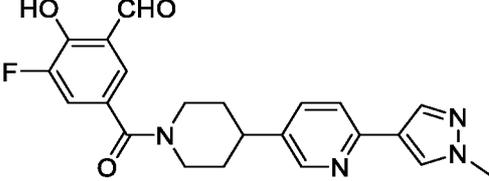
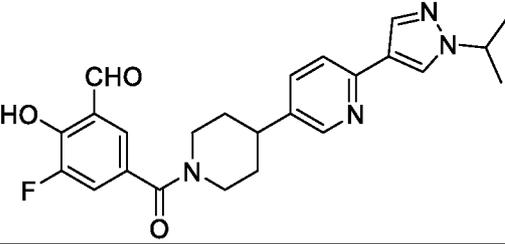
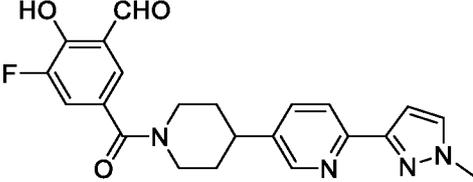
60		(E)-3-(((2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)имино)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
61		(E)-2-(3-фтор-2-гидрокси-5-((5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)бензилиден)гидразин-1-карбоксамид
62		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-((метоксиимино)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
63		(E)-3-((циклопропоксиимино)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
64		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-((феноксиимино)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
65		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-((2-(N-метилкарбамимидоил)гидразоно)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид

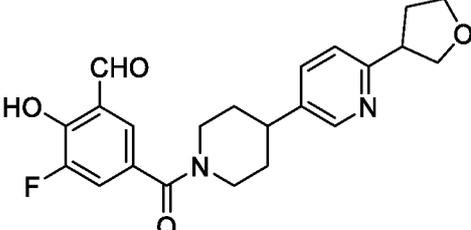
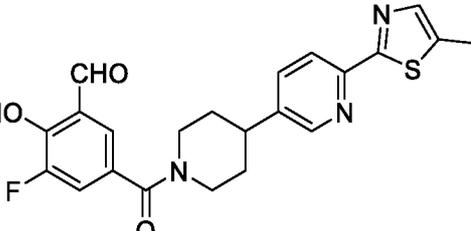
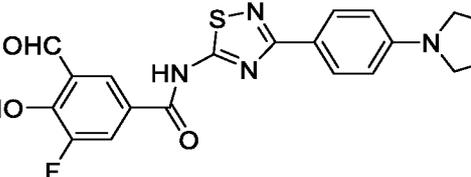
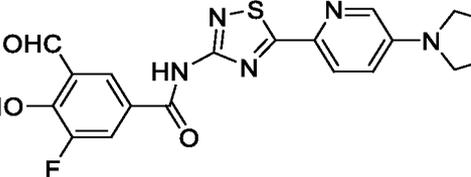
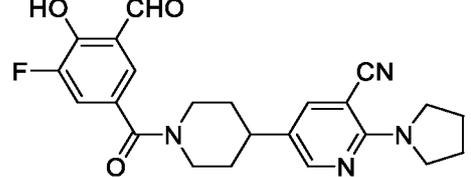
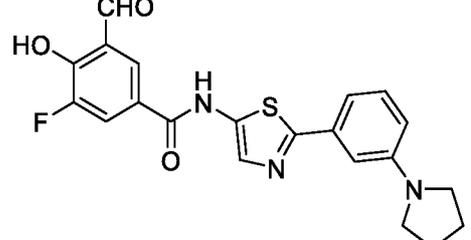
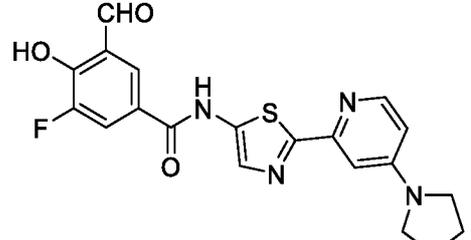
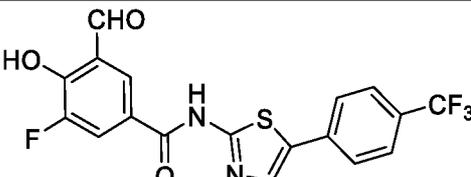
66		(E)-3-((бутилимино)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
67		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-((2-метил-2-(2,2,2-трифторацетил)гидразоно)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
68		трет-бутил (E)-4-((3-фтор-2-гидрокси-5-((5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)бензилиден)амино)пиперазин-1-карбоксилат
69		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-((пиперазин-1-илимино)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
70		(E)-3-фтор-4-гидрокси-5-((морфолиноино)метил)-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
71		5-(4-(3-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
72		5-(4-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид

73		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)бензальдегид
74		5-(4-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
75		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-морфолинофенил)пиперазин-1-карбонил)бензальдегид
76		5-(4-(3-(азетидин-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
77		5-(4-(3-(азепан-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
78		5-(4-(3-(1,4-оказепан-4-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
79		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
80		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)бензамид
81		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид

82		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид
83		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид
84		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)азетидин-1-карбонил)бензальдегид
85		3-фтор-2-гидрокси-5-((1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)азетидин-3-ил)сульфонил)бензальдегид
86		3-фтор-2-гидрокси-5-((1-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)азетидин-3-ил)сульфонил)бензальдегид
87		3-фтор-2-гидрокси-5-((2-фенилтиазол-5-ил)сульфонил)бензальдегид
88		-фтор-2-гидрокси-5-((3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)сульфонил)бензальдегид
89		3-фтор-2-гидрокси-5-((2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)сульфонил)бензальдегид
90		3-фтор-2-гидрокси-5-((3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)сульфонил)бензальдегид
91		3-фтор-2-гидрокси-5-((6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)бензальдегид

92		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензамид
93		3-фтор-N-(5-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-5-формил-4-гидроксибензолсульфонамид
94		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
95		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензолсульфонамид
96		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
97		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
98		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбонил)бензальдегид
99		3-фтор-5-(4-фтор-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)-2-гидроксибензальдегид
100		3-фтор-5-(4-(6-(гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбонил)-2-гидроксибензальдегид

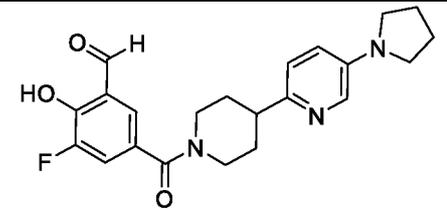
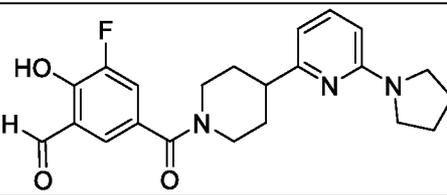
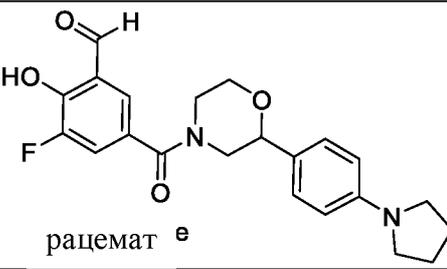
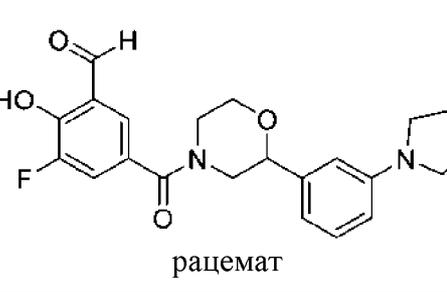
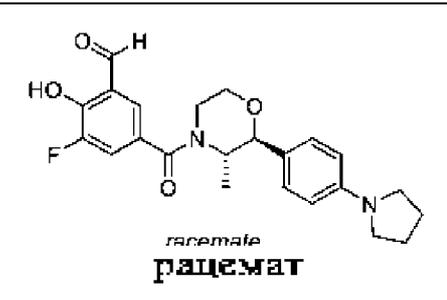
101		3-фтор-5-(4-(5-фтор-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбонил)-2-гидроксибензальдегид
102		2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбонил)бензальдегид
103		5-гидрокси-2-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбонил)изоникотиновый альдегид
104		3-гидрокси-2-метил-6-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбонил)изоникотиновый альдегид
105		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
106		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
107		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид

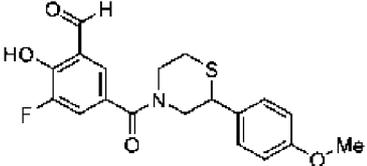
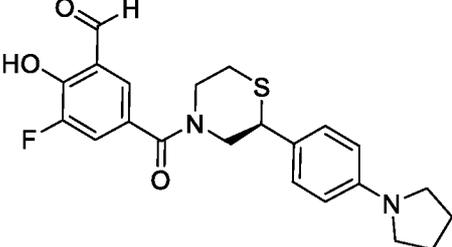
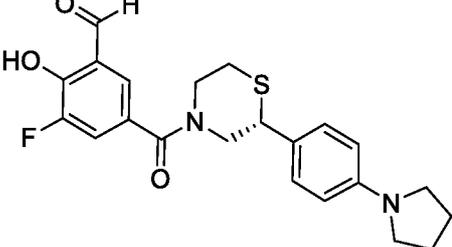
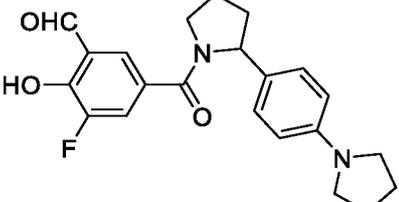
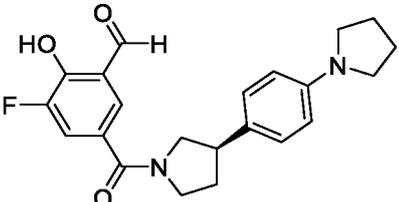
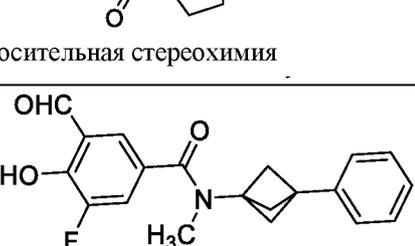
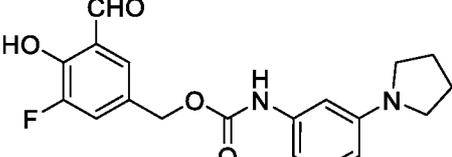
108		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
109		5-(4-(6-(5-циклопропилтиазол-2-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
110		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензамид
111		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)бензамид
112		5-(1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксибензоил)пиперидин-4-ил)-2-(пирролидин-1-ил)никотинитрил
113		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензамид
114		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(4-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)тиазол-5-ил)бензамид
115		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид

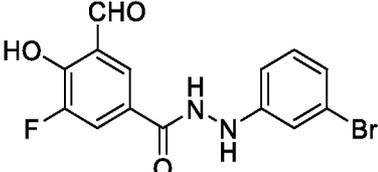
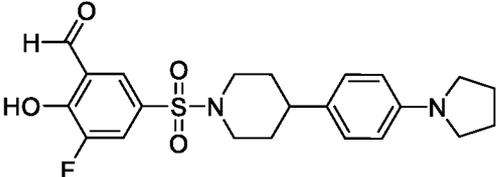
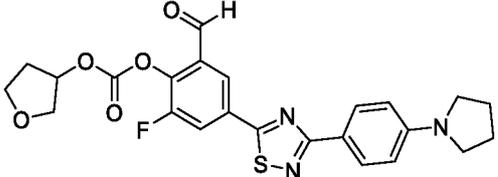
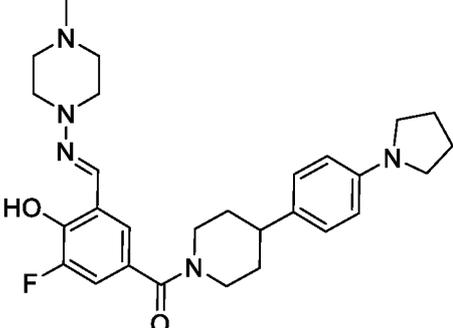
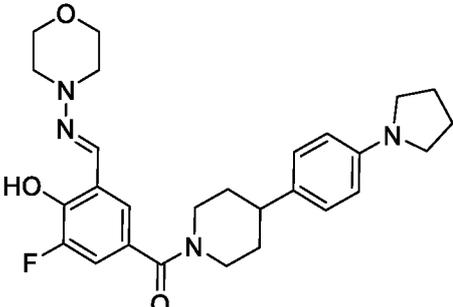
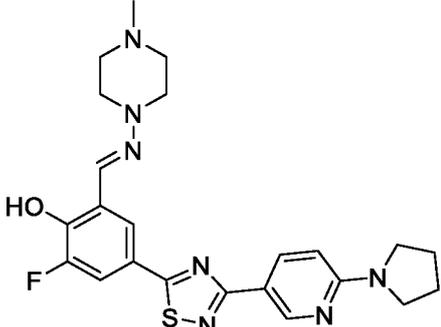
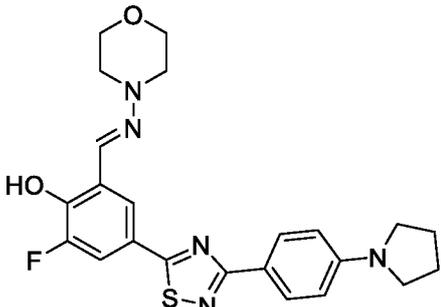
116		3-формил-4-гидрокси-5-метокси-N-(5-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
117		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(метилсульфонил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
118		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(сульфамойлфенил)тиазол-2-ил)бензамид
119		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(N-метилсульфамойл)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
120		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(метилсульфонамидо)фенил)тиазол-2-ил)бензамид
121		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензамид
122		этил (2-фтор-6-формил-4-((5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)фенил) карбонат
123		2-фтор-6-формил-4-((5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)фенил этилкарбамат
124		2-фтор-6-формил-4-((5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)фенил бутират
125		2-фтор-6-формил-4-((5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)фенил 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)ацетат

126		2-фтор-6-формил-4-((5-(3-(2-гидроксипропаноат)окси)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)фенил 3,4-дигидроксибутаноат
127		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид
128		2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид
129		5-гидрокси-2-(2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)изоникотиновый альдегид
130		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид
131		2-фтор-6-формил-4-((5-(3-(2-гидроксиэтокси)пропаноат)окси)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)фенил 3-(2-гидроксиэтокси)пропаноат
132		2-фтор-6-формил-4-((5-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)карбонат)окси)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)фенил (2-(2-гидроксиэтокси)этил) карбонат
133		этил (2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил) карбонат
134		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил бутират
135		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)ацетат

136		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил 3,4-дигидроксибутаноат
137		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил 2-(2-гидроксиэтокси)ацетат
138		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил 3-(2-гидроксиэтокси)пропаноат
139		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил (2-(2-гидроксиэтокси)этил) карбонат
140		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбонил)бензальдегид
141		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбонил)бензальдегид трифторацетатная соль
142		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-гидрокси-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
143		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенэтил)бензамид
144		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пропил)бензамид

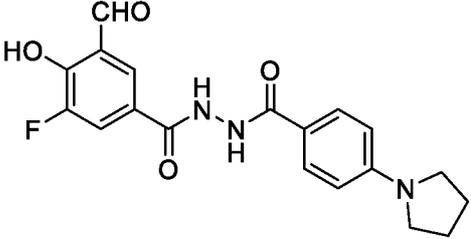
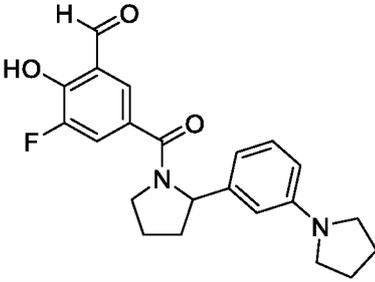
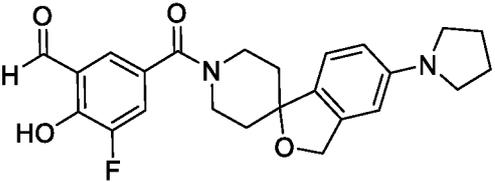
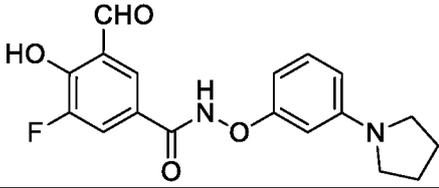
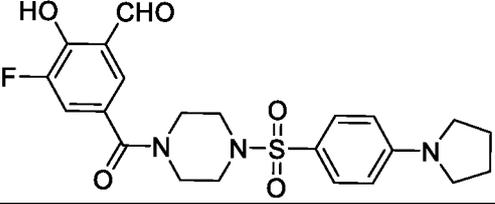
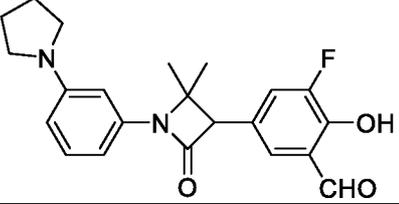
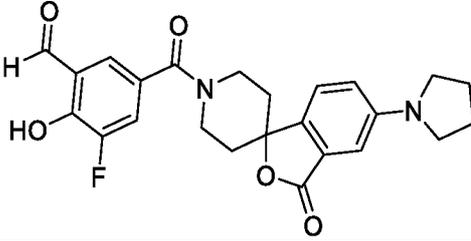
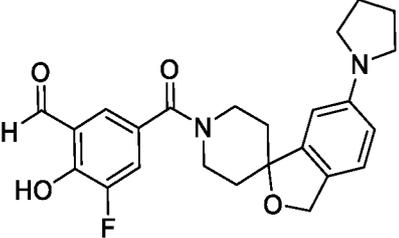
145		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
146		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид
147	 <p>рацемат <sup>e</sup></p>	рац-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид
148	 <p>относительная стереохимия <u>у</u></p>	относительный-(S)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид
149	 <p>относительная стереохимия <u>гу</u></p>	относительный-(R)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид
150	 <p>рацемат</p>	рац-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид
151	 <p>racemate рацемат</p>	рац-3-фтор-2-гидрокси-5-((2S,3S)-3-метил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид

152		рац-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-метоксифенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегид
153		относительный-(S)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегид
154		относительный-(R)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегид
155		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид
156	 <p>относительная стереохимия <i>stry</i></p>	относительный-(R)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид
157	 <p>относительная стереохимия</p>	относительный-(S)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид
158		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-метил-N-(3-фенилбисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензамид
159		3-фтор-5-формил-4-гидроксибензил (3-(пирролидин-1-ил)фенил)карбамат

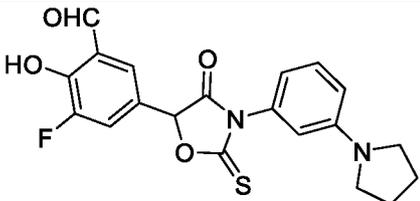
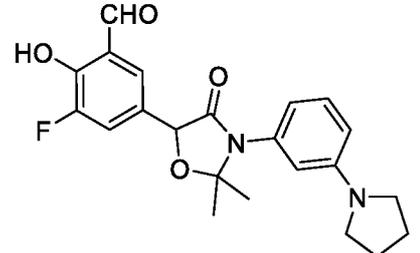
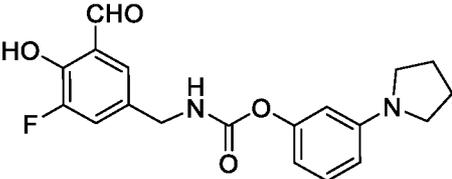
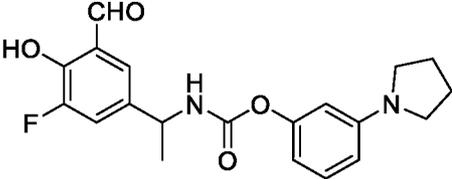
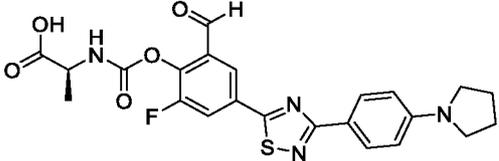
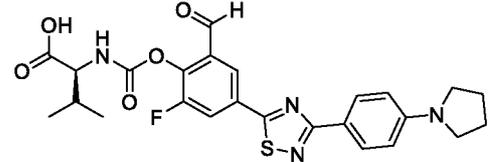
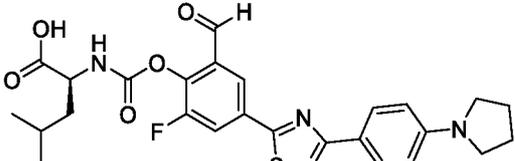
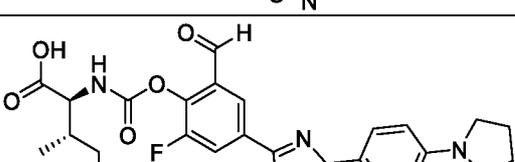
160		N'-(3-бромфенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензогидразид
161		3-фтор-2-гидрокси-5-((4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)бензальдегид
162		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил (тетрагидрофуран-3-ил) карбонат
163		(3-фтор-4-гидрокси-5-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)фенил)(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метанон
164		(3-фтор-4-гидрокси-5-((морфолиноимино)метил)фенил)(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метанон
165		(E)-2-фтор-6-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенол
166		2-фтор-6-((морфолиноимино)метил)-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенол

167		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензамид
168		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиазол-5-ил)бензамид
169		5-(3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
170		4-(5-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)бензолсульфонамид
171		(Z)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)оксим бензальдегида
172		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил пирролидин-1-карбоксилат
173		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил диметилкарбамат
174		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил морфолин-4-карбоксилат
175		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил 4-метилпиперазин-1-карбоксилат

176		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил 2-(2-метоксиэтокси)ацетат
177		2-(2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)феноксид)-1-метилпиридин-1-иум
178		8-фтор-4-гидрокси-3-метил-6-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,3]оксазин-2-он
179		8-фтор-4-гидрокси-3-(2-метоксиэтил)-6-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,3]оксазин-2-он
180		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид
181		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид
182		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегид

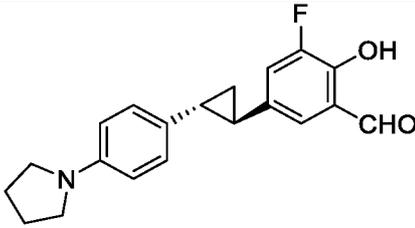
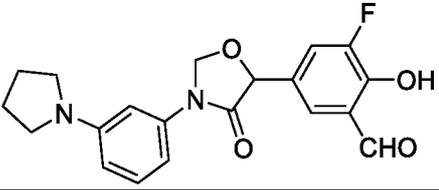
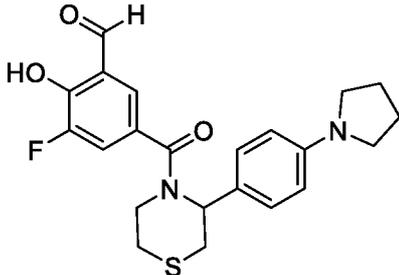
183		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N'-(4-(пирролидин-1-ил)бензоил)бензогидразид
184		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид
185		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(5-(пирролидин-1-ил)-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил)бензальдегид
186		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(пирролидин-1-ил)фенокси)бензамид
187		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)сульфонил)пиперазин-1-карбонил)бензальдегид
188		5-(2,2-диметил-4-оксо-1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)азетидин-3-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
189		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-оксо-5-(3-(пирролидин-1-ил)-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил)бензальдегид
190		3-фтор-2-гидрокси-5-(6-(6-(пирролидин-1-ил)-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил)бензальдегид

191		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(пирролидин-1-ил)-2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-1'-карбонил)бензальдегид
192		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(пирролидин-1-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил)бензальдегид
193		3-фтор-2-гидрокси-5-(6-(пирролидин-1-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбонил)бензальдегид
194		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-оксо-6-(пирролидин-1-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбонил)бензальдегид
195		3-фтор-2-гидрокси-5-(7-(пирролидин-1-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2-карбонил)бензальдегид
196		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил)бензальдегид
197		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(пирролидин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил)бензальдегид
198		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-метил-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензамид

199		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-оксо-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-2-тиоксооксазолидин-5-ил)бензальдегид
200		5-(2,2-диметил-4-оксо-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)оксазолидин-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
201		3-(пирролидин-1-ил)фенил (3-фтор-5-формил-4-гидроксибензил)карбамат
202		3-(пирролидин-1-ил)фенил (1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)этил)карбамат
203		((2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенокси)карбонил)глицин
204		((2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенокси)карбонил)-L-аланин
205		((2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенокси)карбонил)-L-валин
206		((2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенокси)карбонил)-L-лейцин
207		((2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенокси)карбонил)-L-изолейцин

208		((2-фтор-6-формил-4-(3-(4- пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4- тиадиазол-5- ил)фенокси)карбонил)-L-тирозин
209		((2-фтор-6-формил-4-(3-(4- пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4- тиадиазол-5- ил)фенокси)карбонил)-L-тирозин
210		((2-фтор-6-формил-4-(3-(4- пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4- тиадиазол-5- ил)фенокси)карбонил)-L-валил-L- лейцин
211		этил 2-(8-фтор-4-гидрокси-2-оксо- 6-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)- 1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2H- бензо[е][1,3]оксазин-3(4H)- ил)ацетат
212		2-фтор-6-формил-4-(3-(4- пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4- тиадиазол-5-ил)фенил D-валинат гидрохлорид
213		2-фтор-6-формил-4-(3-(4- пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4- тиадиазол-5-ил)фенил 3- (диэтоксифосфорил)пропаноат
214		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-гидрокси- 4-(4-(пирролидин-1- ил)фенил)пиперидин-1- карбонил)бензальдегид
215		2-фтор-6-формил-4-(3-(4- пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4- тиадиазол-5-ил)фенил глицинат
216		2-фтор-6-формил-4-(3-(4- пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4- тиадиазол-5-ил)фенил L-аланинат

217		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил L-лейцинат
218		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил (2S,3S)-2-(12-азанил)-3-метилпентаноат
219		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил (S)-2-(12-азанил)-3-(4-гидроксифенил)пропаноат
220		(S)-4-амино-5-(((S)-1-(2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенокси)-1-оксoproпан-2-ил)амино)-5-оксopентановая кислота
221		2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил L-лейцил-L-валинат
222		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-оксо-5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)бензальдегид
223		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-оксо-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)оксазолидин-4-ил)бензальдегид
224		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-оксо-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)имидазолидин-4-ил)бензальдегид
225		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-оксо-1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)имидазолидин-4-ил)бензальдегид

226		3-фтор-2-гидрокси-5-((1R,2R)-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)циклопропил)бензальдегид
227		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-оксо-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)оксазолидин-5-ил)бензальдегид
228		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегид

Любая формула или соединение, приведенные здесь, такие как Формула (I) или соединения таблицы 1, предназначены для представления соединений, имеющих структуры, представленные структурной формулой, а также определенные варианты или формы. В частности, соединения любой приведенной здесь формулы могут содержать связи с ограниченным вращением и, следовательно, существовать в различных геометрических конфигурациях. Кроме того, соединения любой представленной здесь формулы могут иметь центры асимметрии и, следовательно, существовать в различных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в рамках формулы. Таким образом, любая приведенная здесь формула предназначена для обозначения рацемата, одной или нескольких энантиомерных форм, одной или нескольких диастереомерных форм, одной или нескольких атропоизомерных форм (например, геоизомерных форм) и их смесей в любом соотношении. Если соединение таблицы 1 изображено с конкретной стереохимической конфигурацией, здесь также предусмотрена любая альтернативная стереохимическая конфигурация соединения, а также смесь стереоизомеров соединения в любом соотношении. Любое соединение из таблицы 1 представляет собой рацемат, одну или несколько энантиомерных форм, одну или несколько диастереомерных форм, одну или несколько атропоизомерных форм (например, геоизомерных форм) и их смеси в любом соотношении. Кроме того, некоторые структуры могут существовать в виде таутомеров или атропоизомеров. Кроме того, любая приведенная здесь формула предназначена для обозначения гидратов, сольватов и аморфных форм таких соединений и их смесей, даже если такие формы не указаны явно.

В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой воду, а сольваты представляют собой гидраты.

Соединения Формулы (I) или таблицы 1 могут быть получены и/или составлены в виде фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованы органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п. Эти соли могут быть получены из неорганических или органических кислот. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксиленсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты,  $\gamma$ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли образуются, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координирует с органической основой. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, трометамин, триметарин, дициклогексиламин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-этилглюкамин, N-метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы, аминокислоты, такие как лизин, аргинин, гистидин и т.п. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. В некоторых вариантах

осуществления органические нетоксичные основания представляют собой L-аминокислоты, такие как L-лизин и L-аргинин, трометамин, N-этилглюкамин и N-метилглюкамин. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Списки других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Для соединения, описанного в настоящем документе, которое содержит основной азот, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или с органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфокислота, такая как лаурилсульфокислота, п-толуолсульфокислота, метансульфокислота, бензолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота или любая совместимая смесь кислот, таких как приведенные здесь в качестве примеров, и любые другие кислоты и их смеси, которые рассматриваются как эквиваленты или приемлемые заменители в свете обычного уровня квалификации в этой технологии.

Соединения, изображенные здесь, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, и понятно, что композиции и способы, представленные в настоящем документе, охватывают все соли и сольваты соединений, изображенных здесь, а также несольевые и несольватные формы соединения, как это хорошо понятно специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления соли соединений, предложенных в настоящем документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли.

Репрезентативные примеры соединений, подробно описанных в настоящем

документе, включая промежуточные и конечные соединения, изображены в таблицах и в других местах настоящего документа. Понятно, что в одном аспекте любое из соединений может быть использовано в подробно описанных здесь способах, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые можно выделить и ввести индивидууму.

В одном варианте соединения настоящего изобретения представляют собой синтетические соединения, приготовленные для введения индивидууму. В другом варианте предложены композиции, содержащие соединение в основном в чистом виде. В другом варианте предложены фармацевтические композиции, содержащие подробно описанное здесь соединение и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте предусмотрены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений подходят для любого соединения или его формы, подробно описанных здесь.

Любой вариант или воплощение  $R^1$ ,  $R^{1A}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{1A1}$ ,  $R^{1A2}$ ,  $R^{1A3}$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $R^{2A1}$ ,  $R^{2A1A}$ ,  $R^{2A1B}$ ,  $R^{2A1C}$ ,  $R^{2A1D}$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $L$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{4E}$ ,  $R^{4F}$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^{1a1}$ ,  $R^{1a2}$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $n^1$ ,  $n^2$ ,  $X$ ,  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^{A3}$ ,  $R^{A4}$ ,  $R^{A5}$ ,  $R^{A6}$ , и  $R^{A7}$  представленные в настоящем документе, могут быть объединены с любым другим вариантом или вариантом осуществления  $R^1$ ,  $R^{1A}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{1A1}$ ,  $R^{1A2}$ ,  $R^{1A3}$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $R^{2A1}$ ,  $R^{2A1A}$ ,  $R^{2A1B}$ ,  $R^{2A1C}$ ,  $R^{2A1D}$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $L$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{4E}$ ,  $R^{4F}$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^{1a1}$ ,  $R^{1a2}$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $n^1$ ,  $n^2$ ,  $X$ ,  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^{A3}$ ,  $R^{A4}$ ,  $R^{A5}$ ,  $R^{A6}$ , и  $R^{A7}$  как если бы каждое сочетание было индивидуально и конкретно описано.

Варианты осуществления также относятся к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений, описанных в настоящем документе, и к способам лечения с использованием таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин «пролекарство» означает предшественник указанного соединения, которое после введения субъекту дает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при введении субъекту до физиологического pH превращают в соединение Формулы (I)). «Фармацевтически приемлемое пролекарство» представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные процедуры выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Варианты осуществления также относятся к фармацевтически активным метаболитам соединений, описанных в настоящем документе, и к применению таких метаболитов в способах, представленных в настоящем документе. «Фармацевтически активный метаболит» означает фармакологически активный продукт метаболизма в

организме описанного здесь соединения или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием обычных способов, известных или доступных в данной области. См., например, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

#### Химические определения

Следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное. Любые неопределенные термины имеют свои признанные в технике значения.

Термин «алкил» относится к одновалентной насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью или их комбинации, имеющей указанное число атомов углерода (т.е. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> означает от одного до десяти атомов углерода). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые в свете обычного опыта в данной области техники и идей, представленных в данном документе, можно было бы считать эквивалентными любому из приведенных выше примеров.

Термин «алкокси» относится к -O-алкилу. Примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Термин «алкенил» относится к ненасыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью или их комбинации, имеющей указанное число атомов углерода и имеющей одну или несколько двойных связей. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил (или винил), аллил и бут-3-ен-1-ил. В этот термин включены цис- и транс-изомеры и их смеси.

Термин «алкинил» относится к ненасыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей указанное количество атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил (-C≡CH) и пропаргил (-CH<sub>2</sub>C≡CH).

Термин «алкилен» относится к двухвалентной группе, которая является радикалом алкана. Алкилен может быть двухвалентным алкильным радикалом с прямой или разветвленной цепью. «C<sub>1-4</sub> алкилен» относится к алкиленовым группам с 1-4 атомами углерода.

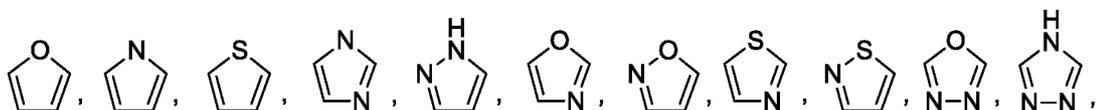
Термин «арил» относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 18 кольцевых атомов углерода, имеющей одно кольцо (фенильная группа) или множественное конденсированное кольцо (такое как нафтил, антраценил или инданил), в которой конденсированные кольца необязательно ароматические, при условии, что точка присоединения арильной группы к исходной структуре проходит через атом ароматического кольца. «Арил», как определено здесь, включает такие группы, как фенил и флуоренил.

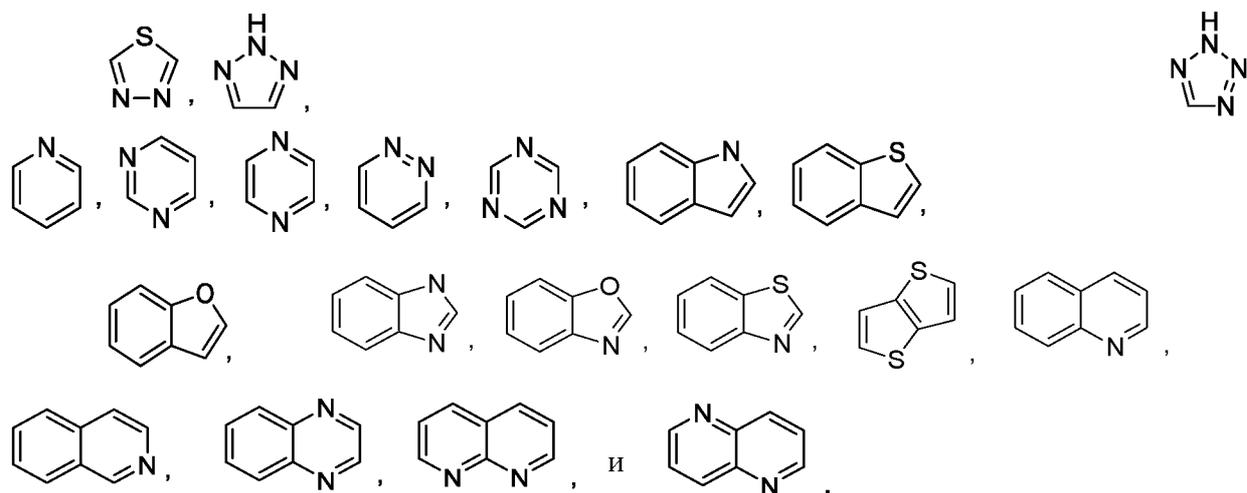
Термин «циклоалкил» относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 10 кольцевых атомов углерода, имеющих одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и т.п. Такие циклоалкильные группы включают, например, однокольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и т.п., или многокольцевые структуры, такие как адамантан и т.п. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой 3-6-членное кольцо.

Термин «циклоалкенил» относится к циклической алкенильной группе, содержащей от 4 до 10 кольцевых атомов углерода, имеющей одно циклическое кольцо и по меньшей мере одну точку внутренней ненасыщенности, которая может быть необязательно замещена от 1 до 3 алкильными группами. Примеры подходящих циклоалкенильных групп включают, например, циклопент-3-енил, циклогекс-2-енил, циклоокт-3-енил и т.п.

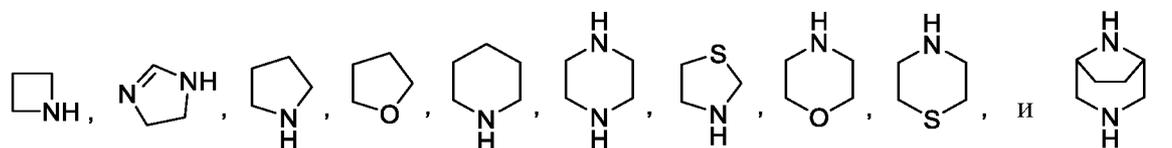
Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как описано выше, где один или несколько атомов водорода в алкильной группе заменены на галогеновую группу. Примеры таких групп включают, без ограничения, фторалкильные группы, такие как фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и т.п.

Термин «гетероарил» относится к моноциклическому, конденсированному бициклу или конденсированному полициклическому ароматическому гетероциклу (кольцевая структура имеет кольцевые атомы, выбранные из атомов углерода, и до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы), имеющему от 3 до 12 кольцевых атомов на гетероцикл. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают следующие соединения в форме должным образом связанных фрагментов:





Термины «гетероцикл» или «гетероциклоалкил» относятся к насыщенной или частично ненасыщенной группе, имеющей одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы, и имеющей от 3 до 20 атомов в кольце, включая от 1 до 10 гетероатомов. Эти кольцевые атомы выбирают из группы, состоящей из углерода, азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления атом(ы) азота и/или серы гетероциклической группы необязательно окисляют с образованием групп N-оксида,  $-S(O)-$  или  $-SO_2-$ . Иллюстративные примеры гетероциклических групп включают следующие объекты в форме должным образом связанных фрагментов:



Термин «галоген» представляет собой хлор, фтор, бром или йод. Термин «галоген» представляет собой хлор, фтор, бром или йод.

Термин «оксо» представляет собой карбонильный кислород. Например, циклопентил, замещенный оксо, представляет собой циклопентанон.

Специалисты в данной области поймут, что виды, перечисленные или проиллюстрированные выше, не являются исчерпывающими, и что также могут быть выбраны дополнительные виды в пределах объема этих определенных терминов.

Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или несколько заместителей, включая, но не ограничиваясь ими, заместители, такие как алкокси, ацил, ацилокси, карбонилалкокси, ациламино, амино, аминоксил, аминокарбониламино, аминокарбонилалкокси, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тиоалкил, циклоалкил, циклоалкенил, алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, арилалкил,

аминосульфонил, сульфониламино, сульфонил, оксо, карбонилалкиленалкокси и т.п. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин «необязательно замещенный» означает, что указанная группа является незамещенной или замещена одним или несколькими заместителями. Когда термин «замещенный» используется для описания структурной системы, подразумевается, что замещение происходит в любом разрешенном по валентности положении в системе. Когда группа или фрагмент содержит более одного заместителя, подразумевается, что заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент содержит от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент содержит один заместитель. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент содержит два заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент содержит три заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент содержит четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент содержит пять заместителей.

Любая формула, изображенная здесь, предназначена для представления соединения этой структурной формулы, а также некоторых вариантов или форм. Например, формула, приведенная в настоящем документе, предназначена для включения рацемической формы или одного или нескольких энантиомерных, диастереомерных или геометрических изомеров или их смеси. Например, формула, приведенная в настоящем документе, предназначена для включения рацемической формы или одного или нескольких энантиомерных, диастереомерных или геометрических изомеров или их смеси.

Любая приведенная здесь формула также предназначена для представления не меченных форм, а также меченных изотопами форм соединений. Соединения, меченные изотопами, имеют структуры, представленные приведенными здесь формулами, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , и  $^{125}\text{I}$ , соответственно. Такие изотопно-меченные соединения полезны в исследованиях метаболизма (предпочтительно с  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетики реакций (например, с  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методах обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонной эмиссионной

компьютерной томографии (SPECT)], включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, соединение, меченное  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$ , может быть особенно предпочтительным для исследований PET или SPECT. Исследования PET или SPECT можно проводить, как описано, например, Brooks, D.J., "Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development," *NeuroRx* 2005, 2(2), 226-236, и цитируемые в нем ссылки. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке. Меченые изотопами соединения настоящего изобретения и их пролекарства, как правило, могут быть получены путем проведения процедур, раскрытых на схемах или в примерах и препаратах, описанных ниже, путем замены реагента, не меченного изотопом, легкодоступным меченым изотопом реагентом.

Номенклатура «C<sub>i-j</sub>» с  $j > i$ , применяемая в данном документе к классу заместителей, предназначена для обозначения вариантов осуществления настоящего изобретения, для которых каждый из числа атомов углерода, от  $i$  до  $j$ , включая  $i$  и  $j$ , реализуется независимо. Например, термин C<sub>1-3</sub> независимо относится к вариантам осуществления, которые содержат один углеродный элемент (C<sub>1</sub>), вариантам осуществления, которые содержат два углеродных элемента (C<sub>2</sub>), и вариантам осуществления, которые содержат три углеродных элемента (C<sub>3</sub>).

Настоящее описание также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, представленных Формулой (I), или соединений таблицы 1, и фармацевтические композиции, содержащие такие соли, и способы применения таких солей.

Предполагается, что «фармацевтически приемлемая соль» означает соль свободной кислоты или основания соединения, представленного в настоящем документе, которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту. См. в общем, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Конкретными фармацевтически приемлемыми солями являются те, которые фармакологически эффективны и подходят для контакта с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение, описанное в настоящем документе, может иметь достаточно кислотную группу, достаточно основную группу, оба типа функциональных групп или более одной каждого типа и, соответственно, реагировать с рядом неорганических или органических

оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемая соль.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксиленсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты,  $\gamma$ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Списки других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Для соединения Формулы (I) или соединения таблицы 1, которое содержит основной азот, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, сульфаминовой кислотой, азотной кислотой, борной кислотой, фосфорной кислотой и т.п. или с органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, оксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфокислота, такая как лаурилсульфокислота, п-толуолсульфокислота, метансульфокислота или этансульфокислота, или любая совместимая смесь кислот, таких как те, которые приведены здесь в качестве примеров, и любые другие кислоты и их смеси, которые рассматриваются как эквиваленты или приемлемые заменители в свете обычного уровня квалификации в этой технологии.

Настоящее описание также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений Формулы (I) или соединений таблицы 1 и к способам лечения с использованием таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин «пролекарство» означает предшественник указанного соединения, которое после введения субъекту дает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при доведении до физиологического pH превращается в соединение формулы). «Фармацевтически приемлемое пролекарство» представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные процедуры выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Настоящее описание также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений Формулы (I) или соединений таблицы 1 и к применению таких метаболитов в способах, представленных в настоящем документе. «Фармацевтически активный метаболит» означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения Формулы (I), или соединений таблицы 1, или соли любого из вышеперечисленных. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием обычных способов, известных или доступных в данной области. См., например, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

#### Фармацевтические композиции

Для лечебных целей фармацевтические композиции, содержащие описанные здесь соединения, могут дополнительно включать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой вещество, которое является нетоксичным и в остальном биологически подходящим для введения субъекту. Такие эксципиенты облегчают введение описанных здесь соединений и совместимы с активным ингредиентом. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают стабилизаторы, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связующие вещества, красители, наполнители, эмульгаторы или вещества, изменяющие вкус. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции в соответствии с настоящим

изобретением представляют собой стерильные композиции. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены с использованием известных методов составления компаундов или тех, которые стали доступны специалистам в данной области.

Стерильные композиции также рассматриваются в настоящем изобретении, включая композиции, которые соответствуют национальным и местным нормам, регулирующим такие композиции.

Фармацевтические композиции и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть приготовлены в виде растворов, эмульсий, суспензий или дисперсий в подходящих фармацевтических растворителях или носителях или в виде пилюль, таблеток, пастилок, суппозиториев, саше, драже, гранул, порошков, порошков для восстановления или капсул наряду с твердыми носителями согласно обычным методам, известным в данной области техники, для приготовления различных лекарственных форм. Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить подходящим путем доставки, таким как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или глазной, или путем ингаляции. В некоторых вариантах осуществления композиции составлены для внутривенного или перорального введения.

Для перорального введения соединения настоящего изобретения могут быть представлены в твердой форме, такой как таблетка или капсула, или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для приготовления пероральных композиций соединения настоящего изобретения могут быть составлены таким образом, чтобы получить дозировку, например, от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг в сутки, или от примерно 0,05 до примерно 20 мг/кг в сутки, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг в сутки. Дополнительные дозы включают примерно от 0,1 мг до 1 г в сутки, примерно от 1 мг до примерно 10 мг в сутки, примерно от 10 мг до примерно 50 мг в сутки, примерно от 50 мг до примерно 250 мг в сутки или примерно от 250 мг до 1 г ежедневно. Таблетки для перорального применения могут включать активный ингредиент (ингредиенты), смешанный с совместимыми фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как разбавители, разрыхлители, связывающие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Примеры жидких наполнителей для перорального применения включают этанол, глицерин, воду и т.п. Крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота являются типичными разрыхлителями. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин. Смазывающим агентом, если он присутствует, может быть

стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. При желании таблетки могут быть покрыты материалом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для замедления всасывания в желудочно-кишечном тракте, или могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием.

Капсулы для приема внутрь включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для приготовления твердых желатиновых капсул активный(е) ингредиент(ы) можно смешать с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы можно приготовить путем смешивания активного ингредиента с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут быть в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов или могут быть лиофилизированы или представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать: фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлоза, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия и т.п.); неводные носители, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или вода; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновая кислота); смачивающие агенты, такие как лецитин; и, при желании, ароматизаторы или красители.

Композиции изобретения могут быть приготовлены для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, внутривенное, интраназальное или подкожное введение, агенты настоящего изобретения могут быть предоставлены в виде стерильных водных растворов или суспензий, забуференных до соответствующего рН и изотоничности, или в масле, приемлемом для парентерального введения. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы могут быть представлены в виде единичных доз, таких как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в многодозовых формах, таких как флаконы, из которых может быть извлечена соответствующая доза, или в твердой форме или предварительном концентрате, которые можно использовать для приготовления инъекционного состава. Иллюстративные инфузионные дозы находятся в диапазоне примерно от 1 до 1000 мкг/кг/минуту агента, смешанного с фармацевтическим носителем в течение периода от нескольких минут до

нескольких дней.

Для назального, ингаляционного или перорального введения фармацевтические композиции изобретения можно вводить с использованием, например, спрея, также содержащего подходящий носитель.

Для местного применения соединения настоящего изобретения могут быть приготовлены в виде кремов или мазей или аналогичного носителя, подходящего для местного применения. Для местного применения соединения изобретения можно смешивать с фармацевтическим носителем в концентрации от примерно 0,1% до примерно 10% лекарственного средства на носитель. В другом способе введения агентов настоящего изобретения может использоваться пластырь для трансдермальной доставки.

Используемый здесь термин «терапия» или «лечение» представляет собой подход для получения благоприятного или желаемого результата, включая клинические результаты. Для целей настоящего описания полезные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются: снижение тяжести или подавление ухудшения заболевания, симптома или состояния, облегчение симптома и/или уменьшение выраженности симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с состоянием, прекращение развития заболевания, симптома или состояния, облегчение заболевания, симптома или состояния, вызывающее регрессию заболевания, расстройства или симптома (с точки зрения тяжести или частоты негативных симптомов) или прекращение симптомов заболевания или состояния. Благоприятные или желаемые результаты также могут заключаться в замедлении, остановке или обращении вспять прогрессирующего течения заболевания или состояния. Например, благоприятные эффекты могут включать замедление прогрессирования болезни Паркинсона с более ранней стадии (например, продромальной стадии или стадии 1, 2 или 3) на более позднюю стадию (например, стадию 4 или 5) или остановку болезни Паркинсона на продромальной стадии или ранней стадии.

Используемый здесь термин «задержка» развития заболевания или состояния означает отсрочку, препятствование, замедление, задержку, стабилизацию и/или отсрочку развития заболевания или состояния. Эта задержка может быть разной продолжительности, в зависимости от истории болезни и/или индивидуума, проходящего лечение. Как очевидно специалисту в данной области, достаточная или значительная задержка может, по сути, включать профилактику, поскольку у индивидуума не развивается заболевание или состояние. Например, метод, «задерживающий» развитие болезни Паркинсона (например, у продромального индивидуума), — это метод, снижающий вероятность развития заболевания в заданный период времени и/или

уменьшающий степень заболевания в заданный период времени, когда по сравнению с неиспользованием метода.

Термин «субъект» относится к пациенту-млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, такому как человек. «Субъектом» может быть человек или может быть кошка, собака, корова, крыса, мышь, лошадь, кролик или другое домашнее млекопитающее.

Примеры заболеваний, которые характеризуются агрегацией белков, включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), болезнь Паркинсона с деменцией, множественную системную атрофию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), и болезнь Ниманна-Пика типа С, синдром– Гийена-Барре (GBS), пищевод Барретта, а также воспалительные заболевания, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронические пептические язвы, болезни раздраженного кишечника, туберкулез, ревматоидный артрит, остеоартроз, хронический синусит, гепатит (например, гепатит В или С), подагра, волчанка, плеврит, экзема, гастрит, псориаз, псориатический артрит, васкулит, ларингит, аллергические реакции, рассеянный склероз, болезнь Крона, черепно-мозговую травму, CIDP (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия), инсульт, ишемическую болезнь сердца, атопический дерматит, юношеские угри, розацеа, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, раны роговицы, поражение роговицы, HSV роговицы, болезнь Штаргардта (ювенильная дегенерация желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна, сепсис, диабетические раны, вирус простого герпеса и противогрибковые, антибактериальные, противовирусные и противоопухолевые заболевания или состояния.

В одном аспекте соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения нацелены конкретно на димеры белка TLR2. Таким образом, эти соединения и фармацевтические композиции можно использовать для предотвращения, обращения вспять, замедления или ингибирования димеризации белков TLR2 с другими природными белковыми лигандами, и их применяют в способах настоящего изобретения для лечения неврологических и воспалительных заболеваний, связанных или вызванных такой димеризацией. В некоторых вариантах осуществления способы лечения нацелены на болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь с тельцами Леви, множественную системную атрофию, атопический дерматит, черепно-мозговую травму или рассеянный склероз. Соединения, композиции и способ настоящего изобретения также используются для смягчения вредных эффектов, которые являются вторичными по отношению к димеризации и/или неправильной укладке белков, таких как гибель нейронов. В другом

аспекте соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения являются ингибиторами TLR9. В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения используются в способах настоящего изобретения для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и периферических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления способы лечения нацелены на болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения тканей, хроническую боль или псориаз.

В некоторых аспектах соединения, композиции и способы настоящего изобретения используются для ингибирования димеризации TLR2. В альтернативных аспектах соединения, композиции и способы настоящего изобретения используются для ингибирования димеризации TLR2 с TLR1, или с TLR6, или с обоими.

В ингибирующих способах настоящего изобретения «эффективное количество» означает количество, достаточное для уменьшения, замедления прогрессирования или обращения вспять димеризации TLR2. Измерение степени димеризации может быть выполнено обычными аналитическими методами, такими как описанные ниже. Такая модуляция полезна в различных условиях, включая анализы *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления таких способов клетка представляет собой нервную клетку или клетку НЕК или ТНР.

В способах лечения в соответствии с настоящим изобретением «эффективное количество» означает количество или дозу, достаточную для достижения желаемого терапевтического эффекта у субъектов, нуждающихся в таком лечении. Эффективные количества или дозы соединений настоящего изобретения могут быть установлены обычными методами, такими как моделирование, повышение дозы или клинические испытания, с учетом обычных факторов, например, способа или пути введения или доставки лекарственного средства, агента фармакокинетики, тяжести и течения инфекции, состояния здоровья, состояния и веса субъекта, а также заключения лечащего врача. Примерная доза находится в диапазоне примерно от 1 мкг до 2 мг активного агента на килограмм массы тела субъекта в день, например, примерно от 0,05 до 100 мг/кг/день или примерно от 1 до 35 мг/кг/день, или примерно от 0,1 до 10 мг/кг/день. В альтернативных вариантах осуществления примерная доза находится в диапазоне от примерно 1 мг до примерно 1 г в день или примерно 1-500, 1-250, 1-100, 1-50, 50-500 или 250-500 мг в день. Общая доза может быть дана в разовых или разделенных единицах дозирования (например, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день).

После улучшения состояния пациента доза может быть скорректирована для

профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка или частота введения, или и то и другое, могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется желаемый терапевтический или профилактический эффект. Конечно, если симптомы уменьшились до надлежащего уровня, лечение можно прекратить. Однако пациентам может потребоваться прерывистое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов. Пациентам также может потребоваться хроническое лечение на долгосрочной основе.

#### Комбинации препаратов

Соединения изобретения, описанные здесь, могут быть использованы в фармацевтических композициях или способах в сочетании с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами при лечении нейродегенеративных заболеваний. Другие дополнительные активные ингредиенты для лечения рака включают другие противораковые терапевтические средства или средства, которые смягчают неблагоприятные эффекты химиотерапевтических средств против рака. Такие комбинации могут служить для повышения эффективности, ослабления симптомов других заболеваний, уменьшения одного или нескольких побочных эффектов или уменьшения требуемой дозы соединения по изобретению. Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены в виде отдельной фармацевтической композиции от соединения настоящего изобретения или могут быть включены вместе с соединением настоящего изобретения в единую фармацевтическую композицию. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить одновременно с, до или после введения соединения настоящего изобретения.

Комбинированные агенты включают дополнительные активные ингредиенты, которые, как известно или обнаружены, эффективны при лечении заболеваний, нарушений, состояний и симптомов, обсуждаемых в настоящем документе, включая те, которые активны в отношении другой мишени, связанной с заболеванием, нарушением или симптомом, таким как, но не ограничиваясь этим, к а) соединениям, которые воздействуют на неправильную укладку белков (такие как лекарственные средства, снижающие продукцию этих белков, повышающие их клиренс или изменяющие их агрегацию и/или размножение); б) соединения, которые лечат симптомы таких расстройств (например, заместительная терапия дофамином); и с) препараты, которые действуют как нейропротекторы за счет дополнительных механизмов (например, те, которые нацелены на аутофагию, те, которые являются антиоксидантами, и те, которые действуют за счет других механизмов, таких как антагонисты аденозина A2A).

Например, композиции и составы настоящего изобретения, а также способы

лечения могут дополнительно содержать другие лекарственные средства или фармацевтические препараты, например, другие активные агенты, применимые для лечения или паллиативного лечения неврологических или воспалительных заболеваний, связанных или вызванных димеризацией TLR2, например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь с тельцами Леви (LBD) и множественная системная атрофия (MSA) или родственные симптомы или состояния. Например, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут дополнительно содержать один или несколько таких активных агентов, а способы лечения могут дополнительно включать введение эффективного количества одного или нескольких таких активных агентов. В некоторых вариантах осуществления дополнительными активными агентами могут быть антибиотики (например, антибактериальные или бактериостатические пептиды или белки), например, эффективные против грамположительных или грамотрицательных бактерий, жидкости, цитокины, иммунорегуляторные агенты, противовоспалительные агенты, активаторы комплемента, такие как пептиды или белки, содержащие коллагеноподобные домены или фибриногеноподобные домены (например, фиколин), углеводсвязывающие домены и т.п., а также их комбинации. Дополнительные активные агенты включают те, которые можно использовать в таких композициях и способах, включая препараты для дофаминовой терапии, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT), ингибиторы моноаминоксидазы, усилители когнитивных функций (такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин), антагонисты рецептора аденозина 2A, ингибиторы бета-секретазы или ингибиторы гамма-секретазы. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение настоящего изобретения может быть объединено в фармацевтической композиции или способе лечения с одним или несколькими лекарственными средствами, выбранными из группы, состоящей из: такрина (Когнекс), донепезила (Арисепт), ривастигмина (Экселон), галантамина (Реминил), физостигмина, неостигмина, Икопезила (CP-118954, 5,7-дигидро-3-[2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пиролло-[4,5-f ]-1,2-бензизоксазол-6-он малеата), ER-127528 (4-[(5,6-диметокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил]метил-1-(3-фторбензил)пиперидин гидрохлорида), занапезила (ТАК-147; 3-[1-(фенилметил)пиперидин-4-ил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-8-ил)-1-пропан фумарата), Метрифоната (Т-588; (-)-R-альфа.-[[2-(диметиламино)этокси]метил] бензо[b]тиофен-5-метанол гидрохлорида), FK-960 (N-(4-ацетил-1-пиперазинил)-р-фторбензамид-гидрата), ТСН-346 (N-метил-N-2-пиропинилдибенз[b,f]оксепин-10-метанамина), SDZ-220-581 ((S)-альфа-амино-5-(фосфонометил)-[1,1'-бифенил]-3-пропионовой кислоты), мемантина (Наменда/Эксиба) и 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан-1-амина (Нерамексана), таренфлурбиал (флуризан),

трамипросата (Алжемед), клиохинола, ПБТ-2 (производное 8-гидроксихинилона), 1-(2-(2-нафтил)этил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, гуперзина А, посатирелина, лейпролида или их производных, испрониклина, (3-аминопропил)(н-бутил)фосфиновой кислоты (SGS-742), N-метил-5-(3-(5-изопропоксипиридинил))-4-пентен-2-амина (испрониклина), 1-деканаминия, N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-N-метил-N-октила-, внутренней соли (zt-1), салицилатов, аспирина, амоксицина, бенорилата, холина салицилата магния, дифлунисала, фаисламина, метилсалицилата, салицилата магния, салицилсалицилата, диклофенака, ацеклофенака, ацеметацина, бромфенака, этодолака, индометацина, набуметона, сулиндака, толметина, ибупрофена, карпрофена, фенбуфена, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, локсопрофена, напроксена, тиапрофеновой кислоты, супрофена, мефенамовой кислоты, меклофенамовой кислоты, фенилбутазона, азапропазона, метамизола, оксифенбутазона, сульфинпразона, пироксикама, лорноксикама, мелоксикама, теноксикама, целекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба, парекоксиба, рофекоксиба, вальдекоксиба, нимесулида, арилалкановых кислот, 2-арилпропионовых кислот (профенов), N-арилантраниловых кислот (фенамовых кислот), производных пиразолидина, оксикамов, ингибиторов COX-2, сульфонанилидов, незаменимых жирных кислот и минозака (гидрат 2-(4-(4-метил-6-фенилпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидина дигидрохлорида) или их комбинаций.

#### Методы использования

Соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть использованы для лечения или профилактики заболевания или состояния у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или состояния, связанного с TLR2 или гетеродимеризацией TLR2, включающие введение нуждающемуся в этом индивидууму соединения Формулы (I), или соединения таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или состояния, связанного с TLR2 или гетеродимеризацией TLR2, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены композиции, содержащие одно или несколько соединений Формулы (I), или соединение таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 или TLR2. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в настоящем

документе, для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с TLR2 или гетеродимеризацией TLR2.

Также в настоящем документе предусмотрено применение соединения Формулы (I) или соединения таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояние, связанного с гетеродимеризацией TLR2 или TLR2. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено применение по меньшей мере одного химического соединения, как описано в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с TLR2 или гетеродимеризацией TLR2.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, прогрессирующего надъядерного Паралич (PSP), Болезни Ниманна-Пика типа С, синдрома– Гийена-Барре (GBS), пищевода Барретта, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронических пептических язв, заболеваний раздраженного кишечника, туберкулеза, ревматоидного артрита, остеоартрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона, черепно-мозговой травмы, CIDP (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия), инсульта, ишемической болезни сердца, атопического дерматита, юношеских угрей, розацеа, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, раны роговицы, поражения роговицы, HSV роговицы, болезни Штаргардта (ювенильная дегенерация желтого пятна), возрастной дегенерации желтого пятна, сепсиса, диабетических ран, вируса простого герпеса и противогрибковых, антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых заболеваний или состояний. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической пептической язвы, туберкулеза, ревматоидного артрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита экземы, гастрита, псориаза,

псориазического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона, травматического повреждения мозга.

Также предложены способы вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, обращения или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, которые включают контактирование клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения Формулы (I), или соединения таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, обращения или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, которые включают приведение клетки в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного химического соединения, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования активации TLR2 в клетке, включающие приведение клетки в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или соединения таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных веществ, где контактирование осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

Также в настоящем документе предусмотрены композиции, содержащие одно или несколько соединений Формулы (I), или соединение таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, для применения при препятствовании гетеродимеризации TLR2 в клетке, или модулировать, предотвращать, замедлять, обращать или ингибировать гетеродимеризацию TLR2 в клетке. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в настоящем документе, для применения для препятствования гетеродимеризации TLR2 в клетке или для модулирования, предотвращения, замедления, реверсии или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке.

Дополнительно в настоящем документе предусмотрено применение по меньшей мере одного химического соединения, описанного в настоящем документе, такого как соединение Формулы (I), или соединение таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, в изготовление лекарственного средства для вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 или модулирования, предотвращения, замедления, реверсии или ингибирования гетеродимеризации TLR2.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9, включающие введение нуждающемуся в этом индивидууму соединения Формулы (I), или соединения таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены композиции, содержащие одно или несколько соединений Формулы (I), или соединения таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в настоящем документе, для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9.

Также в настоящем документе предусмотрено применение соединения Формулы (I) или соединения таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено применение по меньшей мере одного химического соединения, как описано в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой расстройство центральной нервной системы (ЦНС) или периферическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения тканей, хроническую боль или псориаз.

Также предложены способы ингибирования TLR9 в клетке, которые включают приведение клетки в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или соединения таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого вышеизложенного. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы ингибирования TLR9 в клетке, которые включают приведение клетки в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного химического соединения, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования активации TLR9 в клетке, включающие приведение клетки в контакт с эффективным количеством по меньшей мере

одного соединения Формулы (I) или соединения таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных веществ, где контактирование осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

В настоящем документе также представлены композиции, содержащие одно или несколько соединений Формулы (I), или соединение таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, для применения при ингибировании TLR9 в клетке. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в настоящем документе, для применения при ингибировании TLR9 в клетке.

Дополнительно в настоящем документе предусмотрено применение по меньшей мере одного химического соединения, описанного в настоящем документе, такого как соединение Формулы (I), или соединение таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, в изготовлении лекарственного средства для ингибирования TLR9.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, такие как соединение Формулы (I) или соединение таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, ингибируют как TLR2, так и TLR9. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 или TLR2 и/или ингибированием TLR9, включающие введение нуждающемуся в этом индивидууму соединения Формулы (I) или соединения таблицы 1, или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или состояния, связанного с TLR2 или гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены композиции, содержащие одно или несколько соединений Формулы (I), или соединение таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с TLR2, гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в настоящем документе, для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с TLR2, гетеродимеризацией TLR2 и/или

ингибированием TLR9.

Также в настоящем документе предусмотрено применение соединения Формулы (I) или соединения таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с TLR2, гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено применение по меньшей мере одного химического соединения, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с TLR2, гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9.

#### Наборы

Также предусмотрены изделия и наборы, содержащие любое из соединений или фармацевтических композиций, предусмотренных в настоящем документе. Изделие производства может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе. Этикетка на контейнере может указывать на то, что фармацевтическая композиция используется для профилактики, лечения или подавления состояния, описанного в настоящем документе, а также может указывать указания по применению либо *in vivo* или *in vitro*.

В одном аспекте в настоящем документе предусмотрены наборы, содержащие соединение или композицию, описанную в настоящем документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению при лечении заболевания или состояния, связанного с TLR2 или гетеродимеризацией TLR2, у индивидуума, нуждающегося в этом, и/или инструкции по применению при лечении заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9, у индивидуума, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые можно использовать при введении соединения или композиции, такие как флаконы, шприцы или пакеты для внутривенных вливаний. Набор может также содержать стерильную упаковку.

#### Общие методы синтеза

Соединения настоящего изобретения могут быть получены с помощью ряда способов, которые в целом описаны ниже и, более конкретно, в приведенных ниже примерах (таких как схемы, представленные в приведенных ниже примерах). В следующих описаниях процессов символы, используемые в изображенных формулах,

следует понимать как представляющие те группы, которые описаны выше в связи с приведенными здесь формулами.

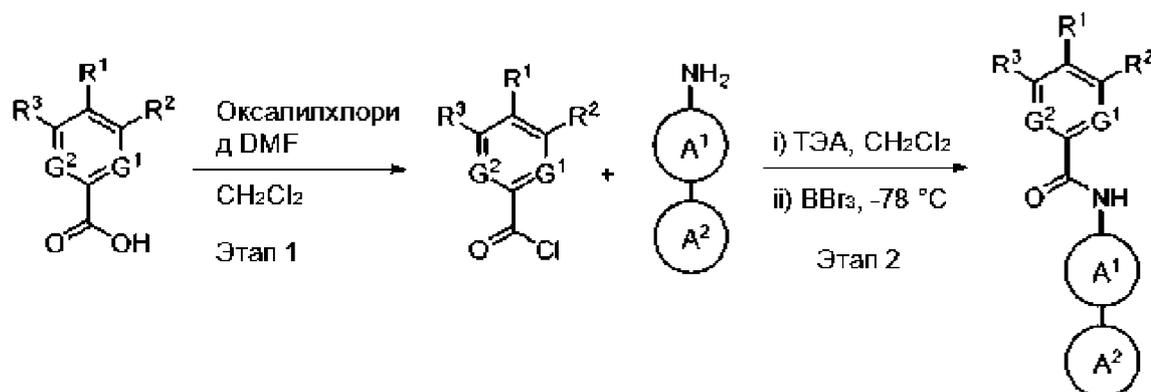
Если желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую общепринятую процедуру разделения или расщепления энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены реакцией смеси энантиомеров, например, рацемата, и подходящего хирального соединения. Затем диастереомеры можно разделить любым подходящим способом, например кристаллизацией, и выделить желаемый энантиомер. В другом процессе разделения рацемат может быть разделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, при желании конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных способов.

Хроматографию, перекристаллизацию и другие традиционные методы разделения также можно использовать с промежуточными или конечными продуктами, когда желательно получить конкретный изомер соединения или иным образом очистить продукт реакции.

Также рассматриваются сольваты соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и часто образуются в процессе кристаллизации. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 1.

Схема 1.

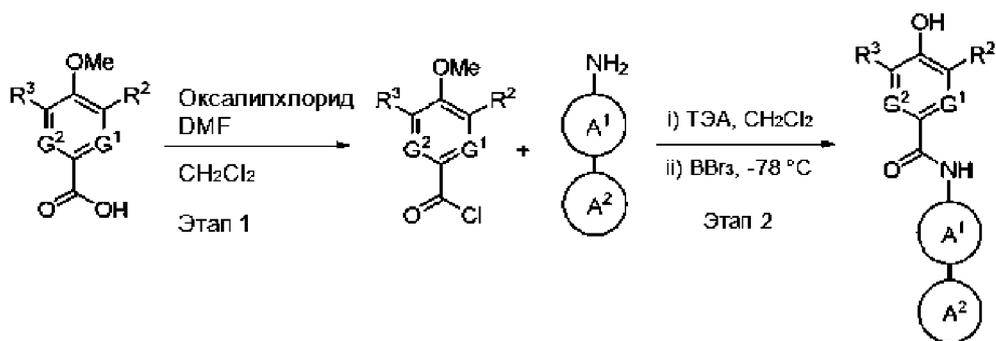


где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, A<sup>1</sup>, и A<sup>2</sup> являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления вышеприведенной Схемы 1 соединения

Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 1-1.

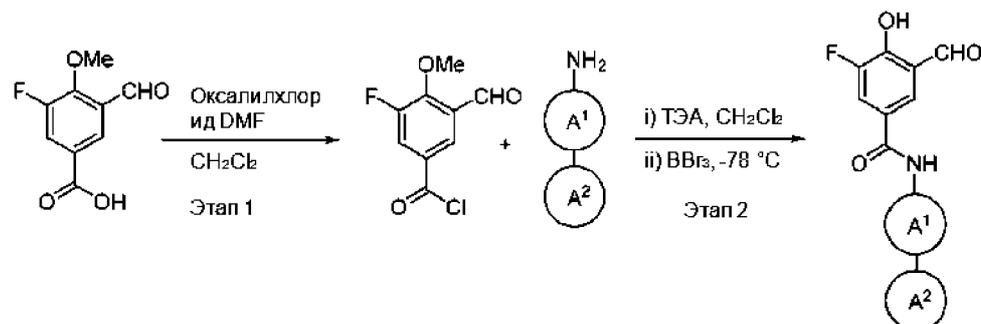
Схема 1-1.



где R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, A<sup>1</sup>, и A<sup>2</sup> являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 1 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 1-2.

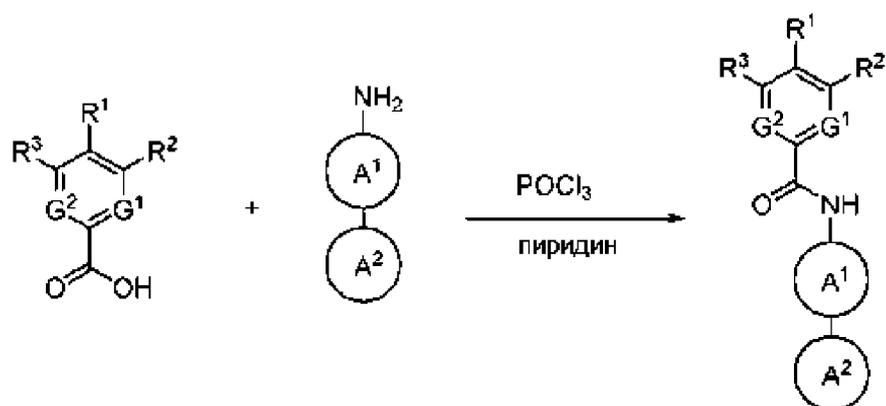
Схема 1-2.



где A<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, и A<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероцикл или необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 2.

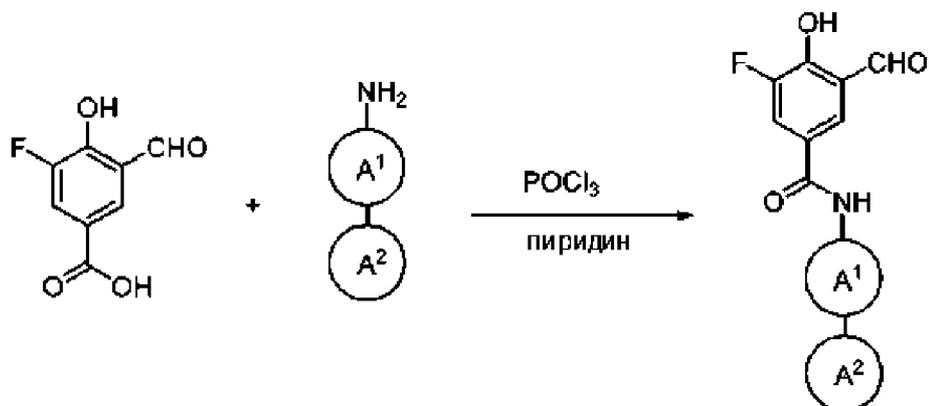
Схема 2.



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, A<sup>1</sup>, и A<sup>2</sup> являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 2 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 2-1.

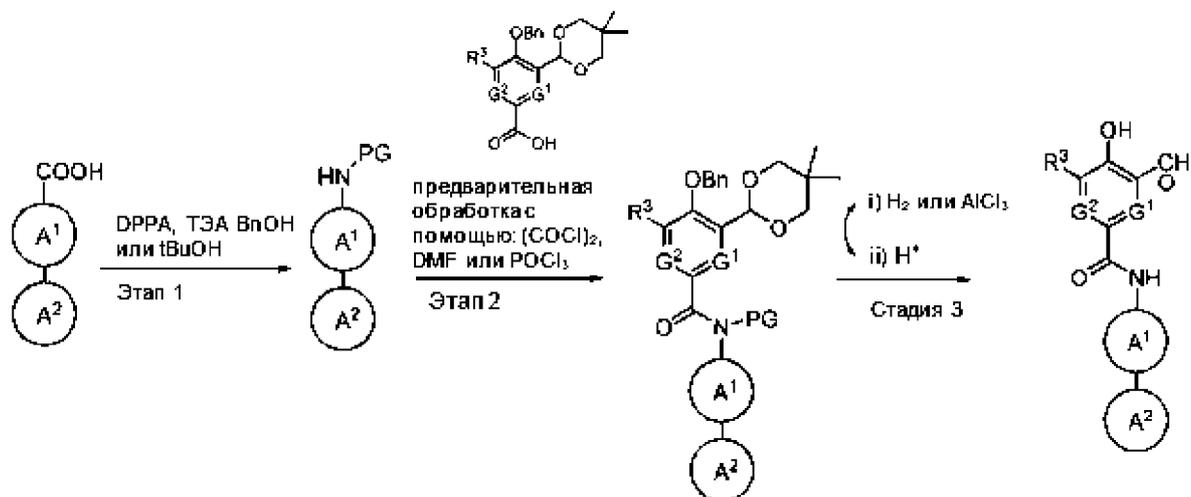
Схема 2-1.



где  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, и  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероцикл или необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 3.

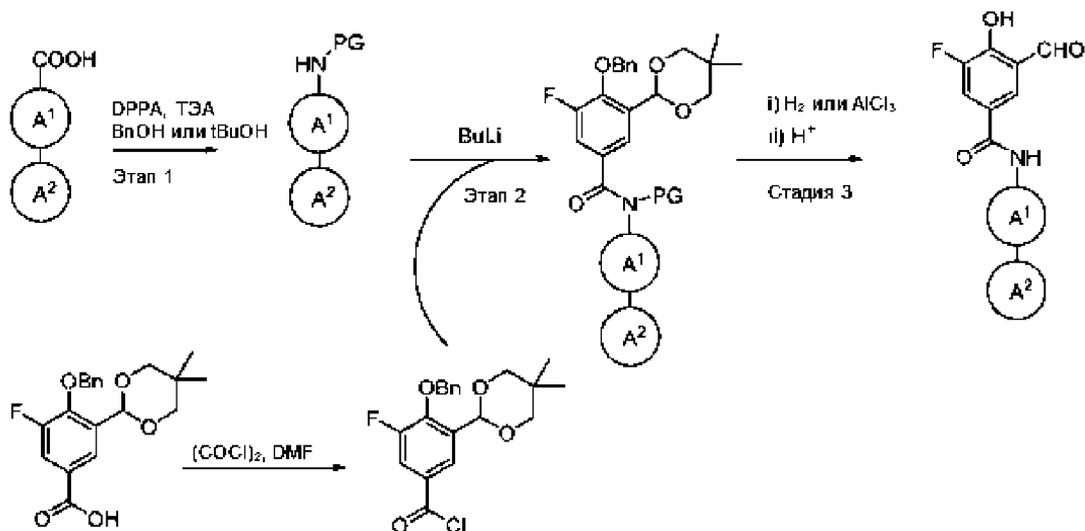
Схема 3.



где  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе; и PG представляет собой Boc ( $C(O)OtBu$ ) или CBZ ( $C(O)OBn$ ).

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 3 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 3-1.

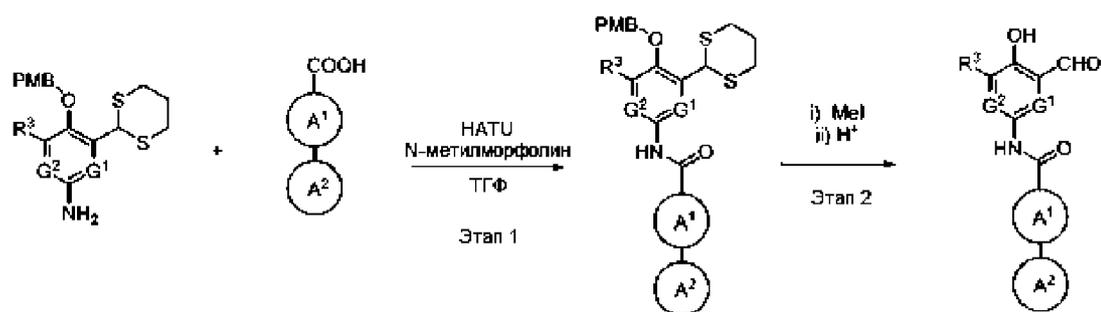
Схема 3-1.



где A<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, и A<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный арил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 4.

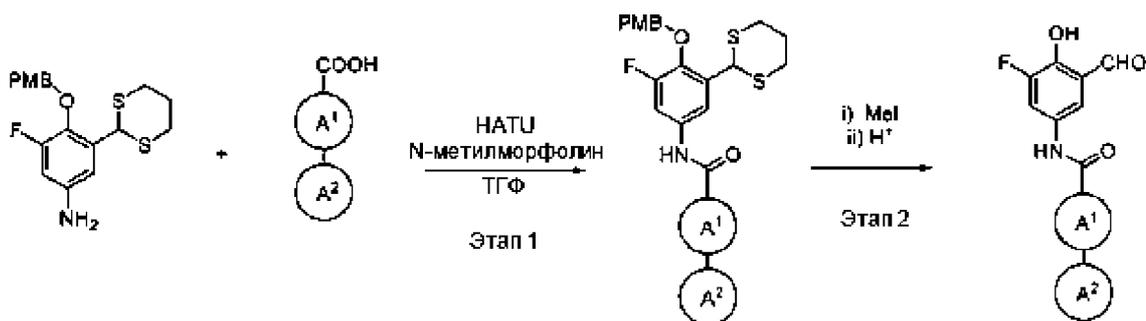
Схема 4.



где R<sup>3</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, A<sup>1</sup>, и A<sup>2</sup> являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 4 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 4-1.

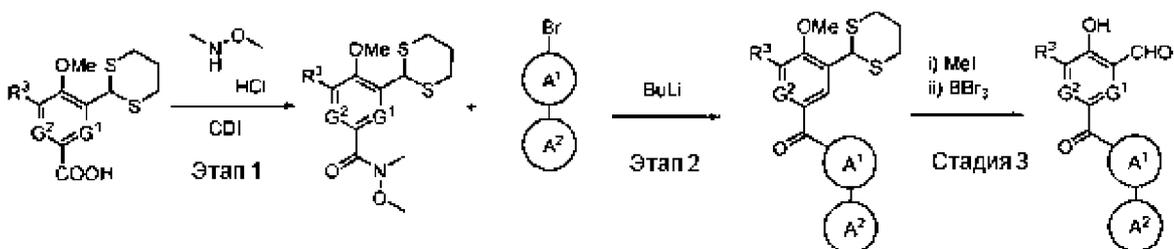
Схема 4-1.



где  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, и  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероциклический или необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 5.

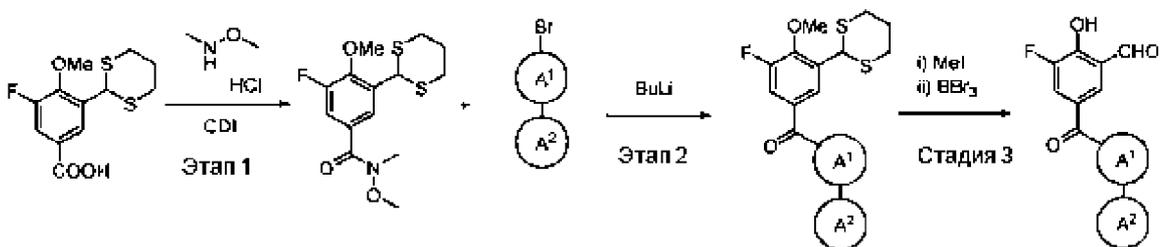
Схема 5.



где  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 5 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 5-1.

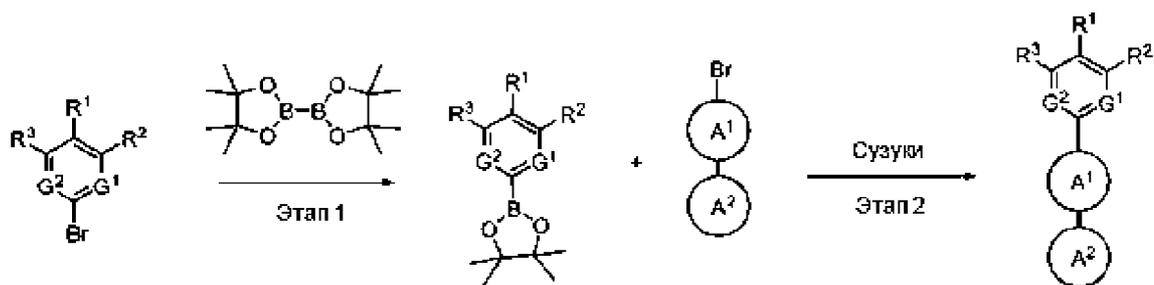
Схема 5-1.



где  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный фенил, и  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклический.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 6.

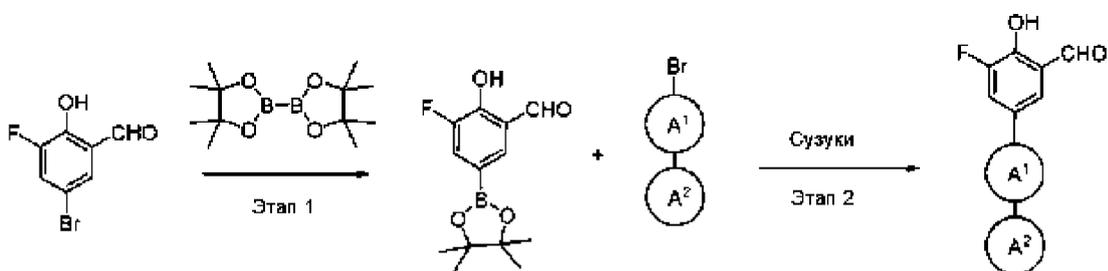
Схема 6.



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 6 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 6-1.

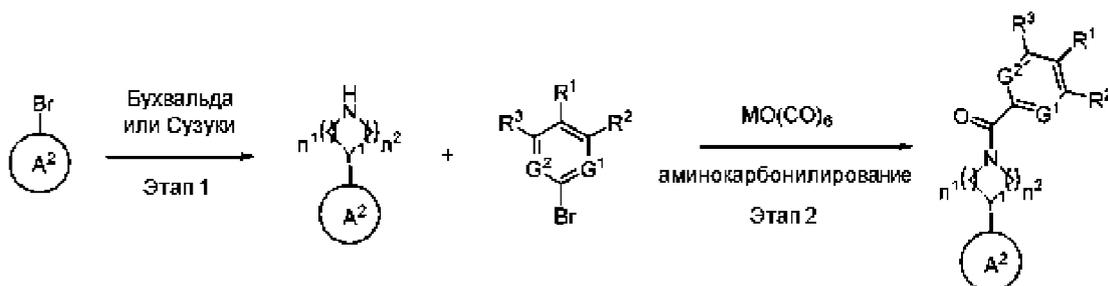
Схема 6-1.



где  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, и  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероцикл или необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 7а.

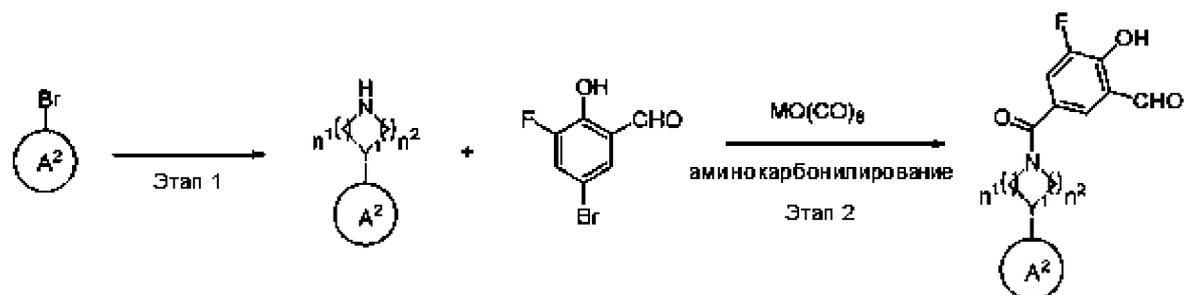
Схема 7а.



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе;  $Y^1$  представляет собой СН или N;  $n^1$  и  $n^2$  каждый независимо равен 1 или 2.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 7а соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 7а-1.

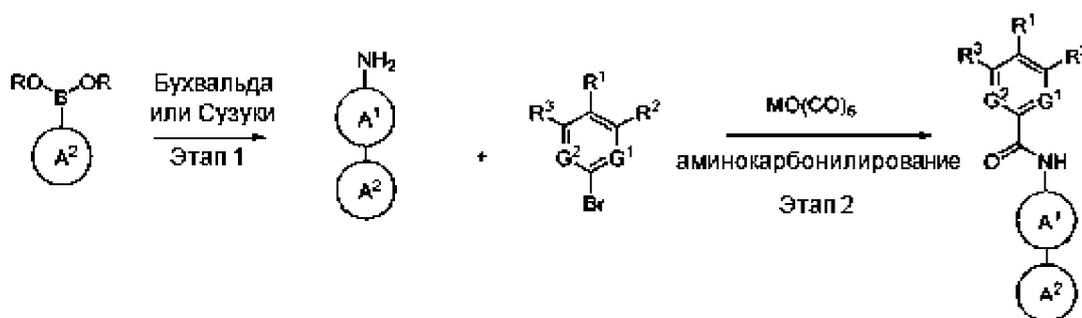
Схема 7a-1.



где  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный фенил;  $Y^1$  представляет собой CH или N;  $n^1$  и  $n^2$  каждый независимо представляет собой 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 7b.

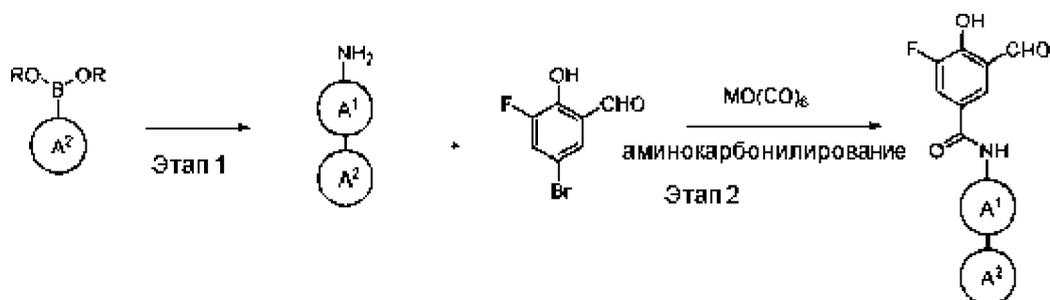
Схема 7b.



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$  и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 7b соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 7b-1.

Схема 7b-1.

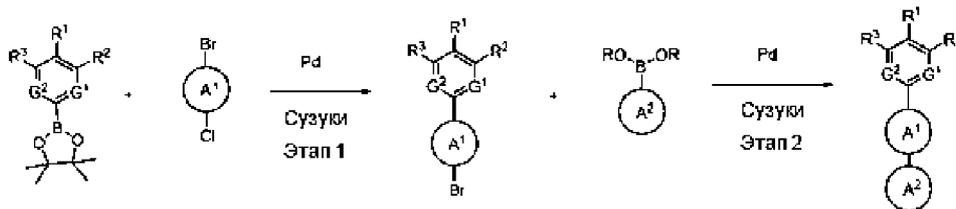


где  $A^1$  и  $A^2$  имеют значения, определенные для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть

синтезированы в соответствии со Схемой 8.

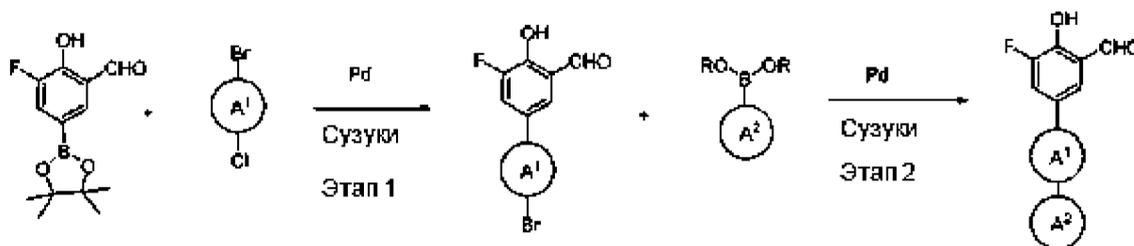
**Схема 8.**



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 8 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 8-1.

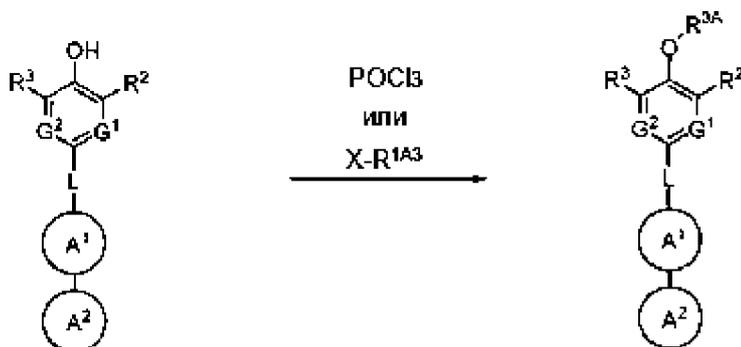
**Схема 8-1.**



где  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил; и  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероцикл или необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 9.

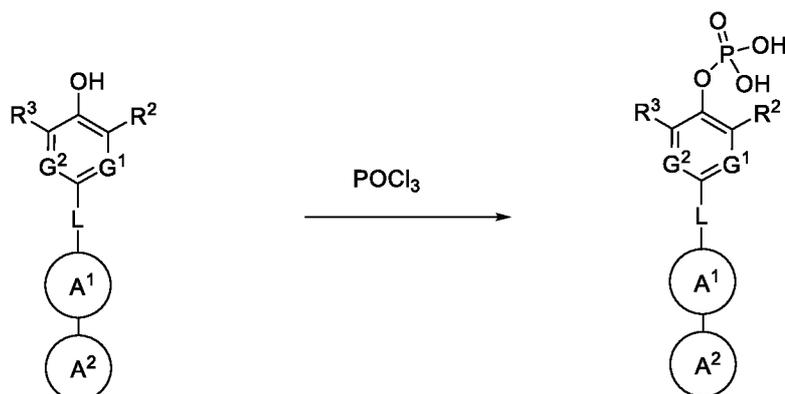
**Схема 9.**



где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $L$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе;  $X$  представляет собой фтор, бром, хлор,  $-SMe$  или трифторметансульфонат (или  $-OTf$ ); и  $R^{1A3}$  необязательно замещенный гетероарил,  $-PO_3H_2$ ,  $-P(O)H(OC_{1-6}$  алкил), или  $-P(O)(OC_{1-6}$  алкил)( $OC_{1-6}$  алкил).

В некоторых вариантах осуществления вышеприведенной Схемы 9 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 9-1.

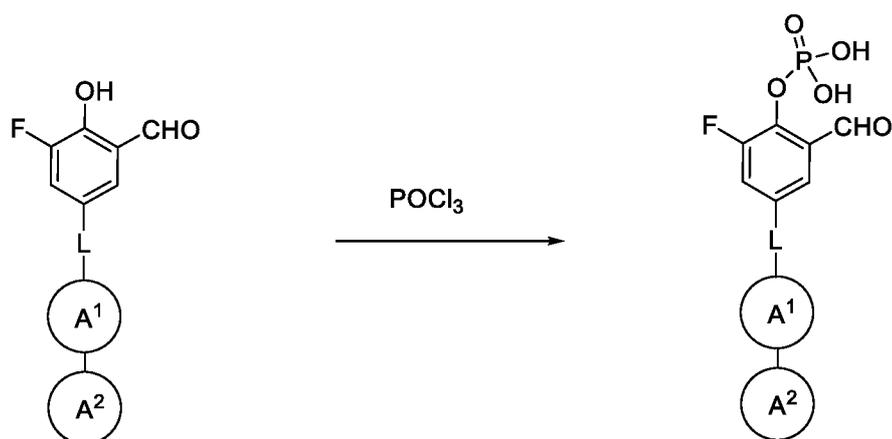
Схема 9-1.



где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $L$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 9 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 9-2.

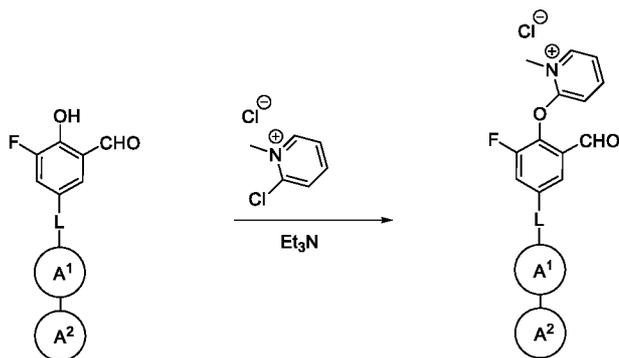
Схема 9-2.



где  $L$  имеет значение, определенное для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе;  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил; и  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероцикл или фенил.

В некоторых вариантах осуществления вышеприведенной Схемы 9 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 9-3.

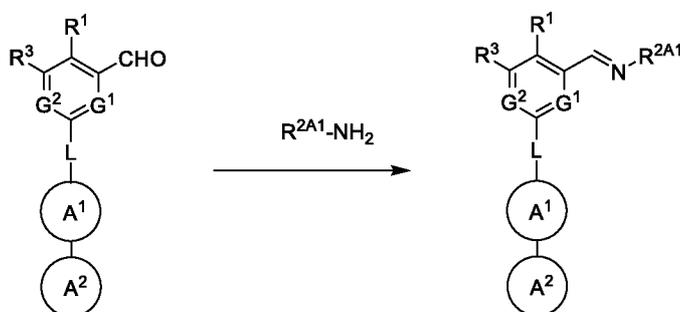
Схема 9-3.



где L, A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> имеют значения, определенные для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 10.

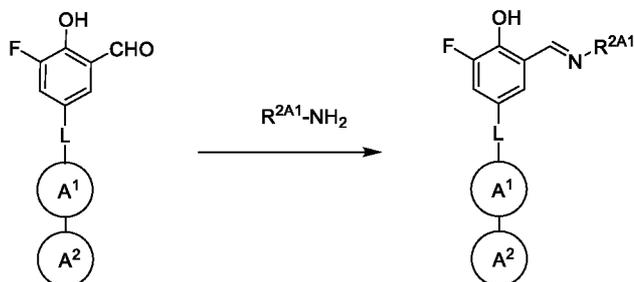
Схема 10.



где R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, L, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> и R<sup>2A1</sup> имеют значения, определенные для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 10 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 10-1.

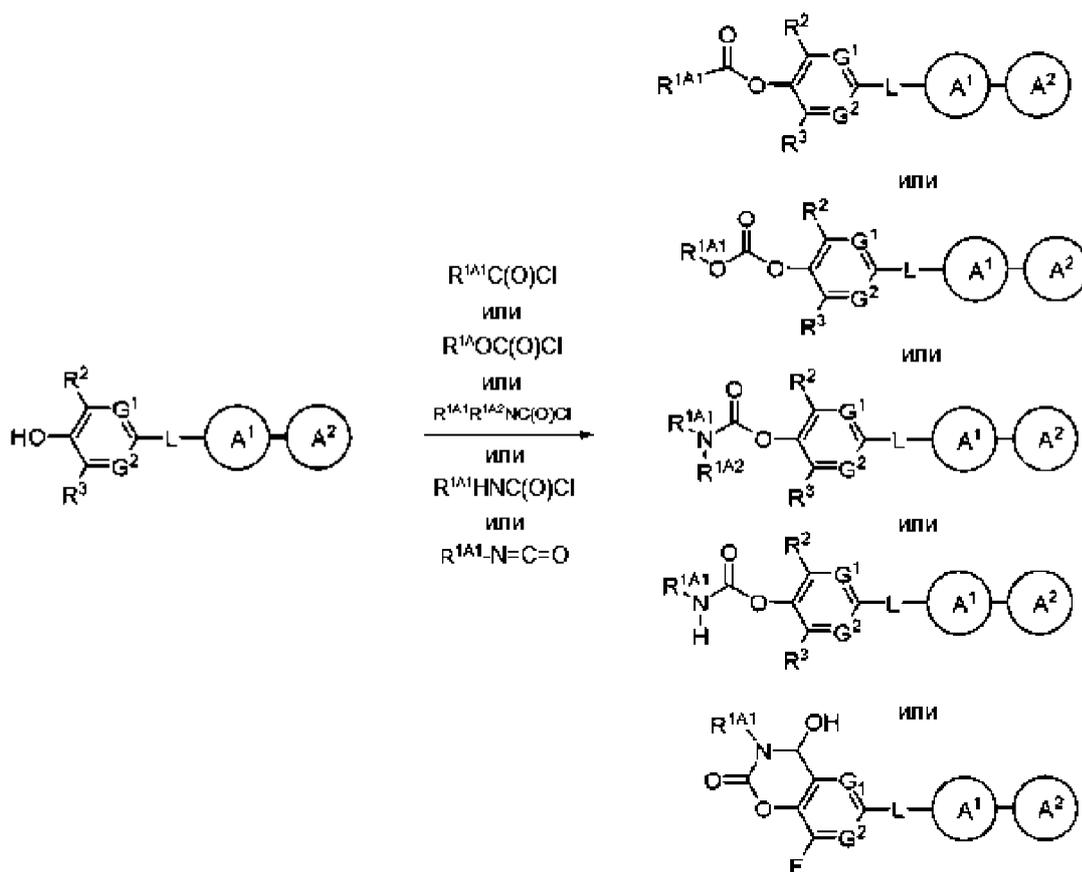
Схема 10-1.



где L, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> и R<sup>2A1</sup> имеют значения, определенные для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 11.

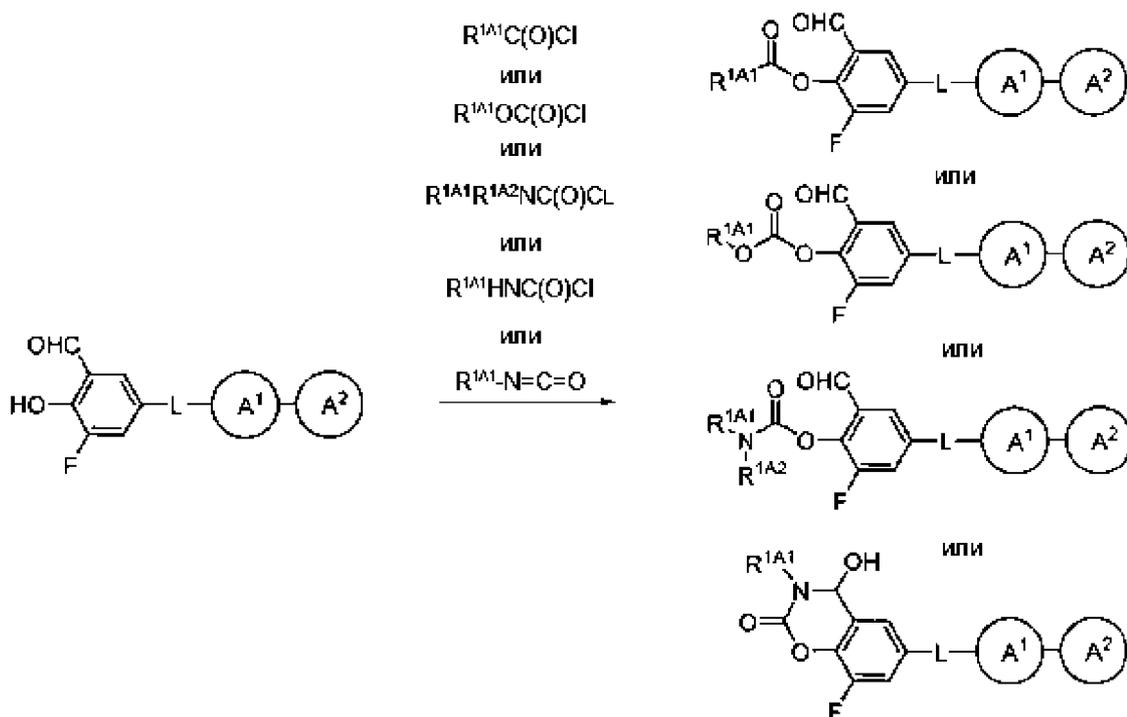
Схема 11.



где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $L$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^{1A1}$  и  $R^{1A2}$  имеют значения, определенные для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 11 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 11-1.

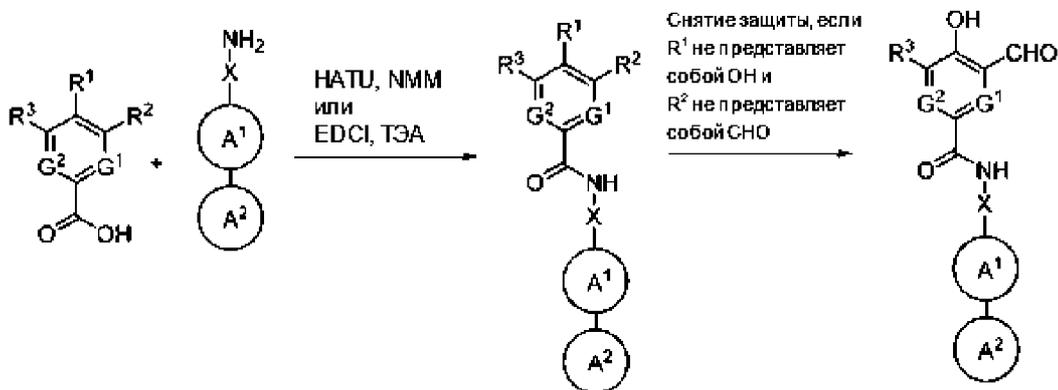
Схема 11-1.

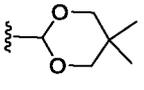


где  $L$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^{1A1}$  и  $R^{1A2}$  имеют значения, определенные для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 12.

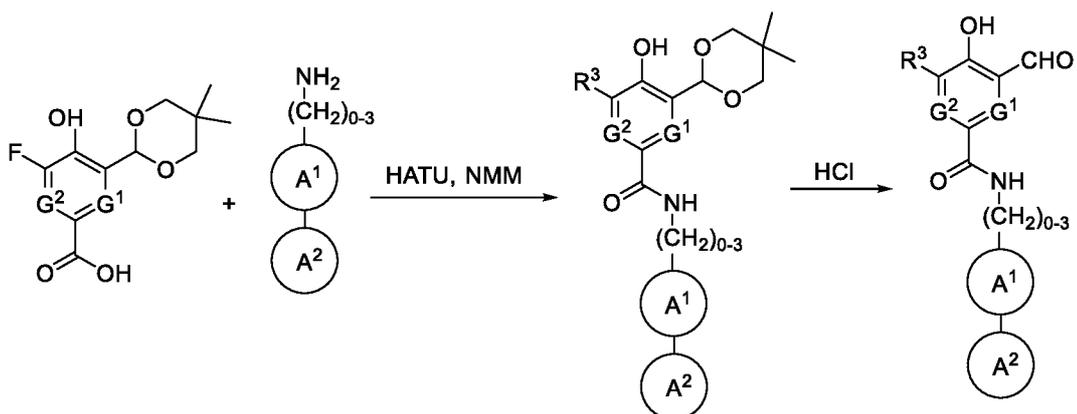
Схема 12.



где  $R^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $G^1$ , и  $G^2$  являются такими, как определено для Формулы (I), или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе;  $R^1$  представляет собой -OH, -O(п-метоксибензил) (аналогично -OPMB), -O(бензил) (аналогично -OBn) или -O(метил) (аналогично -OMe);  $R^2$  представляет собой -CHO или ; и X представляет собой связь, -NH-, -NHC(O)-\*, или -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 12 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 12-1.

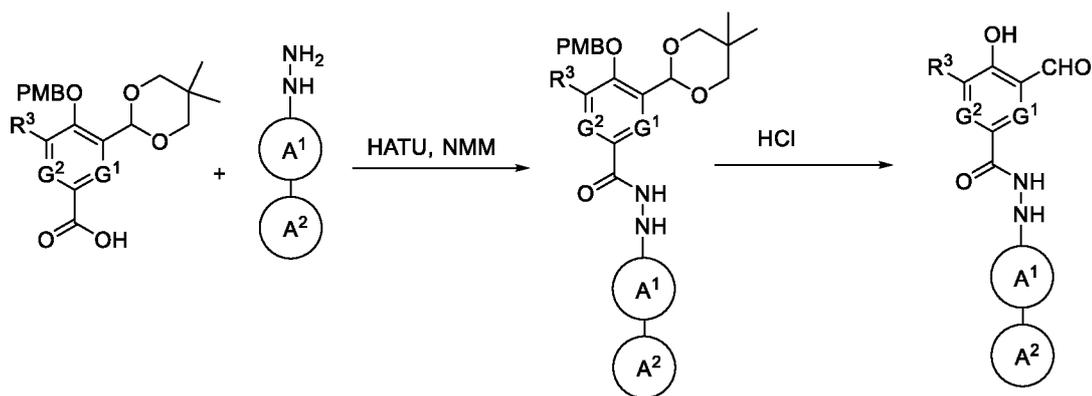
Схема 12-1.



где  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ , и  $R^3$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 12 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 12-2.

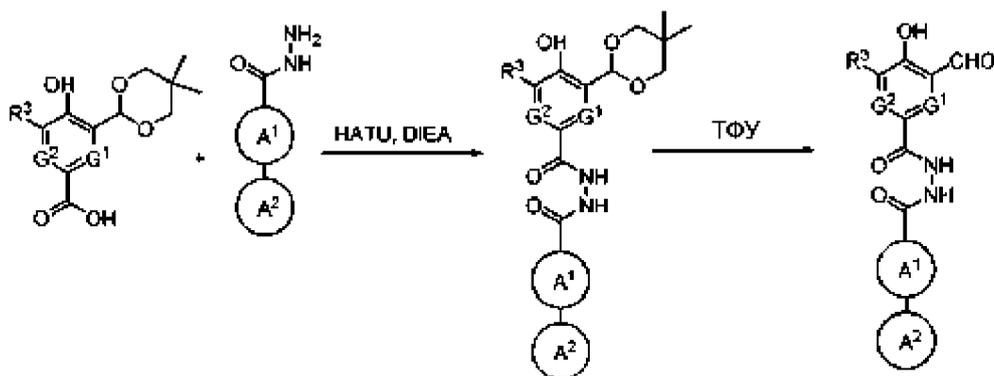
Схема 12-2.



где  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ , и  $R^3$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

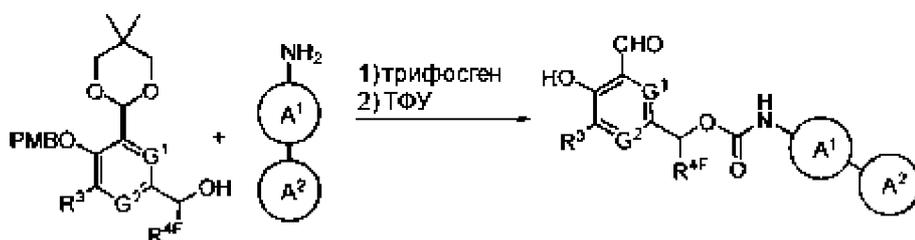
В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 12 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 12-3.

Схема 12-3.



где  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ , и  $R^3$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

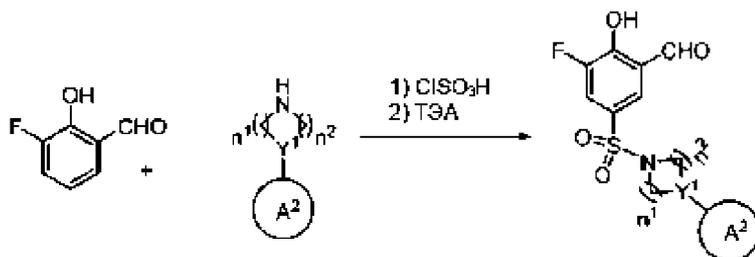
Схема 13.



где  $R^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $G^1$ , и  $G^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе; и  $R^{4F}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил, или  $C_{1-6}$  галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 14.

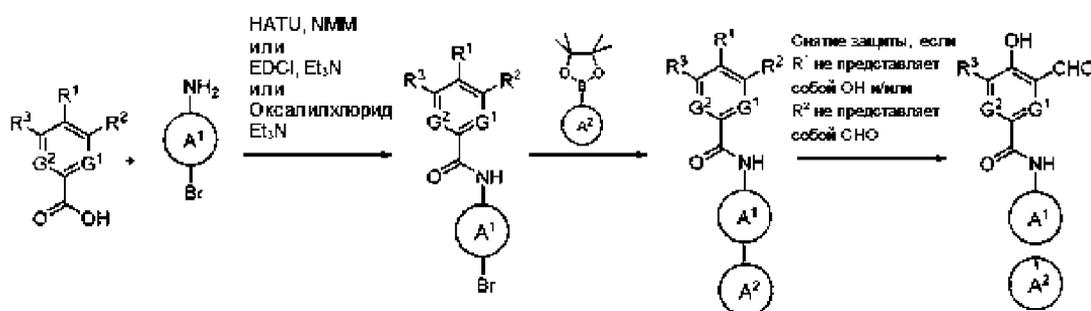
Схема 14.



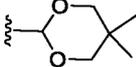
где  $A^2$  является таким, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе; и  $n^1$  и  $n^2$  каждый независимо равен 0, 1, 2 или 3; и  $Y^1$  представляет собой CH или N.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 15.

Схема 15.

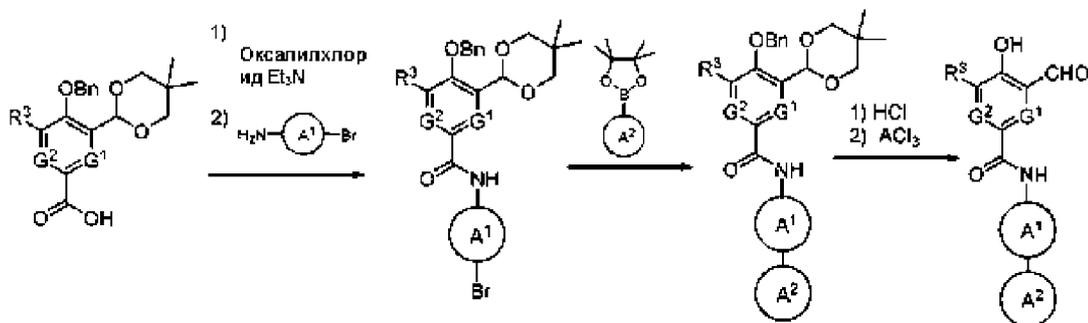


где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ , и  $A^2$ , являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе; и каждый из  $n^1$  и  $n^2$  независимо равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах  $R^1$  представляет собой -OH или -

OBn. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой -CHO или .

В некоторых вариантах приведенной выше Схемы 15 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 15-1.

Схема 15-1.

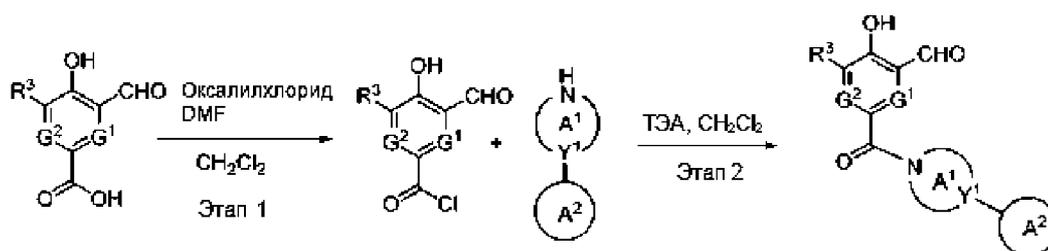


где  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $A^1$ , и  $A^2$  являются такими, как определено для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть

синтезированы в соответствии со Схемой 16.

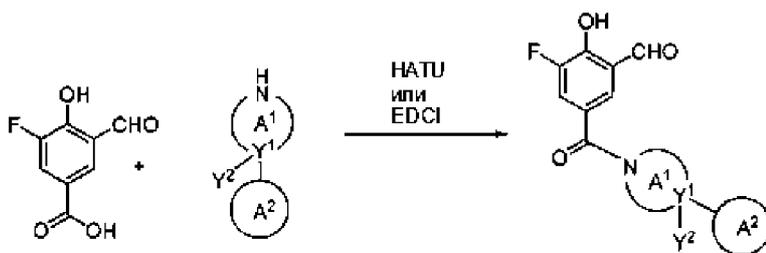
Схема 16.



где  $R^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ , и  $A^2$  имеют значения, определенные для Формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе;  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, содержащий N и  $Y^1$ ; и  $Y^1$  представляет собой СН или N. В некоторых вариантах  $Y^1$  представляет собой СН.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 17.

Схема 17.



где  $A^2$  имеет значение, определенное для формулы (I) или любого ее варианта, подробно описанного в настоящем документе;  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, содержащий N и  $Y^1$ ;  $Y^1$  представляет собой С или N; и  $Y^2$  представляет собой Н или -ОН.

#### Химический синтез

Типичные химические соединения, используемые в способах настоящего изобретения, теперь будут описаны со ссылкой на следующие конкретные примеры. Специалисты поймут, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом, так что в конечном счете желательные заместители будут проходить через схему реакции с защитой или без защиты, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. В качестве альтернативы может оказаться необходимым или желательным использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно провести по схеме реакции и при необходимости заменить желаемым заместителем. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что превращения, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке,

совместимом с функциональностью конкретных боковых групп. Каждую из реакций, изображенных на общих схемах, можно проводить при температуре примерно от 0 °С до температуры кипения с обратным холодильником используемого органического растворителя. Соединения, меченные изотопами, как описано в настоящем документе, получают в соответствии со способами, описанными ниже, с использованием соответственно меченых исходных материалов. Такие материалы обычно доступны от коммерческих поставщиков химических реагентов с радиоактивной меткой.

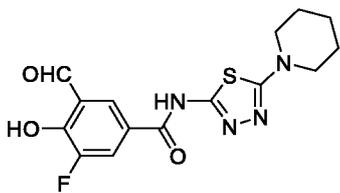
### Примеры

Следующие примеры предлагаются для иллюстрации, но не для ограничения настоящего описания. Специалисту в данной области будет понятно, что следующие реакции синтеза и схемы могут быть модифицированы путем выбора подходящих исходных материалов и реагентов для получения других соединений Формулы (I). Соединения получают с использованием общих способов, описанных выше.

В примерах используются следующие сокращения: ACN или MeCN (ацетонитрил), AIBN (азобисизобутиронитрил), BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил), BuLi (бутил литий), BuOH (бутанол), DBU (1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундек-7-ен), DCM (дихлорметан), DIEA или DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин), DMF (N,N-диметилформамид), DMSO (диметил сульфоксид), DPPA (дифенилфосфорил азид), EA или EtOAc (этилацетат), EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), HATU (1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат), MeOH (метанол), MsCl (метансульфонил хлорид), NBS (N-бромсукцинимид), NMM (N-метилморфолин), PdCl<sub>2</sub>(dppf) ((1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен))палладий(II) дихлорид), dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), PE (петролейный эфир), PMB (4-метоксибензил), PPh<sub>3</sub> (трифенилфосфан), rt (комнатная температура), Руфос (2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил), Руфос Pd G3 ((2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат), TBAF (фторид тетрабутиламмония), TEA (триэтиламин), TFA (трифторуксусная кислота), THF (тетрагидрофуран), TMS-диазометан (триметилсилилдиазометан), TLC (тонкослойная хроматография), XantPhos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен), XantPhos Pd G3 ((4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат), Xphos (2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил), и XPhos Pd G3 ((2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-

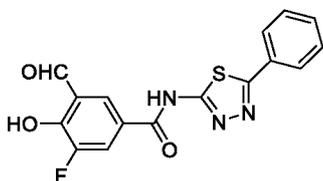
бифенил)]палладий(II) метансульфонат).

Пример 1. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид (Соединение 1)



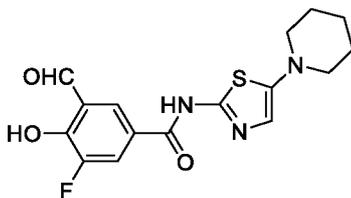
В стеклянном флаконе на 50 мл к раствору 3-фтор-5-формил-4-метоксибензойной кислоты (200 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) добавляли оксалилхлорид (256 мг, 2,02 ммоль, 2,0 экв.) и DMF (1 капля) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток два раза упаривали совместно с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Остаток затем растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Добавляли 5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (280 мг, 1,52 ммоль, 1,5 экв.) и ТЭА (306 мг, 3,03 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением промежуточного соединения (158 мг, выход 43%) в виде твердого вещества желтого цвета. Промежуточное соединение (158 мг, 0,43 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли ВВг<sub>3</sub> (1,07 г, 4,3 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяной насыщ. бикарбонат натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и препаративной ТСХ с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамида (33 мг, 0,09 ммоль, выход 9%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 12,00 (br, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,25 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,10 (dd,  $J=11,6$  Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,41 (m, 4H), 1,60 (m, 6H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ , 351; найдено, 351.

Пример 2. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид (Соединение 2)



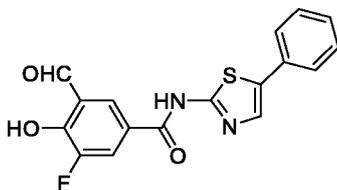
Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-5-формил-4-метоксибензойной кислоты (200 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) и 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (268 мг, 1,52 ммоль, 1,5 экв.) с использованием метода, аналогичного описанному в Примере 1, с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,20 ммоль, выход 20%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 12,96 (br, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,05 (dd,  $J=12,4$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,55 (m, 3H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 344; найдено, 344.

Пример 3. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(пиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)бензамид (Соединение 3)



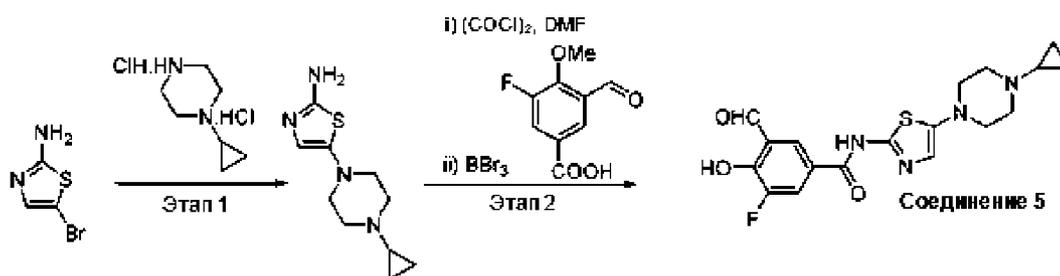
Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-5-формил-4-метоксибензойной кислоты (200 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) и 5-(пиперидин-1-ил)тиазол-2-амин (277 мг, 1,52 ммоль, 1,5 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере 1, с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,02 ммоль, выход 2%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 12,26 (br, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,16 (dd,  $J=13,6$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,02 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,52 (m, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 350; найдено, 350.

Пример 4. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-фенилтиазол-2-ил)бензамид (Соединение 4)



Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-5-формил-4-метоксибензойной кислоты (200 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) и 5-фенилтиазол-2-амин (268 мг, 1,52 ммоль, 1,5 экв.), используя способом, аналогичным описанному в Примере 1, с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 0,11 ммоль, выход 11%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 12,82 (br, 1H), 11,86 (br, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,25 (dd,  $J=13,2$  Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (m, 1H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ , 343; найдено, 343.

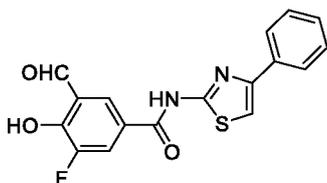
Пример 5. N-(5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Соединение 5)



Этап 1: Синтез 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)тиазол-2-амина: В стеклянном флаконе на 50 мл  $K_2CO_3$  (2,56 г, 18,6 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к смеси 5-бромтиазол-2-амина (1,34 г, 7,4 ммоль, 1,2 экв.) и дигидрохлорида 1-циклопропилпиперазина (1,2 г, 6,2 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при  $80^\circ C$ . Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $CH_2Cl_2/MeOH$ =от 200:1 до 150:1) с получением 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)тиазол-2-амина (590 мг, 2,63 ммоль, выход 42%).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 6,44 (s, 1H), 4,64 (br, 2H), 2,93 (t,  $J=4,8$  Гц, 4H), 2,74 (t,  $J=5,0$  Гц, 4H), 1,66 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).

Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-5-формил-4-метоксибензойной кислоты (410 мг, 2,07 ммоль, 1,0 экв.) и 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)тиазол-2-амина (510 мг, 2,28 ммоль, 1,1 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере 1, с получением конечного соединения, указанного в заголовке (16 мг, 0,04 ммоль, выход 14%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 12,22 (br, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,23 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,11 (dd,  $J=12,0$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,38 (m, 2H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{18}H_{19}FN_4O_3S$ , 391; найдено, 391.

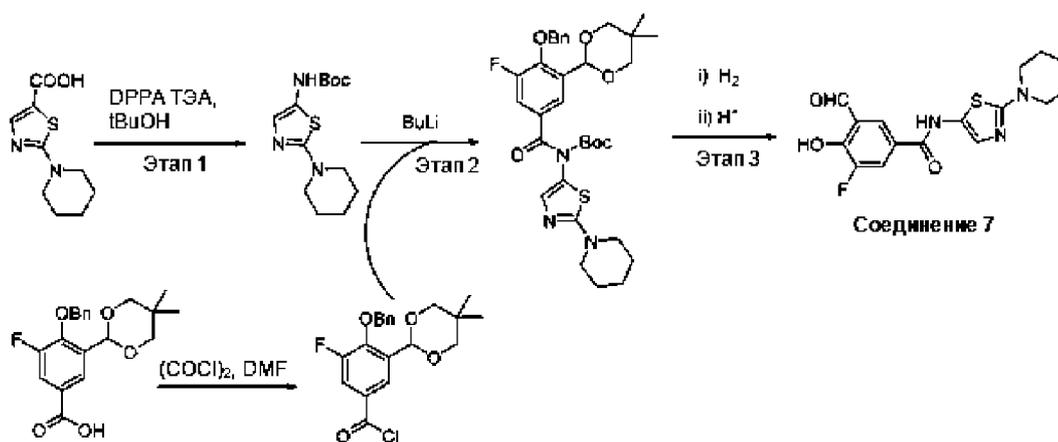
Пример 6. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-фенилтиазол-2-ил)бензамид (Соединение 6)



В стеклянном флаконе на 50 мл  $POCl_3$  (840 мг, 5,44 ммоль, 2,0 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (500 мг, 2,72 ммоль, 1,0 экв.) и 4-фенилтиазол-2-амина (574 мг, 3,26 ммоль, 1,2 экв.) в пиридине (10 мл) при

0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и pH доводили до 4-5 с помощью 5% KHSO<sub>4</sub>. Полученную смесь затем трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток несколько раз очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем и препаративной ТСХ с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-фенилтиазол-2-ил)бензамида (7 мг, 0,02 ммоль, 0,8 % выхода) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 12,86 (br, 1H), 11,86 (br, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (dd, J=11,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,96 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 1H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 343; найдено, 343.

Пример 7. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-ил)бензамид (Соединение 7)



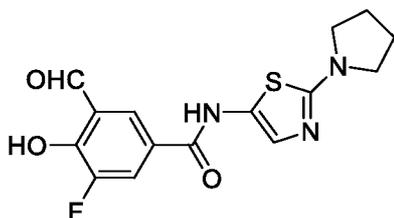
Этап 1: Синтез трет-бутил-2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-илкарбамата: В стеклянном флаконе на 100 мл раствор 2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты (2,7 г, 12,7 ммоль, 1,0 экв.), DPPA (4,54 г, 16,5 ммоль, 1,3 экв.), и ТЕА (2,05 г, 20,32 ммоль, 1,6 экв.) в tBuOH (30 мл) нагревали в течение 6 ч при 85°C. Растворитель удаляли in vacuo и остаток растворяли в смеси вода/EtOAc. Затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали насыщ. бикарбонатом натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=от 20:1:1 до 5:1:1) с получением трет-бутил-2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-илкарбамата (2,47 г, 8,73 ммоль, выход 69%) в виде коричневого порошка. LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 284; найдено, 284.

Этап 2: Синтез трет-бутил 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензоил(2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-ил)карбамата: В стеклянном флаконе на 50 мл к раствору 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензойной кислоты (400 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.) добавляли оксалилхлорид (282 мг, 2,22 ммоль, 2,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(10 мл). Добавляли каплю DMF и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток два раза упаривали совместно с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . В трехгорлой стеклянной колбе на 100 мл растворяли трет-бутил-2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-илкарбамат (220 мг, 0,78 ммоль, 0,7 экв.) в THF (10 мл) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли BuLi (0,98 мл, 1,6 М в THF/гексане, 1,56 ммоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при  $-40^\circ\text{C}$ . Затем по каплям добавляли раствор промежуточного соединения во флаконе 1 в THF (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=от 100:1 до 30:1) с получением трет-бутил-4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензоил(2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-ил)карбамата (190 мг, выход 39%) в виде желтого масла. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$ , 626; найдено, 626.

Этап 3: В стеклянном флаконе на 100 мл смесь трет-бутил 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензоил(2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-ил)карбаматf (190 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (20 мг) в MeOH (10 мл) гидрировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Pd/C отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением промежуточного соединения (62 мг, 0,12 ммоль, выход 39%) в виде желтого порошка. Промежуточное соединение (62 мг, 0,12 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли 4 н. HCl (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом три раза. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-ил)бензамида (30 мг, 0,09 ммоль, 74% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 350; найдено, 350.

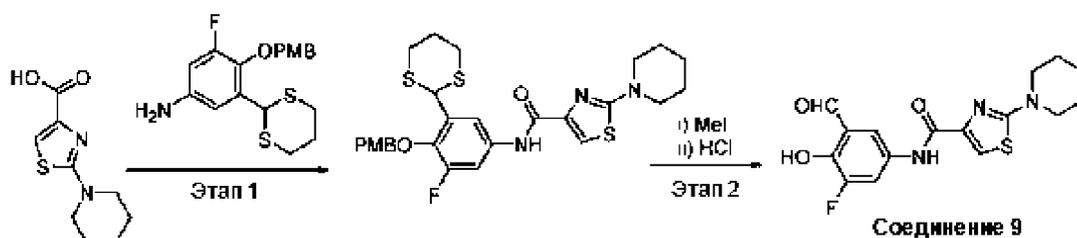
Пример 8. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(пирролидин-1-ил)тиазол-5-ил)бензамид (Соединение 8)



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-4-(бензилокси)-3-(5,5-

диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензоил(2-(пирролидин-1-ил)тиазол-5-ил)карбамата (0,93 г, 1,52 ммоль, 1,0 экв.) (получено, как в Примере 7), используя способ, аналогичный способу, описанному в Примере 7, с получением конечного указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,13 ммоль, выход 28%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,16 (br, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,16 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,01 (dd,  $J=12,0$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,34 (m, 4H), 1,97 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 336; найдено, 336.

Пример 9. N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазол-4-карбоксамид (Соединение 9)

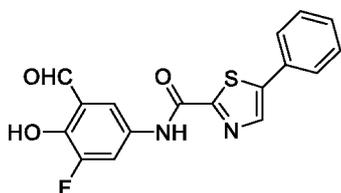


Этап 1: Синтез N-(3-(1,3-дистиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазол-4-карбоксамид: В стеклянном флаконе на 100 мл НАТУ (1,04 г, 2,74 ммоль, 2,0 экв.) и N-метилморфолин (553 мг, 5,48 ммоль, 4,0 экв.) добавляли к смеси 3-(1,3-дистиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)анилина (500 мг, 1,37 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(пиперидин-1-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты (436 мг, 2,06 ммоль, 1,5 экв.) в THF (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 часов. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Твердое вещество перемешивали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) в течение 10 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали, растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и медленно добавляли петролейный эфир. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ацетон = от 40:1 до 10:1) с получением N-(3-(1,3-дистиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазол-4-карбоксамид (610 мг, 1,09 ммоль, выход 80%). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_3$ , 560; найдено, 560.

Этап 2: В стеклянном флаконе на 100 мл MeI (15,6 г, 0,11 моль, 100 экв.) добавляли к смеси N-(3-(1,3-дистиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазол-4-карбоксамид (610 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NaHCO}_3$  (1,83 г, 21,82 ммоль, 20 экв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$ /вода (30 мл/6 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 3 часов при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ацетон/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =от 10:1:1 до

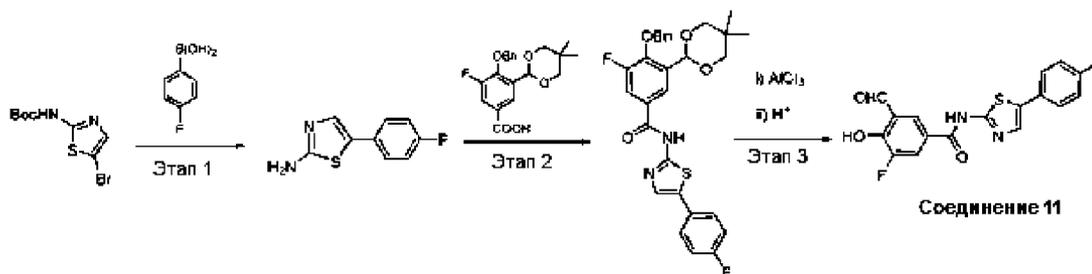
20:1:1) с получением промежуточного соединения (330 мг, 0,70 ммоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества. Промежуточное соединение (150 мг, 0,32 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли 6 н. HCl/диоксан (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный осадок собирали фильтрованием и сушили *in vacuo* с получением гидрохлорида N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазол-4-карбоксамид (80 мг, 0,21 ммоль, выход 66%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (*DMCO-d6*, 400 МГц)  $\delta$ : 10,31 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,06 (dd,  $J=13,2$  Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 1,62 (m, 6H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 350; найдено, 350.

Пример 10. N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид (Соединение 10)



Указанное в заголовке соединение получали из N-(3-(1,3-дифенил-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид (480 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) (полученный, как в Примере 9), используя способ, аналогичный способу, описанному в Примере 9, с получением гидрохлоридной соли конечного указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,24 ммоль, выход 58%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (*DMCO-d6*, 400 МГц)  $\delta$ : 11,03 (s, 1H), 10,87 (br, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,02 (dd,  $J=12,8$  Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,50 (m, 3H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ , 343; найдено, 343.

Пример 11. 3-фтор-N-(5-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-5-формил-4-гидроксибензамид (Соединение 11)



Этап 1: Синтез 5-(4-фторфенил)тиазол-2-амин: Смесь трет-бутил-5-бромтиазол-2-илкарбамата (1 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.), 4-фторфенилбороновой кислоты (550 мг, 3,9 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (1,49 г, 10,8 ммоль, 3 экв.),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (292 мг, 0,36 ммоль, 0,1 экв.) в смеси диоксан/вода (15 мл/5 мл) нагревали в течение 3 часов при  $95^\circ\text{C}$  под защитой  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Смесь

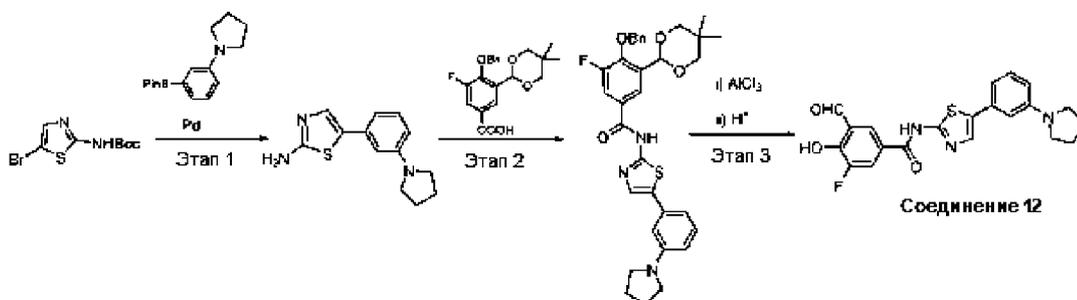
экстрагировали этилацетатом три раза. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до 2:1) с получением трет-бутил-5-(4-фторфенил)тиазол-2-илкарбамата (220 мг, 0,75 ммоль, выход 21%). LC-MS  $m/z$   $[M-tBu+H]^+$  рассчитано для  $C_9H_7FN_2S$ , 239; найдено, 239. Полученный трет-бутил-5-(4-фторфенил)тиазол-2-илкарбамат (220 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) обрабатывали 6 н. HCl (газ) в диоксане в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали, суспендировали в насыщ. бикарбонат натрия, а затем трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-(4-фторфенил)тиазол-2-амина (140 мг, 0,72 ммоль, выход 97%), используемого на следующей стадии.

Этап 2: Синтез 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)бензамида: В стеклянном флаконе на 50 мл раствор 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензойной кислоты (260 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли оксалилхлорид (183 мг, 1,44 ммоль, 2,0 экв.) и 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток два раза упаривали совместно с дихлорметаном. Остаток повторно растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли к раствору 5-(4-фторфенил)тиазол-2-амина (140 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл). Добавляли триэтиламин (219 мг, 2,16 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)бензамида (220 мг, 0,41 ммоль, выход 57%). ЖХМС не проводилась.

Этап 3: 4-(Бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)бензамид (220 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл). Затем добавляли  $AlCl_3$  (110 мг, 0,82 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до 2:1) с получением промежуточного соединения (72 мг, 0,16 ммоль, выход 39%). Промежуточное

соединение растворяли в 4 н. водном растворе HCl/THF (10 мл/10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем pH системы доводили до ~7 и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до 2:1) и суспендировали в PE/DCM (5 мл, 10:1) с получением 3-фтор-N-(5-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-5-формил-4-гидроксibenзамида (11 мг, 0,03 ммоль, выход 19%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 10,27 (br, 1H), 9,46 (br, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,28 (m, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , 361; найдено, 361.

Пример 12. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид (Соединение 12)

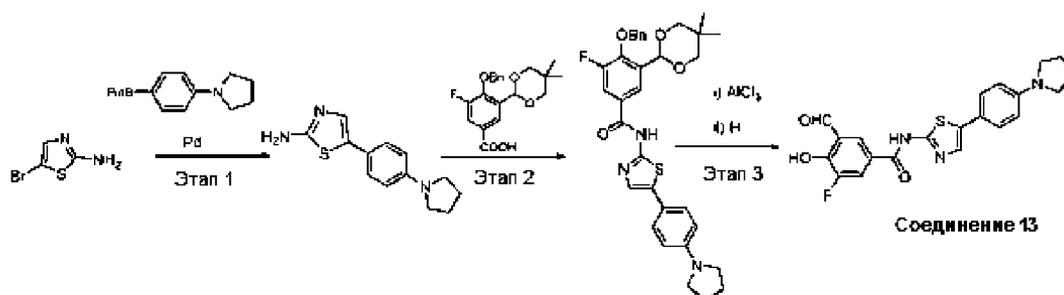


Этап 1: Синтез 5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-амина: Смесь трет-бутил 5-бромтиазол-2-илкарбамата (1 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.), 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (1,07 г, 3,9 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (1,49 г, 10,8 ммоль, 3 экв.), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (584 мг, 0,72 ммоль, 0,2 экв.) в диоксане/воде (15 мл/5 мл) нагревали в течение ночи при 95°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом три раза. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до 2:1) с получением трет-бутил-5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-илкарбамата (280 мг, 0,8 ммоль, выход 23%). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , 290; найдено, 290. Полученный трет-бутил 5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-илкарбамат (280 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) обрабатывали 6 н. HCl (газ) в диоксане в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали, суспендировали в насыщ. бикарбонате натрия, а затем трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-амина (153 мг, 0,62 ммоль, выход 77%).

Этап 2: Синтез 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамида: В стеклянном флаконе на 50 мл раствор 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензойной кислоты (352 мг, 0,98 ммоль, 3,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли оксалилхлорид (746 мг, 1,96 ммоль, 6,0 экв.) и 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток два раза упаривали совместно с дихлорметаном. Остаток повторно растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли к раствору 5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-амина (80 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл). Добавляли триэтиламин (165 мг, 1,63 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Раствор выливали в воду, подкисляли до pH=3 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в петролейном эфире/дихлорметане (5 мл, 10:1) с получением 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамида (100 мг, 0,17 ммоль, выход 53%). LC-MS m/z [M-tBu+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 588; найдено, 588.

Этап 3: 4-(Бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид (90 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл). Затем добавляли AlCl<sub>3</sub> (82 мг, 0,61 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток (73 мг) растворяли в 4 н. водном растворе HCl/THF (10 мл/10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем pH системы доводили до ~7 и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в петролейном эфире/дихлорметане (5 мл, 10:1) с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамида (20 мг, 0,05 ммоль, выход 32%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 12,48 (br, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, J=12,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,28 (m, 4H), 1,97 (m, 4H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 412; найдено, 412.

Пример 13. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид (Соединение 13)



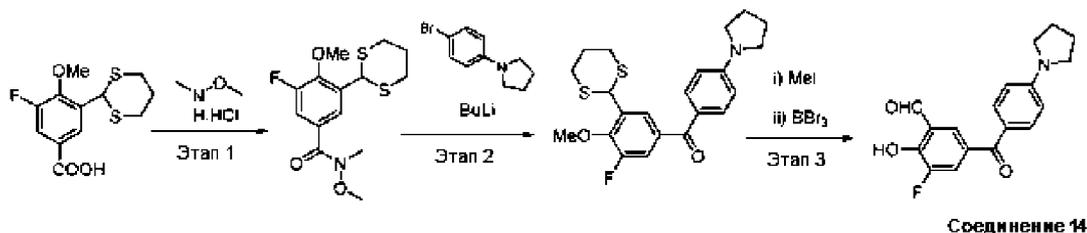
Этап 1: Синтез 5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-амина: Смесь 5-бромтиазол-2-амина (500 мг, 2,8 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (837 мг, 3,1 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (1,15 г, 8,3 ммоль, 3,0 экв.), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (205 мг, 0,28 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (12 мл/4 мл) нагревали при 95°C в течение 1,5 часов под защитой N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Затем pH системы доводят до 4-5 и трижды экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до 3:1) с получением 5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-амина (310 мг, 1,3 ммоль, выход 46%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S, 246; найдено, 246.

Этап 2: Синтез 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамида: Указанное в заголовке соединение получали из 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензойной кислоты (220 мг, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) и 5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-амина (50 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) с использованием метода, аналогичного описанному на Этапе 2 Примера 12, с получением 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамида (120 мг, 0,2 ммоль, количественный выход). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 588; найдено, 588.

Этап 3: 4-(Бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид (330 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл). Затем добавляли AlCl<sub>3</sub> (742 мг, 5,62 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток (270 мг) растворяли в 4 н. водном растворе HCl/THF (10 мл/10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. pH системы доводили до ~7 и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

Остаток суспендировали в ацетонитриле (3 мл) и петролейном эфире/дихлорметане (5 мл, 10:1) с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензамида (85 мг, 0,21 ммоль, выход 37%) в виде твердого вещества красного цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 12,40 (br, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,58 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,00 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 412; найдено, 412.

Пример 14: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)бензоил)бензальдегид (Соединение 14)



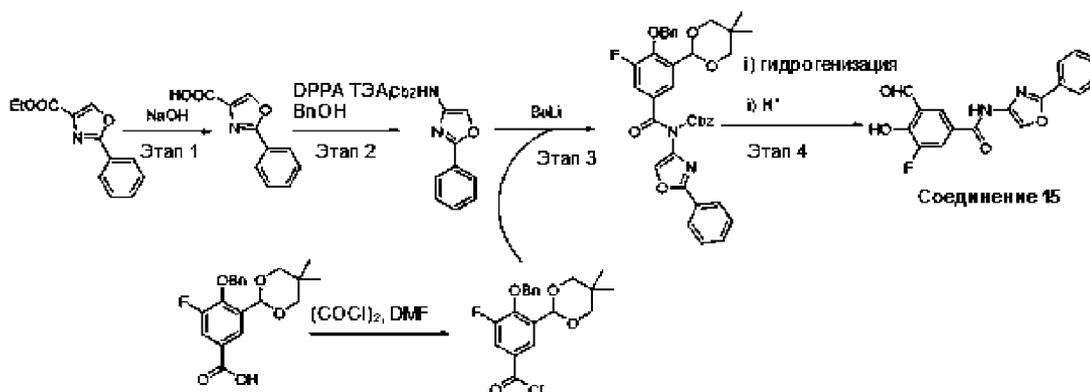
Этап 1: Синтез 3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-N,4-диметокси-N-метилбензамида: В стеклянном флаконе на 100 мл CDI (1,88 г, 11,6 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-метоксибензойной кислоты (2,78 г, 9,65 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при  $0^\circ\text{C}$ . Затем добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (1,4 г, 14,4 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =от 25:1 до 12:1) с получением 3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-N,4-диметокси-N-метилбензамид (1,57 г, 4,74 ммоль, выход 49%). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}_2$ , 332; найдено, 332.

Этап 2: Синтез (3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-метоксифенил)(4-(пирролидин-1-ил)фенил)метанона: В трехгорлой стеклянной пробирке на 100 мл к раствору 1-(4-бромфенил)пирролидина (714 мг, 3,17 ммоль, 1,5 экв.) добавляли BuLi (3,96 мл, 6,34 ммоль, 1,6 М в гексане, 3,0 экв.) в THF (20 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при  $-78^\circ\text{C}$ . Добавляли раствор 3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-N,4-диметокси-N-метилбензамида (700 мг, 2,11 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Смесь выливали на ледяной насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с

силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 40:1 до 30:1) с получением (3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-метоксифенил)(4-(пирролидин-1-ил)фенил)метанона (380 мг, 0,91 ммоль, выход 43%). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{22}H_{24}FNO_2S_2$ , 418; найдено, 418.

Этап 3: В стеклянном флаконе на 100 мл MeI (11,9 г, 83,8 ммоль, 100,0 экв.) добавляли к смеси (3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-метоксифенил)(4-(пирролидин-1-ил)фенил)метанона (350 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) и  $NaHCO_3$  (1,41 г, 16,8 ммоль, 20,0 экв.) в смеси  $CH_3CN$ /вода (30 мл/6 мл). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при  $40^\circ C$ . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc/ $CH_2Cl_2$ =от 35:1:1 до 10:1:1) с получением промежуточного соединения (205 мг, 0,63 ммоль, выход 75%). Промежуточное соединение (150 мг, 0,46 ммоль) растворяли в  $CH_2Cl_2$  (5 мл) и охлаждали до  $-78^\circ C$ . Затем по каплям добавляли ВВгз (1,15 г, 4,6 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяной насыщ. бикарбонат натрия и трижды экстрагировали  $CH_2Cl_2$ . Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)бензоил)бензальдегида (100 мг, 0,32 ммоль, выход 69%) в виде твердого вещества зеленого цвета.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,69 (br, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,63 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 3,34 (m, 4H), 1,99 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{18}H_{16}FNO_3$ , 314; найдено, 314.

Пример 15. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-фенилоксазол-4-ил)бензамид (Соединение 15)



Этап 1: Синтез 2-фенилоксазол-4-карбоновой кислоты: В стеклянном флаконе на 100 мл раствор этил 2-фенилоксазол-4-карбоксилата (2,17 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) обрабатывали  $LiOH \cdot H_2O$  (2,10 г, 50,0 ммоль, 5,0 экв.) в воде (10 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 3 часов при  $80^\circ C$ . Затем pH системы доводили до 4-5 5%

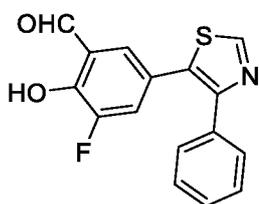
раствором  $\text{KHSO}_4$ . Полученную смесь затем трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенной 2-фенилоксазол-4-карбоновой кислоты (1,93 г, количественный выход), которую использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_3$ , 188; найдено, 188.

Этап 2: Синтез бензил-2-фенилоксазол-4-илкарбамата: В стеклянном флаконе на 100 мл раствор 2-фенилоксазол-4-карбоновой кислоты (1,8 г, 9,5 ммоль, 1,0 экв.), DPPA (3,41 г, 12,4 ммоль, 1,3 экв.) и TEA (1,53 г, 15,2 ммоль, 1,6 экв.) в  $\text{VnOH}$  (20 мл) нагревали в течение 6 часов при  $85^\circ\text{C}$ . Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток растворяли в смеси вода/ $\text{EtOAc}$ . Затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали насыщ. бикарбонатом натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = от 20:1 до 5:1) с получением бензил-2-фенилоксазол-4-илкарбамата (2,31 г, 8,25 ммоль, выход 75%). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ , 295; найдено, 295.

Этап 3: Синтез бензил (4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензоил)(2-фенилоксазол-4-ил)карбамата: В стеклянном флаконе на 50 мл к раствору 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензойной кислоты добавляли оксалилхлорид (441 мг, 3,47 ммоль, 2,0 экв.) (625 мг, 1,74 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (15 мл). Добавляли каплю DMF и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток два раза упаривали совместно с дихлорметаном. В трехгорлой стеклянной бутылке объемом 100 мл бензил-2-фенилоксазол-4-илкарбамат (340 мг, 1,16 ммоль, 0,67 экв.) растворяли в THF (10 мл) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли  $\text{BuLi}$  (1,45 мл, 1,6 М в THF/гексане, 2,32 ммоль, 1,33 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при  $-40^\circ\text{C}$ . Затем по каплям добавляли раствор промежуточного соединения во флаконе 1 в THF (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 100:1 до 20:1) с получением бензил-4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил) -5-фторбензоил(2-фенилоксазол-4-ил)карбамата (210 мг, выход 29%) в виде желтого масла. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_7$ , 637; найдено, 637.

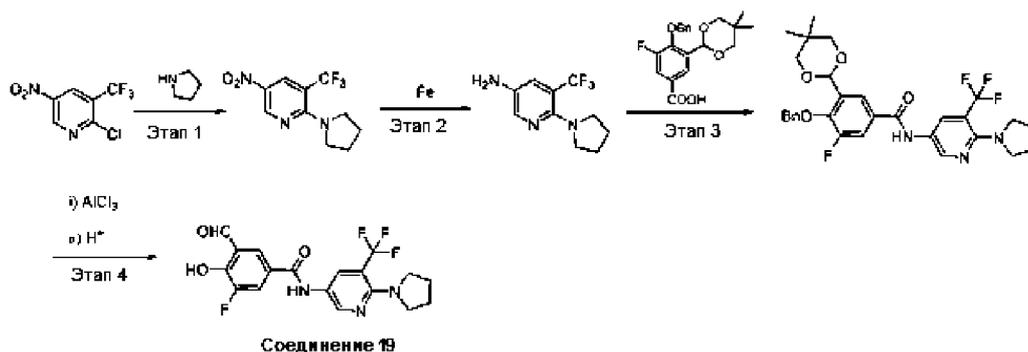
**Этап 4:** В стеклянном флаконе на 100 мл смесь бензил 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензоил(2-фенилоксазол-4-ил)карбамата (210 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (100 мг) в THF (10 мл) гидрировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем отфильтровывали Pd/C и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения (200 мг, количественный выход). Промежуточное соединение (неочищенное 200 мг, 0,33 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли 4 н. HCl (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь нейтрализовали бикарбонатом натрия, трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ и суспендировали в петролейном эфире/дихлорметане с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-фенилоксазол-4-ил)бензамида (2 мг, 0,006 ммоль, 2% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,42 (br, 1H), 10,32 (br, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 7,99 (dd,  $J=7,6$  Гц, 2,8 Гц, 2H), 7,57 (m, 3H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$ , 327; найдено, 327.

Пример 16. 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-фенилтиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение 18)



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для Примера 16, с использованием коммерчески доступного 5-бром-4-фенилтиазола. Выход: 52%.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMCO- $d_6$ )  $\delta$  11,29 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 7,52 – 7,40 (м, 4H), 7,41 – 7,29 (м, 3H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{S}$ , 300; найдено, 300.

Пример 17. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамид (Соединение 19)



Этап 1: Синтез 5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиридин: В стеклянном флаконе на 100 мл смесь 2-хлор-5-нитро-3-(трифторметил)пиридина (1,0 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.), пирролидина (317 мг, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) и  $K_2CO_3$  (1,83 г, 13,2 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (10 мл) нагревали в течение 4 часов при 85°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая неочищенный 5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиридин (1,1 г, 4,2 ммоль, 96% выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Для этого соединения LC-MS не проводили.

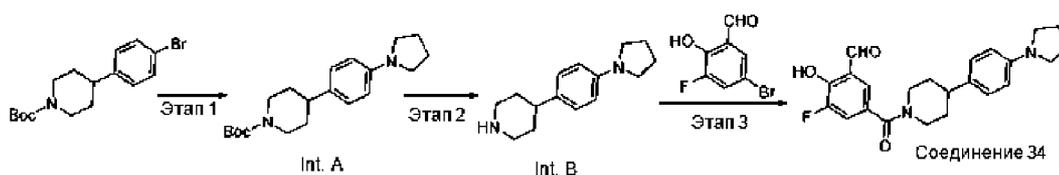
Этап 2: Синтез 6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин: В стеклянном флаконе на 100 мл порошок железа (2,36 г, 42,1 ммоль, 10 экв.) добавляли к раствору 5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиридина (1,1 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (30 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщ.  $NaHCO_3$  и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (810 мг, 3,5 ммоль, 83% выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{10}H_{12}F_3N_3$ , 232; найдено, 232.

Этап 3: Синтез 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамид: В стеклянном флаконе на 50 мл раствор 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензойной кислоты (297 мг, 0,83 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли оксалилхлорид (210 мг, 1,66 ммоль, 2,0 экв.) и 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток два раза упаривали совместно с дихлорметаном. Остаток повторно растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли к раствору 6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (200 мг, 0,83 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (250 мг, 2,5 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный

эфир/EtOAc=от 10:1 до 2:1) с получением 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамида (370 мг, 0,65 ммоль, выход 78%).

Этап 4: 4-(Бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамид (360 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл). Затем добавляли  $AlCl_3$  (334 мг, 2,51 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до 2:1) с получением промежуточного соединения (130 мг, 0,27 ммоль, выход 42%). Промежуточное соединение (130 мг, 0,27 ммоль) растворяли в 4 н. водном растворе HCl/THF (10 мл/10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем pH системы доводили до ~7 и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до 1:1) с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамида (30 мг, 0,08 ммоль, выход 28%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,74 (br, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (dd,  $J=12,0$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,54 (m, 4H), 1,89 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{18}H_{15}F_4N_3O_3$ , 398; найдено, 398.

Пример 18: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 34)



Этап 1: Синтез трет-бутил 4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата: Процедура, использованная для получения трет-бутил-4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата, была аналогична той, что использовалась Watanabe et al. (PTC Int. Appl. 2004085405 07 October, 2004.) Суспензия трет-бутилового эфира 4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (255 мг, 0,75 ммоль), ацетата палладия (8,42 мг), Xphos (35,8 мг) и трет-бутоксиды калия (126 мг), пирролидина (86 мл, 1,05 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при 90°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Полученную суспензию пропускали через колонку с целитом и распределяли между этилацетатом и

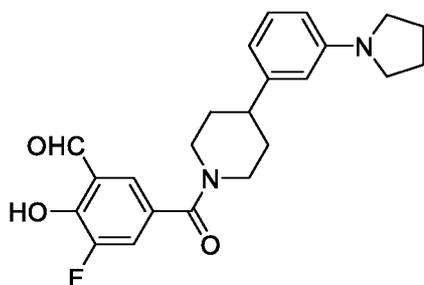
водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка остатка колоночной флэш-хроматографией (0-3% MeOH/ДХМ) давала трет-бутиловый эфир 4-(4-пирролидин-1-илфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (100 мг, выход 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (499 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  7,15 – 6,91 (м, 2H), 6,54 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,26 (д, J = 6,2 Гц, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,56 – 2,40 (м, 1H), 2,09 – 1,90 (м, 4H), 1,79 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 1,68 – 1,49 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Этап 2: Синтез 4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидина: 4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,3 ммоль) растворяли в 0,3 мл диоксана и охлаждали до 0°C перед добавлением 0,6 мл 4N HCl в диоксане. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа до тех пор, пока с помощью ТСХ не исчезал исходный материал. Растворитель выпаривали, а остаток растворяли в воде и промывали этилацетатом. Органический слой отбрасывали, а водный слой подщелачивали до pH=10 с помощью 1M NaOH. Водный слой экстрагировали 3 раза EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. 4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин использовали в следующей реакции как есть.

Этап 3: Аминокарбонилирование осуществляли тем же способом, который описан Nordeman et al. (*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11393–11398.) using sealed 2 chamber COware gas reactor (Sigma Aldrich). В первую камеру (С-1) добавляли Mo(CO)<sub>6</sub> (47 мг, 0,18 ммоль). Во вторую камеру (С-2) добавляли 5-бром-3-фтор-салициловый альдегид (39 мг, 0,18 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8,3 мг), 4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин (41 мг, 0,18 ммоль) и DMAp (23 мг). Как к С-1, так и к С-2 добавляли диоксан (по 0,6 мл каждого). Триэтиламин (74 мкл) добавляли к С-2 до закрытия обеих сторон камеры. Реактор продували азотом. DBU (80 мкл, 0,54 ммоль) добавляли к С-1. Реактор нагревали в нагревательном блоке при 90°C в течение ночи при интенсивном перемешивании. После тщательной дегазации камер сырую смесь из С2 разбавляли DCM, переносили в делительную воронку, подкисляли до pH 3 10%-ной лимонной кислотой и трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-10% MeOH/DCM). Некоторые примеси оставались, поэтому продукт помещали в DCM и добавляли гексан до тех пор, пока не начинал образовываться осадок. Продукт оставался в супернатанте. Смесь центрифугировали, надосадочную жидкость переносили в круглодонную колбу и растворитель удаляли в вакууме с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегида (16,5 мг, выход

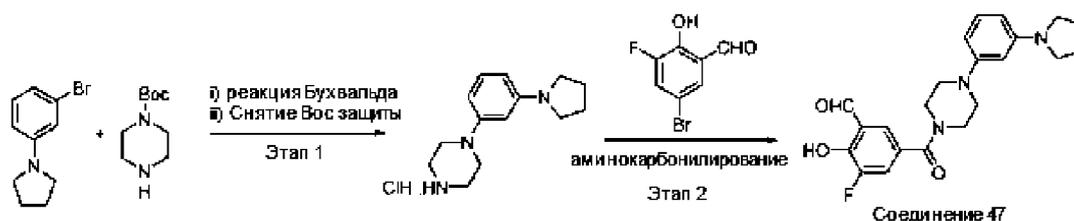
23%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,32 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 7,63 (дд,  $J = 11,1, 2,1$  Гц, 1H), 7,57 – 7,45 (м, 1H), 7,17 – 7,00 (м, 2H), 6,52 – 6,38 (м, 2H), 3,33 (уш. с, 2H), 3,20 – 3,09 (м, 4H), 3,00 (уш. с, 2H), 2,76 – 2,61 (м, 1H), 1,95 – 1,84 (м, 4H), 1,73 (с, 2H), 1,59 – 1,42 (м, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 397; найдено, 397.

Пример 19. 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 35)



3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере 20, из трет-бутил 4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата и 5-бром-3-фторсалицилового альдегида с получением 32 мг целевого продукта с выходом 9,5% за 3 стадии.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  11,13 (с, 1H), 9,95 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,57 (дд,  $J = 2,1, 1,0$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J = 10,6, 2,0$  Гц, 1H), 7,18 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 6,52 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,45 (дд,  $J = 8,2, 2,4$  Гц, 1H), 6,39 (т,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 3,32 – 3,05 (м, 8H), 2,80 – 2,69 (м, 1H), 2,05 – 1,86 (м, 8H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 397; найдено, 397.

Пример 20. 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 47)

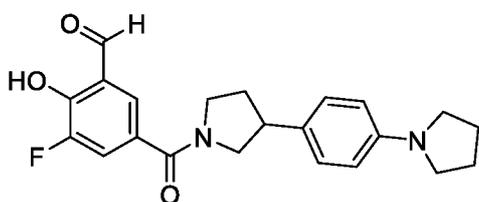


Этап 1: Синтез гидрохлорид 1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперазина: В стеклянном флаконе с закрытой крышкой на 100 мл: 1-(3-бромфенил)пирролидин (904 мг, 4,0 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (744 мг, 4,0 ммоль, 1,0 экв.), ацетат палладия (88 мг, 0,4 ммоль, 0,1 экв.), BINAP (496 мг, 0,8 ммоль, 0,2 экв.) и  $t\text{-BuOK}$  (672 мг, 6,0 ммоль, 1,5 экв.) суспендировали в толуоле (25 мл). Затем нагревают до бела при перемешивании в течение 16 часов при  $105^\circ\text{C}$ . Охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 60$  мл) с использованием делительной воронки. Объединенный органический слой промывают рассолом, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и

упаривают. Полученную неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с использованием петролейного эфира-EtOAc (0-80%). Фракции чистого продукта объединяют и упаривают с получением трет-бутил-4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (1,05 г, 3,17 ммоль, выход 79%). Полученный продукт растворяли в дихлорметане (15 мл), обрабатывали 4 н. раствором HCl в диоксане (15 мл) при комнатной температуре с получением желаемого промежуточного гидрохлорида с количественным выходом.

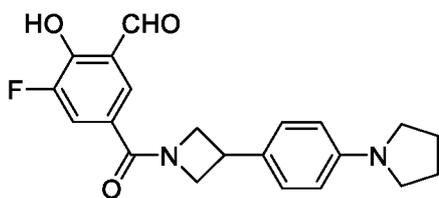
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (110 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорида 1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперазина (134 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) с использованием метода, аналогичного описанному на Этапе 3 Примера 20. Целевой продукт получают в виде твердого вещества светло-желтого цвета (21 мг, выход 11%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  11,16 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,64 – 7,54 (м, 1H), 7,48 (дд,  $J = 10,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,14 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,40 – 5,96 (м, 3H), 4,28 – 3,37 (м, 4H), 3,36 – 3,03 (м, 8H), 2,12 – 1,85 (м, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$ , 398; найдено, 398.

Пример 21. 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 82)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 20, исходя из трет-бутил-3-трет-бутил-3-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата и 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида с получением 40 мг целевого соединения с выходом 32% за 3 Этапа.  $^1\text{H}$  ЯМР (499 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  11,15 (с, 1H), 10,05 – 9,84 (м, 1H), 7,69 (д,  $J = 16,9$  Гц, 1H), 7,66 – 7,56 (м, 1H), 7,16 – 7,02 (м, 2H), 6,54 (дд,  $J = 15,3, 8,0$  Гц, 2H), 4,10 – 3,30 (м, 4H), 3,30 – 3,23 (м, 5H), 2,41 – 2,19 (м, 1H), 2,18 – 1,91 (м, 5H). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 383; найдено, 383.

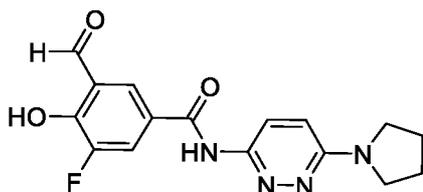
Пример 22. 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)азетидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 84)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 20, исходя из

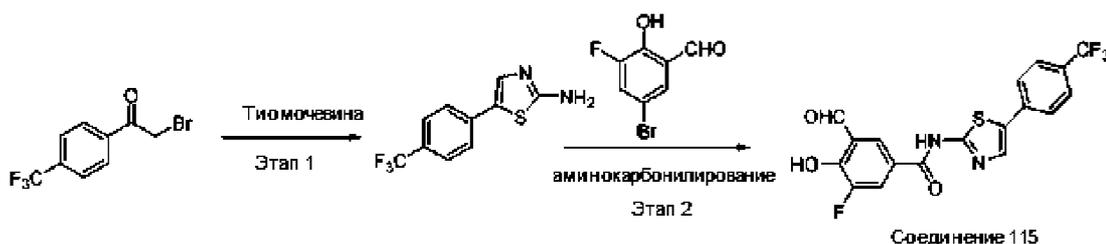
трет-бутил-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)азетидин-1-карбоксилата и 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида с получением желаемых 21 мг соединения с общим выходом 12% за 3 этапа.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  11,22 (с, 1H), 10,06 – 9,72 (м, 1H), 7,88 – 7,77 (м, 1H), 7,71 (дд,  $J = 10,9, 2,0$  Гц, 1H), 7,23 – 7,13 (м, 2H), 6,72 – 6,25 (м, 2H), 4,65 (д,  $J = 57,5$  Гц, 2H), 4,30 (д,  $J = 32,1$  Гц, 2H), 3,84 (тт,  $J = 9,0, 6,3$  Гц, 1H), 3,38 – 3,18 (м, 4H), 2,09 – 1,94 (м, 4H). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 369; найдено, 369.

Пример 23. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензамид (Соединение 92)



3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензамид синтезировали, как описано в Примере 20. Эквивалент Int. В, 6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-амин, синтезировали способом, подобным описанному Finlay et al. (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2019**, **62**(14), 6540-6560). 6-Хлорпиридазин-3-амин (320 мг, 2,5 ммоль), пирролидин (615 мкл, 7,5 ммоль), триэтиламин (0,7 мл, 5 ммоль) и *n*-BuOH (2 мл) объединяли и нагревали в микроволновом реакторе до  $165^\circ\text{C}$  в течение 100 минут. Остаток концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией (10% MeOH/ДХМ с 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением промежуточного соединения, 6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-амин, с выходом 73% (302 мг). Аминокарбонилирование полученного 6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-амин (150 мг, 0,9 ммоль) с 5-бром-3-фторсалициловым альдегидом (200 мг, 0,9 ммоль) дает 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензамид (20 мг, выход 6,5%). Для этой реакции осаждение в DCM и гексане приводило к образованию продукта в осадке, а не в надосадочной жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,99 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,25 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J = 11,8, 2,3$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 9,7$  Гц, 1H), 3,51 – 3,43 (м, 4H), 2,03 – 1,93 (м, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3$ , 331; найдено, 331.

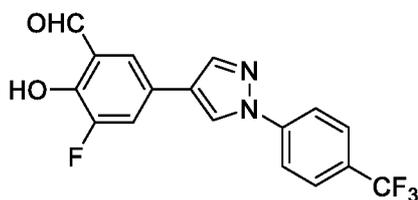
Пример 24. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензамид (Соединение 115)



Этап 1: Синтез 5-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина: В круглодонной колбе на 50 мл помещают 2-бром-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-он (801 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) и тиомочевину (297 мг, 3,9 ммоль, 1,3 экв.) суспендировали в EtOH (15 мл). Затем кипятили при 90°C в течение ночи. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли к водному насыщ. раствору NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают соляным раствором, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривают, получая требуемый продукт 5-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин (732 мг, количественный выход) в виде беловатого твердого вещества. LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, 245; найдено, 245.

Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (110 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и 5-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина (123 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), используя способ, аналогичный способу, описанному на Этапе 3 Примера 20. Желаемый продукт получают в виде твердого вещества желтого цвета (25 мг, выход 12%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,19 (уш. с, 2H), 9,92 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,84 (м, 3H), 7,61 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,34 (с, 1H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 411; найдено, 411.

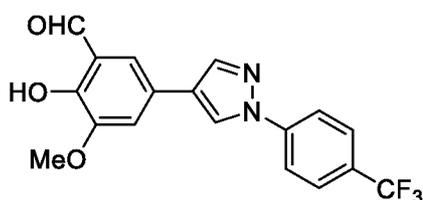
Пример 25. 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение 127)



В стеклянном флаконе с закрытой крышкой объемом 30 мл 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид (219 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол (372 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (666, 6,0 ммоль, 6,0 экв.) объединяли в диоксане-воде (1:1) (20 мл). Затем в смесь пропускали газообразный аргон в течение 2 мин, после чего к реакционной смеси добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (63 мг, 0,05 ммоль, 0,05 экв.). Закрывают реакционный флакон герметичной крышкой и нагревают при 105°C в течение 16 часов. Затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли к реакционной смеси воду (20 мл), подкисляли 10%-ной лимонной кислотой и дважды экстрагировали EtOAc (2×60 мл). Объединенный органический слой промывают рассолом, сушили над сульфатом натрия и упаривали, получая неочищенную смесь. Затем очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексан-EtOAc (0-80%) в качестве системы растворителей. Фракции чистого продукта объединяют и упаривают, получая целевой продукт (135 мг,

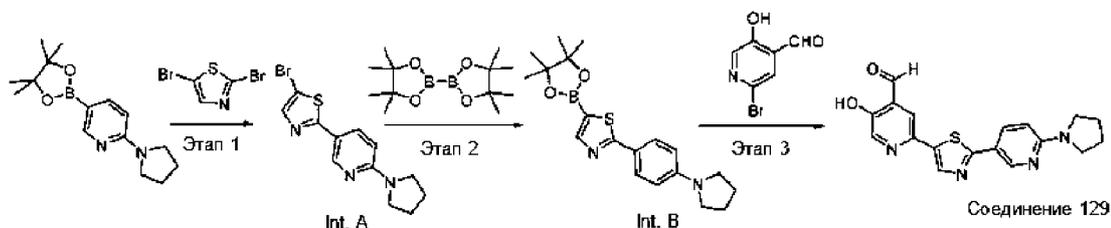
0,38 ммоль, выход 38%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  10,92 (с, 1H), 10,00 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,76 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,59 – 7,49 (м, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ , 351; найдено, 351.

Пример 26. 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение 128)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразола (372 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) с использованием метода, аналогичного описанному в Примере 27, с получением 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегида (165 мг, 0,46 ммоль, выход 46%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  11,02 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,75 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,36 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 4,01 (с, 3H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ , 363; найдено, 363.

Пример 27. 5-гидрокси-2-(2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)изоникотиновый альдегид (Соединение 129)



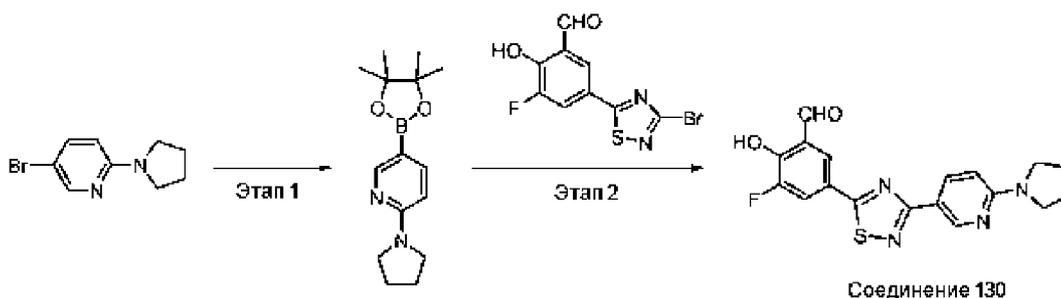
Этап 1: Синтез 5-бром-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазола: 5-бром-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол получали добавлением 2-(пирролидин-1-ил)-5-(3,3,4,4-тетраметилборолан-1-ил)пиридина (150 мг, 0,55 ммоль), 2,5-дибромтиазола (199 мг, 0,82 ммоль), G3-Pd Xantphos (25,9 мг, 0,03 ммоль) и Xantphos (15,8 мг, 0,03 ммоль) в микроволновый флакон. Добавляли диоксан (2,7 мл) и дегазированный 0,5М  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,7 мл) и ампулу дегазировали аргоном. Герметичный реакционный сосуд нагревали до  $140^\circ\text{C}$  в микроволновом реакторе в течение 1 часа. Смесь охлаждали, разбавляли дихлорметаном (DCM) и экстрагировали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Объединенные водные слои еще 2 раза экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали, используя 0-70% DCM/гексан, с получением 5-бром-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазола (69

мг, выход 41%). MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>S, 310; найдено, 310.

Этап 2: Синтез 2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола: В 5 мл флакон для микроволновой печи добавляли 5-бром-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол (329 мг, 1,5 ммоль), бис(пинаколато)дибор (69 мг, 0,22 ммоль), ацетат калия (65,5 мг, 0,67 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8,1 мг), а затем 0,5 мл диоксана. Смесь продували аргоном и нагревали в микроволновой печи в течение 45 минут при 140°C. Смесь охлаждали, помещали в DCM, фильтровали через целит и концентрировали досуха. Неочищенную реакционную смесь использовали как есть в следующей реакции.

Этап 3: В 2 мл флакон для микроволновой печи добавляли 2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол с Этапа 2, 2-бром-5-гидроксиизоникотинальдегид (45 мг, 0,22 ммоль), XPhos Pd G3 (9,4 мг) и XPhos (5,3 мг) диоксан (0,9 мл) и дегазировали 0,5 М КЗРО<sub>4</sub> (0,9 мл). Микроволновый сосуд продували аргоном и нагревали до 130°C в микроволновой печи в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли DCM, подкисляли лимонной кислотой до pH=3 и экстрагировали 3 раза DCM. Объединенные органические фазы промывали рассолом и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью PTLC 7% MeOH/DCM. Выход (19 мг, 24%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,31 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,68 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,01 (дд, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,47 (д, J = 6,4 Гц, 4H), 2,08 – 1,90 (м, 4H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 353; найдено 353.

Пример 28. 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение 130)

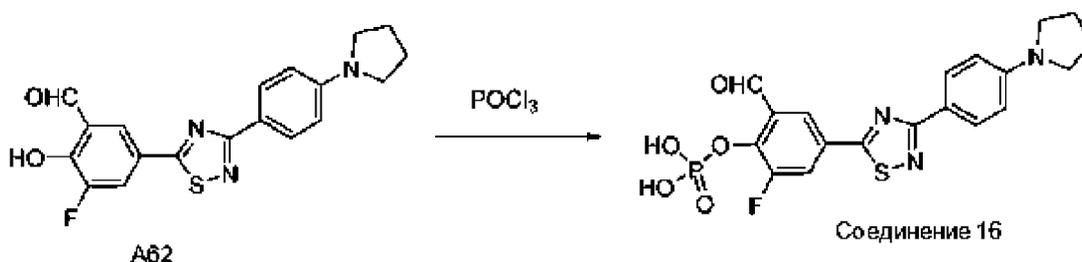


Этап 1: Синтез 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина: 5-Бром-2-(пирролидин-1-ил)пиридин (2 г, 8,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (30 мл). Добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,37 г, 13,2 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (2,6 г, 26,4 ммоль, 3,0 экв.) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (430 мг, 0,5 ммоль, 0,06 экв.). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток суспендируют в воде и трижды экстрагируют

этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до 1:1) с получением 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (2,7 г, количественный выход) в виде желтого масла. LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{15}H_{23}BN_2O_2$ , 275; найдено, 275.

Этап 2: 2-(Пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (297 мг, 1,08 ммоль, 1,5 экв.) смешивали с 5-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегидом (220 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв.), карбонатом калия (300 мг, 2,17 ммоль, 3,0 экв.),  $PdCl_2(dppf)$  (60 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) в смеси диоксан/вода (10 мл/3 мл) нагревали при  $95^\circ C$  в течение 1 часа в атмосфере  $N_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Затем pH системы доводили до 3-4 и промывали этилацетатом. Органический слой отбрасывали. Водную фазу нейтрализовали до pH 7-8 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в THF и растирали с петролейным эфиром. Образовавшийся осадок собирали и снова обрабатывали смесью THF/петролейный эфир до чистоты. Затем осадок собирали и сушили, получая 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид (60 мг, 0,16 ммоль, выход 15%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 10,33 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,23 (dd,  $J=11,6$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,16 (dd,  $J=9,6$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,55 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 3,48 (m, 4H), 1,97 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{18}H_{15}FN_4O_2S$ , 371; найдено, 371.

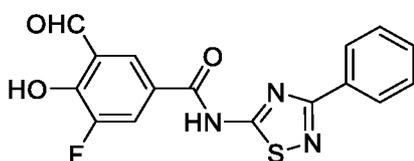
Пример 29. 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенилдигидрофосфат (Соединение 16)



Раствор 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегида [A62] (250 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (615 мг, 6,1 ммоль, 9,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до  $0^\circ C$ . Затем по каплям добавляли  $POCl_3$  (228 мг, 1,5 ммоль, 2,2 экв.). Реакцию перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в воду со льдом и доводили pH системы до 3-4 с

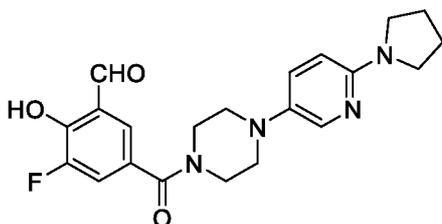
помощью  $\text{KHSO}_4$ . Смесь трижды экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и добавляли 10% петролейный эфир. Затем раствор концентрировали до тех пор, пока не происходило осаждение. Полученный осадок собирали и сушили с получением 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенилдигидрофосфата (100 мг, 0,15 ммоль, выход 56%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 10,42 (br, 1H), 8,13 (m, 4H), 6,65 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 1,98 (m, 4H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 162 МГц)  $\delta$ : -9,58 (s, 1H).

Пример 30. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензамид (Соединение 121)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (100 мг, 0,46 ммоль, 1,6 экв.) и 3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-амин (50 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), используя способ, аналогичный описанному на Этапе 3 Примера 20. Получали желаемый продукт (14 мг, выход 8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  15,56 (уш. с, 1H), 13,60 (уш. с, 1H), 10,53 – 10,19 (м, 1H), 8,41 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,25 (дд,  $J = 11,8, 2,3$  Гц, 1H), 8,23 – 8,19 (м, 2H), 7,57 – 7,50 (м, 3H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 344. Найдено 344.

Пример 31. 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 140)



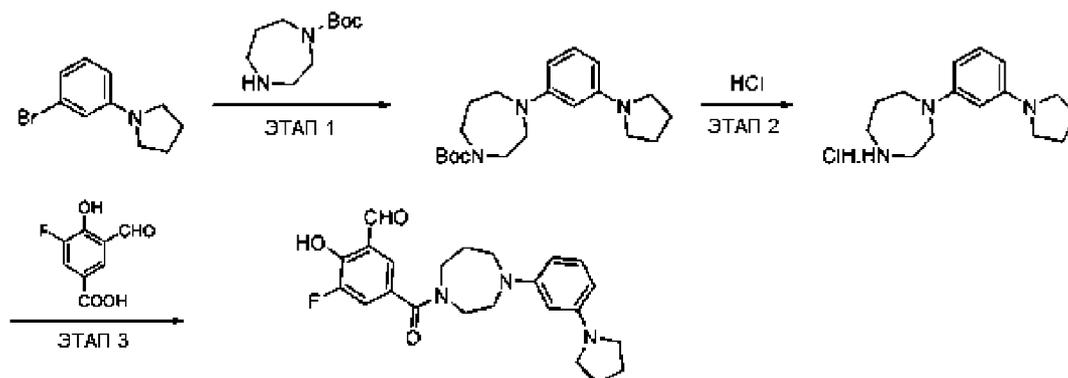
Этап 1: В стеклянном флаконе на 50 мл  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (220 мг, 0,24 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к смеси 5-бром-2-(пирролидин-1-ил)пиридина (550 мг, 2,43 ммоль, 1 экв.), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (905 мг, 4,87 ммоль, 2 экв.),  $t\text{BuONa}$  (467 мг, 4,86 ммоль, 2 экв.) и  $\text{Xphos}$  (139 мг, 0,24 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 5 ч при  $100^\circ\text{C}$ , затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 20:1 до 5:1) с получением трет-бутил-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 0,63 ммоль, выход 26%). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{18}H_{29}N_4O_2$  333, найдено 333.

Этап 2: В стеклянном флаконе на 50 мл трет-бутил 4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (210 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (5 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM с получением неочищенного дигидрохлорида 1-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазина (161 мг, 0,53 ммоль, выход 84%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{13}H_{21}N_4$  233, найдено 233.

Этап 3: В стеклянном флаконе на 50 мл HATU (309 мг, 0,81 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (146 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.), NMM (219 мг, 2,17 ммоль, 4 экв.) и 1-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин дигидрохлорида (161 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в PE/DCM (10 мл, 5:1) и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=от 5:1 до 1:1) и суспендировали в PE/DCM (5 мл, 10:1) с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбонил)бензальдегида (30 мг, 0,08 ммоль, выход 14%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 10,29 (s, 1H), 7,79 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,63 (dd,  $J=10,8$  Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (dd,  $J=8,4$  Гц, 2,8 Гц, 1H), 6,42 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,31 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 1,91 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{21}H_{24}FN_4O_3$  399, найдено 399.

Пример 32. 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 98)

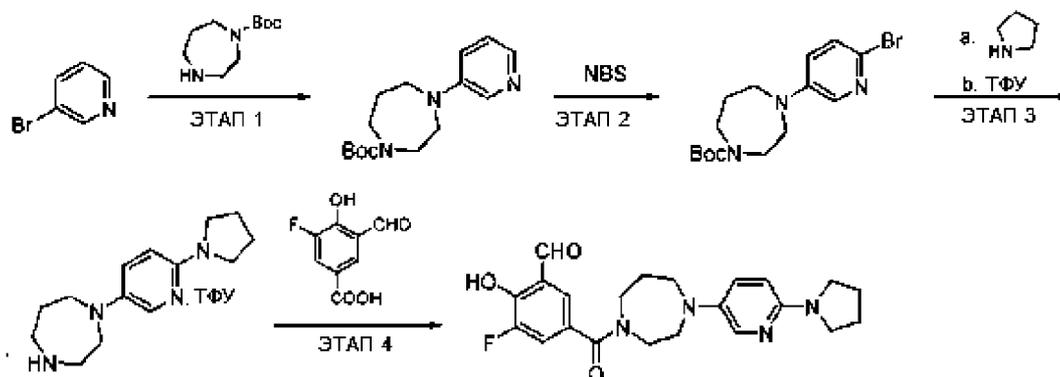


Этап 1: В стеклянный флакон на 50 мл Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (407 мг, 0,44 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к смеси 1-(3-бромфенил)пирролидина (1 г, 4,44 ммоль, 1 экв.), трет. -бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (1,78 г, 8,88 ммоль, 2 экв.), tBuONa (996 мг, 8,88 ммоль, 2 экв.) и Xphos (257 мг, 0,44 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (50 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 5 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=от 20:1 до 5:1) с получением неочищенного трет-бутил-4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1,3 г, 3,76 ммоль, выход 85%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 346, найдено 346.

Этап 2: В стеклянном флаконе на 50 мл трет-бутил-4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (400 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (5 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM с получением неочищенного гидрохлорида 1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,4-дiazепана (327 мг, 1,16 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 3: В стеклянном флаконе на 50 мл NATU (661 мг, 1,74 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (235 мг, 1,28 ммоль, 1,1 экв.), NMM (468 мг, 4,63 ммоль, 4 экв.) и гидрохлорид 1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,4-дiazепана (327 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в PE/DCM (10 мл, 5:1) и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=от 5:1 до 1:1) и суспендировали в PE/DCM (5 мл, 10:1) с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбонил)бензальдегида (16 мг, 0,04 ммоль, выход 3%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 11,17 (br, 1H), 10,10 (br, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,93 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 3,62 (m, 8H), 2,92 (m, 4H), 1,84 (m, 6H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 412, найдено 412.

Пример 33. 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 141)



**Этап 1:** В стеклянном флаконе на 100 мл  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (583 мг, 0,64 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к смеси 3-бромпиридина (1 г, 6,37 ммоль, 1 экв.), трет-бутил 1,4-дiazепан-1-карбоксилату (1,27 г, 6,37 ммоль, 1 экв.),  $t\text{BuONa}$  (1,2 г, 12,74 ммоль, 2 экв.) и  $\text{Xphos}$  (367 мг, 0,64 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (50 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 5 ч при  $100^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли до pH 3-4, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Этилацетатную фазу отделяют, нейтрализуют до pH 7-8 и отделяют. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-4-(пиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1,3 г, 4,69 ммоль, выход 74%) в виде масла, которое использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$  278, найдено 278.

**Этап 2:** NBS (752 мг, 4,22 ммоль, 0,9 экв.) добавляли к раствору трет-бутил-4-(пиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1,3 г, 4,69 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=от 10:1 до 5:1) с получением трет-бутил-4-(6-бромпиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1,6 г, 4,50 ммоль, количественный выход) в виде масла, которое использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$  356, найдено 356.

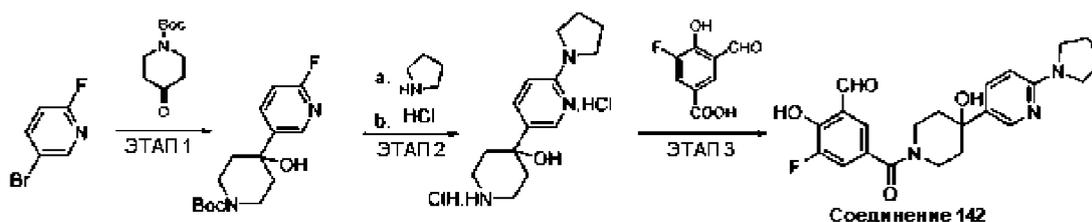
**Этап 3а:** В стеклянном флаконе на 100 мл  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (413 мг, 0,45 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к смеси трет-бутил-4-(6-бромпиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1,6 г, 4,50 ммоль, 1 экв.), пирролидина (640 мг, 9,00 ммоль, 2 экв.),  $t\text{BuONa}$  (865 мг, 9,00 ммоль, 2 экв.) и  $\text{Xphos}$  (260 мг, 0,45 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (50 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 5 ч при  $100^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, подкисляли до pH 3-4 и промывали этилацетатом. Водную фазу отделяют, нейтрализуют до pH 7-8 и трижды экстрагируют этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=от 10:1 до 2:1) с получением трет-бутил-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1,1 г, 3,18 ммоль, выход 71%) в виде твердого вещества. LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{19}H_{31}N_4O_2$  347, найдено 347.

Этап 3b: В стеклянный флакон объемом 50 мл помещали трет-бутил-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (200 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.), обрабатывали TFA/DCM (1:3, 10 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM, получая неочищенный 1-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-2ТФУ (283 мг, 0,58 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 4: В стеклянном флаконе на 50 мл EDCI (110 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (107 мг, 0,58 ммоль, 1,1 экв.), TEA (176 мг, 1,74 ммоль, 3 экв.) и 1-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-2ТФА (283 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбонил)бензальдегид ТФА (35 мг, 0,07 ммоль, выход 11%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 12,60 (br, 1H), 11,40 (br, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,65 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,30 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 6,88 (m, 3H), 3,85-3,44 (m, 12H), 2,02 (m, 4H), 1,90 (m, 2H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{24}H_{27}F_4N_4O_5$  413, найдено 413.

Пример 34. 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 142)



Этап 1: BuLi (6,8 мл, 0,5 М в THF/гексане, 1,5 экв.) добавляли к раствору 5-бром-2-фторпиридина (2 г, 11,4 ммоль, 1 экв.) в диэтиловом эфире (20 мл) при  $-78^\circ C$  под защитой

азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляли раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,26 г, 11,4 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл). Систему охлаждения удаляли и реакционную смесь перемешивали еще 40 мин. Смесь выливали в насыщ. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 20:1 до 5:1) с получением трет-бутил-4-(6-фторпиперидин-3-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 4,39 ммоль, выход 39%) в виде желтого масла. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_3$  297,3, найдено 297.

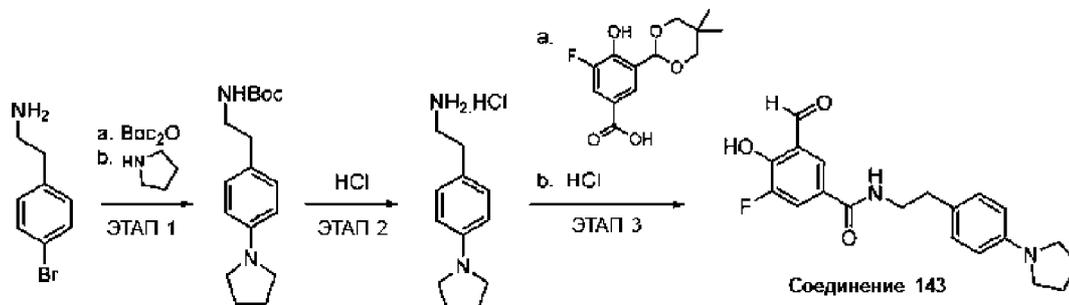
Этап 2а: Раствор трет-бутил-4-(6-фторпиперидин-3-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 4,39 ммоль, 1 экв.) и пирролидина (1,25 г, 17,56 ммоль, 4 экв.) в MeOH (30 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали в воде и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/ацетон=от 10:1 до 5:1) с получением трет-бутил-4-гидрокси-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиперидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (380 мг, 1,10 ммоль, выход 23%) в виде желтого масла. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$  348, найдено 348.

Этап 2b: В стеклянном флаконе на 50 мл обрабатывали трет-бутил 4-гидрокси-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиперидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) с TFA/DCM (1:3, 10 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM, получая неочищенный 4-(6-(пирролидин-1-ил)пиперидин-3-ил)пиперидин-4-ол.2TFA (285 мг, 0,58 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 3: В стеклянном флаконе на 50 мл EDCI (110 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (107 мг, 0,58 ммоль, 1,1 экв.), NMM (234 мг, 2,32 ммоль, 4 экв.) и 4-(6-(пирролидин-1-ил)пиперидин-3-ил)пиперидин-4-ол.2TFA (285 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-гидрокси-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиперидин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегида. TFA (6 мг, 0,01 ммоль, выход 3%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,41

(br, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,18 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (dd,  $J=11,2$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,10 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 3,44 (m, 8H), 2,01 (m, 6H), 1,59 (m, 2H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{22}H_{25}FN_3O_4$ , 414,0, найдено 414.

Пример 35. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенэтил)бензамид (Соединение 143)



**Этап 1a:** В стеклянном флаконе на 100 мл  $Woc_2O$  (1,2 г, 5,50 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к смеси трет-бутил-4-бромфенетилкарбамата (1 г, 5,03 ммоль, 1 экв.) и  $NaHCO_3$  (1,27 г, 15,0 ммоль, 3 экв.) в THF/воде (5 мл/5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-4-бромфенетилкарбамата (1,53 г, 5,03 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

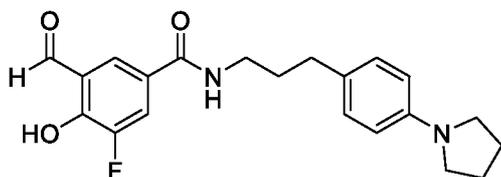
**Этап 1b:** В стеклянном флаконе на 100 мл  $Pd_2(dba)_3$  (245 мг, 0,27 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к смеси трет-бутил-4-бромфенетилкарбамата (800 мг, 2,68 ммоль, 1 экв.), пирролидина (380 мг, 5,36 ммоль, 2 экв.),  $Cs_2CO_3$  (1,74 г, 5,36 ммоль, 2 экв.) и Xphos (155 мг, 0,27 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (30 мл) нагревали в течение 2 ч при 95°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 50:1 до 20:1) с получением трет-бутил-4-(пирролидин-1-ил)фенетилкарбамата (210 мг, 0,72 ммоль, выход 27%). Pos. LC-MS: 291,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $C_{17}H_{26}N_2O_2$ .

**Этап 2:** В стеклянном флаконе на 50 мл трет-бутил-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пропилкарбамат (200 мг, 0,69 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (5 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM с получением неочищенного гидрохлорида 2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)этанамин (163 мг, 0,69 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Никакой LCMS для этого не брался.

Этап 3а: В стеклянном флаконе на 50 мл HATU (262 мг, 0,69 ммоль, 1,3 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (171 мг, 0,63 ммоль, 1,2 экв.), NMM (268 мг, 2,65 ммоль, 5 экв.) и гидрохлорид 2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)этанамина (120 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA/DCM = от 10:1 до 2:1:0,2) с получением 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенетил)бензамид (95 мг, 0,21 ммоль, выход 41%). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{25}H_{32}FN_2O_4$ , 443, найдено 443.

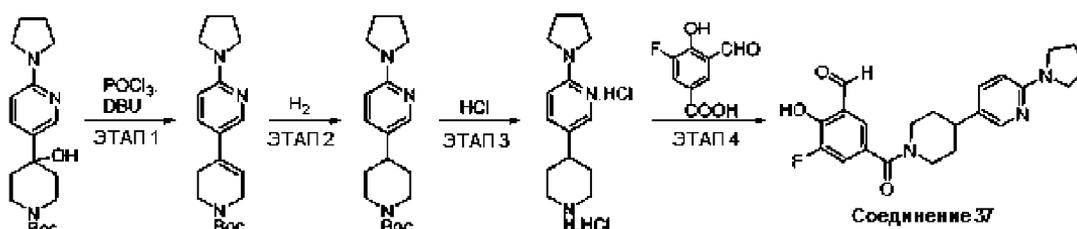
Этап 3b: 3-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенетил)бензамид (95 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 4 н. HCl/THF (10 мл/10 мл) в течение 2 часов. Раствор нейтрализовали бикарбонатом натрия до pH 7-8 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем и препаративной ВЭЖХ с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенетил)бензамида (18 мг, 0,05 ммоль, 24% выход) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,22 (s, 1H), 9,95 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (dd,  $J=11,2$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,09 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{20}H_{22}FN_2O_3$ , 357, найдено 357.

Пример 36. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пропил)бензамид (Соединение 144)



3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пропил)бензамид получали с использованием способа, аналогичного описанному в Примере 35, исходя из 3-(4-бромфенил)пропан-1-амина.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,52 (br, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 7,00 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 6,45 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,75 (m, 2H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{21}H_{24}FN_2O_3$  371, найдено 371.

Пример 37: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 37)



Этап 1:  $\text{POCl}_3$  (264 мг, 1,73 ммоль, 2 экв.) добавляли по каплям к раствору трет-бутил 4-гидрокси-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.) и DBU (263 мг, 1,73 ммоль, 2 экв.) в пиридине (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в полиэтилене и фильтровали, получая неочищенный трет-бутил-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (250 мг, 0,76 ммоль, выход 88%) в виде твердого вещества.

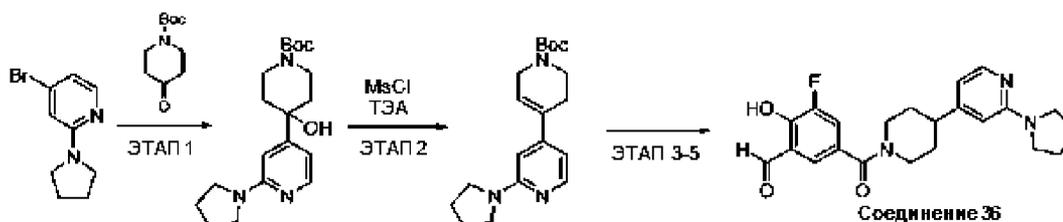
Этап 2: Раствор трет-бутил-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (250 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) гидрировали Pd/C (100 мг) в течение 2 ч при комнатной температуре. Pd/C отфильтровывали и фильтрацию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 0,69 ммоль, 91% урожай). Pos. LC-MS: 332,2 (M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ .

Этап 3: В стеклянном флаконе на 50 мл трет-бутил 4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (230 мг, 0,69 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (10 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM с получением неочищенного 5-(пиперидин-4-ил)-2-(пирролидин-1-ил)пиридина дигидрохлорида (223 мг, 0,69 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Pos. LC-MS: 231,9 (M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3$ .

Этап 4: В стеклянном флаконе на 50 мл EDCI (69 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (60 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.), TEA (91 мг, 0,90 ммоль, 3 экв.) и 5-(пиперидин-4-ил)-2-(пирролидин-1-ил)пиридина дигидрохлорида (90 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $30^\circ\text{C}$ . Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли и концентрировали в вакууме.

Остаток суспендировали в воде и pH доводили до 3-4. Смесь трижды промывали этилацетатом. Водную фазу нейтрализовали до pH 7-8 и трижды экстрагировали этилацетатом и трижды DCM. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали, получая 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (44 мг, 0,11 ммоль, 37 % выхода) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 9,96 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (dd,  $J=10,8$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (dd,  $J=8,8$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,37 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,64 (m, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3$  398, найдено 398.

Пример 38. 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 36)



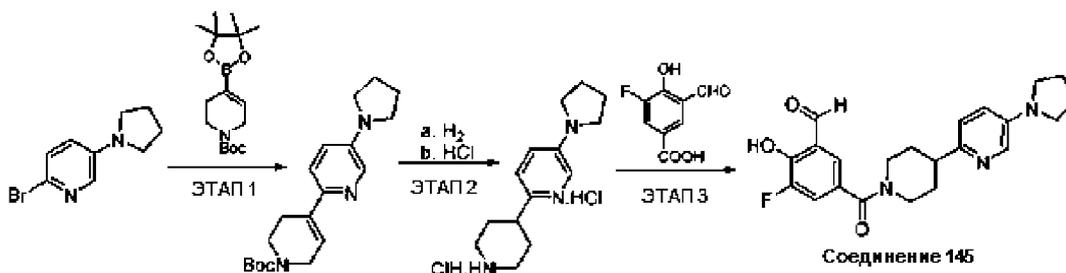
Этап 1: BuLi (2,7 мл, 2,5 М в THF/гексане, 6,64 ммоль, 1,5 экв.) и раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (880 мг, 4,42 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли по каплям. Систему охлаждения удаляли и реакционную смесь перемешивали еще 40 мин. Смесь выливали в насыщ. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=от 10:1 до 1:4) с получением трет-бутил-4-гидрокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,02 г, 2,94 ммоль, выход 67%). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $^+\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$  348, найдено 348.

Этап 2: MsCl (989 мг, 8,64 ммоль, 3 экв.) добавляли по каплям к раствору трет-бутил 4-гидрокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,88 ммоль, 1 экв.) и TEA (1,45 г, 14,41 ммоль, 5 экв.) в DCM (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 10:1 до 3:1) с получением трет-бутил-4-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (701 мг, 2,13 ммоль, выход 74%). LC-MS  $m/z$

[M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 330, найдено 330.

Этапы 3-5: Следовали процедуре, аналогичной описанной для Примера 37, с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегида. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ: 9,97 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (dd, J=10,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). ). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 398, найдено 398.

Пример 39. 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 145)



Этап 1: В стеклянном флаконе на 100 мл Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 мг, 0,22 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к смеси 2-бром-5-(пирролидин-1-ил)пиридина (500 мг, 2,21 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (750 мг, 2,43 ммоль, 1,1 экв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (586 мг, 5,53 ммоль, 2,5 экв.) в смеси диоксан/вода (18 мл/6 мл). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 95°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA/DCM = от 50:1:1 до 5:1:1) с получением трет-бутил-4-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (650 мг, 1,98 ммоль, выход 89%). Pos. LC-MS: 330,0 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

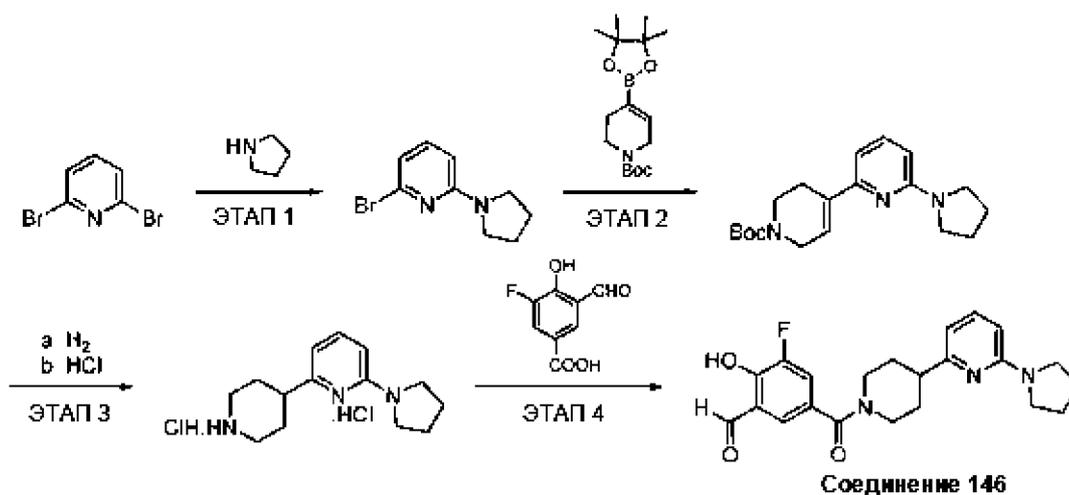
Этап 2а: Раствор трет-бутил-4-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (650 мг, 1,98 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) гидрировали с помощью Pd/C (200 мг) в течение 2 ч при комнатной температуре. Pd/C отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая трет-бутил-4-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (650 мг, 1,98 ммоль, количественный выход). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 332, найдено 332.

Этап 2б: В стеклянном флаконе на 50 мл трет-бутил-4-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (650 мг, 1,98 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl(газ)/диоксан (15 мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно упаривали с DCM с получением

неочищенного 2-(пиперидин-4-ил)-5-(пирролидин-1-ил)пиридина дигидрохлорида (603 мг, 1,98 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

**Этап 3:** В стеклянном флаконе на 50 мл EDCI (128 мг, 0,67 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты (114 мг, 0,62 ммоль, 1,1 экв.), TEA (283 мг, 2,80 ммоль, 5 экв.) и 5-(пиперидин-4-ил)-2-(пирролидин-1-ил)пиридина дигидрохлорида (171 мг, 0,56 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в воде и pH доводили до 3-4. Смесь трижды промывали этилацетатом. Водную фазу нейтрализовали до pH 7-8 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали, получая 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (40 мг, 0,10 ммоль, 18 % выхода) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 9,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (dd,  $J=10,8$  Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,01 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,17-2,86 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 6H), 1,81 (m, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$  398, найдено 398.

**Пример 40.** Синтез 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегида (Соединение 146)



**Этап 1:** Смесь 2,6-дибромпиридина (500 мг, 2,11 ммоль, 1 экв.), пирролидина (165 мг, 2,32 ммоль, 1,1 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (915 мг, 6,63 ммоль, 3 экв.) в DMF (10 мл) нагревали в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением

неочищенного 2-бром-6-(пирролидин-1-ил)пиридина (620 мг, 2,11 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции. без дополнительной очистки. LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub> 227, найдено 227.

Этап 2: В стеклянном флаконе на 100 мл Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (185 мг, 0,23 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к смеси 2-бром-5-(пирролидин-1-ил)пиридина (512 мг, 2,27 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (840 мг, 2,72 ммоль, 1,2 экв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (722 мг, 6,81 ммоль, 3 экв.) в смеси диоксан/вода (18 мл/6 мл). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA/DCM = от 50:1:1 до 30:1:1) с получением трет-бутил-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (503 мг, 1,53 ммоль, выход 67%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 330, найдено 330.

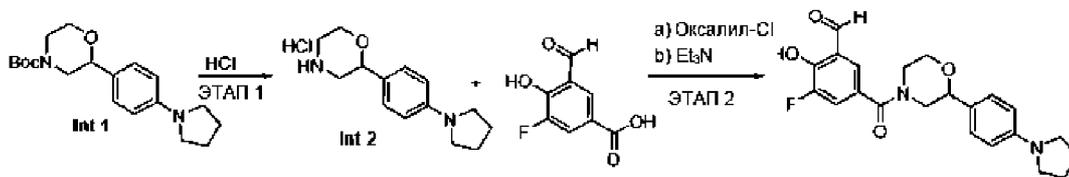
Этап 3а: Раствор трет-бутил-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (503 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) гидрировали с помощью Pd/C (200 мг) в течение 2 ч при комнатной температуре. Pd/C отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая трет-бутил 4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (510 мг, 1,53 ммоль, количественный выход). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 332, найдено 332.

Этап 3b: В стеклянном флаконе на 50 мл трет-бутил 4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (280 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (10 мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно упаривали с DCM с получением неочищенного 2-(пиперидин-4-ил)-6-(пирролидин-1-ил)пиридин дигидрохлорида (263 мг, 0,85 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 4: В стеклянном флаконе на 50 мл EDCI (195 мг, 1,02 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (188 мг, 1,02 ммоль, 1,2 экв.), TEA (429 мг, 4,25 ммоль, 5 экв.) и 5-(пиперидин-4-ил)-2-(пирролидин-1-ил)пиридин дигидрохлорида (263 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в воде и pH доводили до 3-4. Смесь трижды промывали этилацетатом. Водную фазу нейтрализовали до pH 7-8 и трижды

экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегида (90 мг, 0,23 ммоль, 27 % выхода) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,13 (br, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (dd,  $J=10,4$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,37 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,20 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,23-1,75 (m, 8H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3$  398, найдено 398.

Пример 41. 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 147)



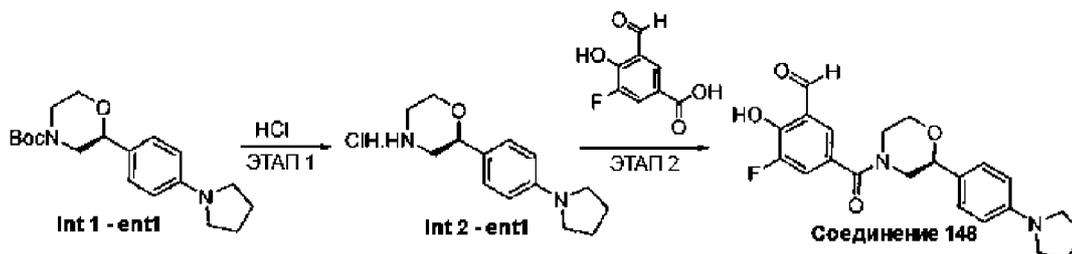
Этап 1: Промежуточное соединение 1 синтезировали из 2-(4-бромфенил)морфолина, как описано для примера 18. Трет-бутил-2-(4-бромфенил)морфолин-4-карбоксилат (79,4 мг, 0,24 ммоль) растворяли в 0,5 мл DCM и добавляли 0,5 мл 4 н. HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток **Int 2** использовали как есть в следующей реакции.

Этап 2а: Оксалилхлорид (0,97 мл 2М в DCM, 1,94 ммоль, 1,2 экв.) и DMF (13,2 мкл) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-метоксибензойной кислоты (307 мг, 1,62 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3,2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Растворитель удаляли в вакууме и использовали в следующей реакции как есть.

Этап 2б: Неочищенный 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензоилхлорид (53 мг, 0,26 ммоль) растворяли в DCM (0,5 мл). Добавляли гидрохлорид 2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолина (**Int 2**, 161 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламин (147 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, 0-6% MeOH в DCM. Неочищенную смесь осаждали из DCM и гексана, фильтровали и сушили с получением *rac*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегида (41,2 мг, выход 39%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,15 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,49 – 7,45 (м, 1H), 7,26 (уш. с 2H), 6,53 (уш. с 2H), 4,75-4,42 (уш. с 2H), 4,09 (уш. с 1H), 3,86 – 3,60 (м,

2H), 3,34 (m, 6H), 1,50 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{22}H_{24}FN_2O_4$  399, найдено 399.

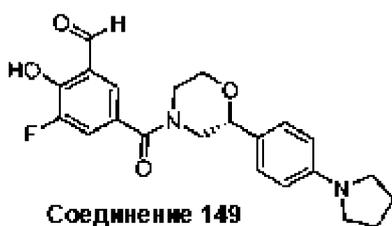
Пример 42. *rel*-(*S*)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 148)



Этап 1: Трет-бутил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбоксилат (1,2 г, 3,61 ммоль) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Superchiral R-AD (Chiralway Biotech, 5 мкм, 2,1 x 25 см) с элюентом 50/50 MeOH/ACN при 15 мл/мин, 35°C и длине волны 220 нм. Первый пик элюирования был **Int 1-ent1**, а второй пик элюирования был **Int 1-ent2**. (два энантиомера были случайным образом обозначены как *rel*-*S* и *rel*-*R*). В стеклянном флаконе на 50 мл **Int1-ent1** (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (5 мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM с получением неочищенного **Int2-ent1** (85 мг, 0,30 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

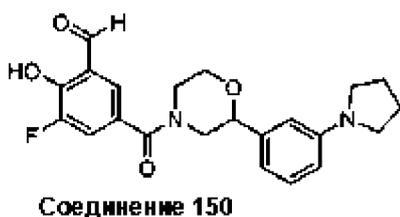
Этап 2: В стеклянном флаконе на 50 мл H<sub>2</sub>O (148 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (48 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.), DIEA. (101 мг, 0,78 ммоль, 3 экв.) и **Int2-ent1** (85 мг, 0,30 ммоль, 1,15 экв.) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA = от 10:1 до 3:1) и несколько раз суспендировали в PE/DCM (10:1). Наконец, осадок несколько раз суспендировали в изопропиловом эфире с получением *отн*-(*S*)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил) бензальдегида (9,7 мг, 0,02 ммоль, выход 9%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ: 11,16 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, J=10,4 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (br, 2H), 6,61 (br, 2H), 4,75-4,27 (br, 2H), 4,09 (br, 1H), 3,73 (br, 2H), 3,30 (m, 6H), 2,02 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{22}H_{24}FN_2O_4$  399, найдено 399.

Пример 43. *отн-(R)*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 149)



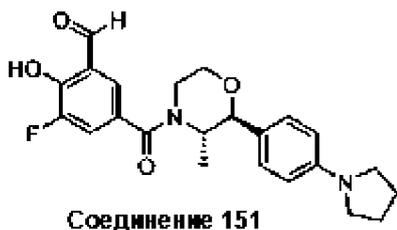
Указанное в заголовке соединение получали с использованием метода, аналогичного описанному в Примере 42, начиная с **Int 1-ent2**, с получением *отн-(R)*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегида (18,1 мг, 0,05 ммоль, выход 17%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,17 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 7,26 (br, 2H), 6,71 (br, 2H), 4,75-4,27 (br, 2H), 4,09 (br, 1H), 3,68 (br, 2H), 3,34 (m, 6H), 2,07 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_4$  399, найдено 399.

Пример 44. *рац*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 150)



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 41, с получением 32,3 мг *рац*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегида с выходом 28% для конечной стадии сочетания.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,16 (с, 1H), 9,94 (дд,  $J = 5,4, 1,7$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J = 10,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J = 17,2$  Гц, 2H), 7,20 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,51 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 4,97 – 3,90 (м, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,27 (д,  $J = 6,2$  Гц, 4H), 2,05 – 1,93 (м, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_4$  399, найдено 399.

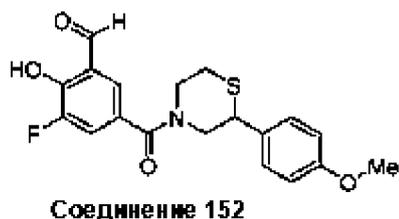
Пример 45. *рас*-3-фтор-2-гидрокси-5-((2S,3S)-3-метил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 151)



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 41, с получением 10,4 мг *рац*-3-фтор-2-гидрокси-5-((2S,3S)-3-метил-2-(4-

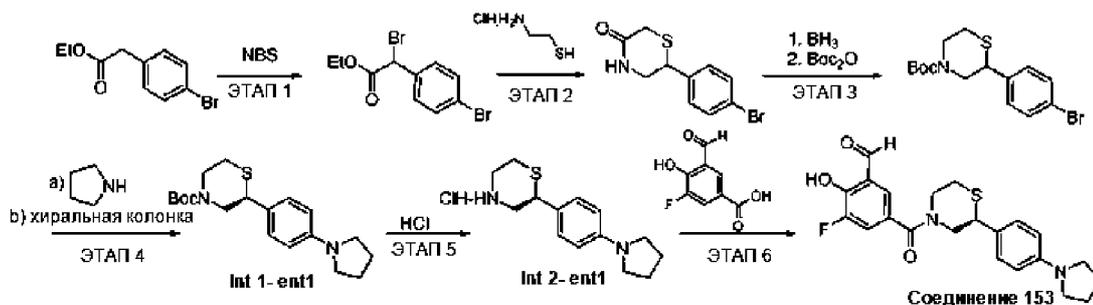
(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегида с выходом 11% для конечной стадии сочетания.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,12 (д,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 9,90 (д,  $J = 2,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,45 – 7,29 (м, 4H), 7,24 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 6,58 – 6,53 (м, 1H), 4,97 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 4,85 – 4,53 (м, 1H), 3,81 – 3,39 (м, 4H), 3,36 – 3,02 (м, 4H), 2,20 – 1,83 (м, 4H), 1,55 (с, 3H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_4$ , 413, найдено 413.

Пример 46. *rac*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-метоксифенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 152)



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 41, с получением 27,2 мг *rac*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-метоксифенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегида в 26% выхода на последней стадии связывания.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,13 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 13,4$  Гц, 1H), 7,45 – 7,37 (м, 1H), 7,33 – 7,16 (м, 2H), 6,93 – 6,76 (м, 2H), 4,73 (уш. с 1H), 3,93 (уш. с 1H), 3,79 (с, 4H), 3,35 (уш. с 2H), 2,97 (уш. с 1H), 2,67 (уш. с 1H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FNO}_4\text{S}$  376, найдено 376.

Пример 47. (*S*)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 153)



Этап 1: NBS (8,0 г, 45,27 ммоль, 1,1 экв.) и AIBN (675 мг, 4,12 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к раствору этил-2-(4-бромфенил)ацетата (10 г, 41,15 ммоль, 1 экв.) в  $\text{CCl}_4$  (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$  под защитой азота. Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4 часов. Смесь выливали в воду со льдом и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного этилового эфира 2-бром-2-(4-бромфенил)ацетата (14,9 г, 41,15 ммоль, количественный выход) в виде масла.

Этап 2: Смесь гидрохлорида 2-аминоэтантиола (5,26 г, 46,34 ммоль, 1,1 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,8 г, 92,75 ммоль, 2,3 экв.) в этаноле (50 мл) перемешивали при  $30^\circ\text{C}$  в течение

15 мин. Добавляли раствор трет-бутилэтил 2-бром-2-(4-бромфенил)ацетата (14,9 г, 41,15 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 30°C. Этанол удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 30:1 до 10:1) с получением 6-(4-бромфенил)тиоморфолин-3-она (6,5 г, 23,81 ммоль, выход 58%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrNOS 273, найдено 273,7.

Этап 3a: ВН<sub>3</sub>·Ме<sub>2</sub>S (22 мл, 1 М в THF, 21,98 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору 6-(4-бромфенил)тиоморфолин-3-она (2 г, 7,33 ммоль, 1 экв.) в THF (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 2 часов. Систему охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток нагревали в 4N HCl/THF (12 мл/12 мл) в течение ночи при 50°C. Систему охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали до pH=8 карбонатом натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая амин (1,7 г, 6,56 ммоль, выход 90%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrNS 359, найдено 359,7.

Этап 3b: Амин ((1,7 г, 6,56 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси THF/вода (10 мл/10 мл). Бикарбонат натрия (1,38 г, 16,40 ммоль, 2,5 экв.) и Вos<sub>2</sub>O (1,57 г, 7,20 ммоль, 1,1 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-2-(4-бромфенил)тиоморфолин-4-карбоксилата (2,61 г, 7,27 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 4a: Смесь 2-(4-бромфенил)тиоморфолин-4-карбоксилата (2,5 г, 6,96 ммоль, 1 экв.), пирролидина (593 мг, 8,36 ммоль, 1,2 экв.), tBuONa (1,47 г, 15,31 ммоль, 2,2 экв.), BINAP (430 мг, 0,70 ммоль, 0,1 экв.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (320 мг, 0,70 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (30 мл) нагревали при 85°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 200:1 до 50:1) с получением трет-бутил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-

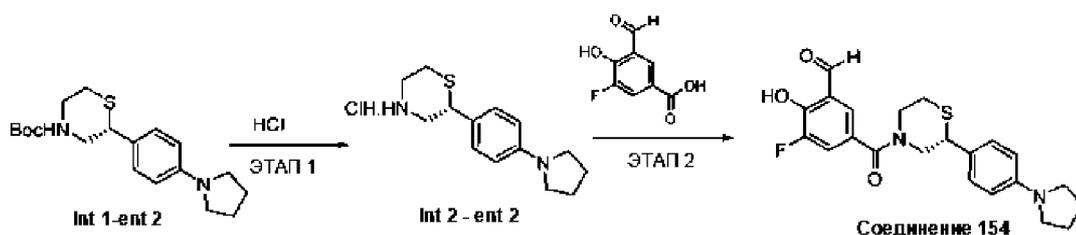
карбоксилата (1,1 г, 3,16 ммоль, выход 45%). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{19}H_{28}N_2O_2S$  349, найдено 349.

Этап 4b: Трет-бутил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбоксилат (1,1 г, 3,16 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Superchiral R-AD (Chiralway Biotech, 5 мкм, 2,1 x 25 см) с элюентом 50/80 MeOH/ACN при 15 мл/мин, 35°C и длине волны 220 нм. Первый пик элюирования был **Int 1-ent 1**, (412 мг, 1,18 ммоль), а второй пик элюирования был **Int 1-ent 2**, (403 мг, 1,16 ммоль). Два энантиомера были случайным образом распределены как *отн-(S)* и *отн-(R)*.

Этап 5: В стеклянном флаконе на 50 мл **Int 1-ent 1** (100 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (5 мл) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и дважды упаривали совместно с DCM, получая неочищенный **Int 2-ent 1** (87 мг, 0,29 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 6: В стеклянном флаконе на 50 мл HATU (120 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (48 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.), TEA (79 мг, 0,78 ммоль, 3 экв.) и **Int 2-ent 1** (87 мг, 0,29 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и доводили pH до 3-4. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA/DCM=от 15:1:1 до 4:1:1) и препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке соединения, *отн-(S)*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегида (50 мг, 0,12 ммоль, выход 46%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,37 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,64 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,12 (br, 2H), 6,47 (br, 2H), 4,70 (br, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,93 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{22}H_{24}FN_2O_3S$  415, найдено 415.

Пример 48. *отн-(R)*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 154)

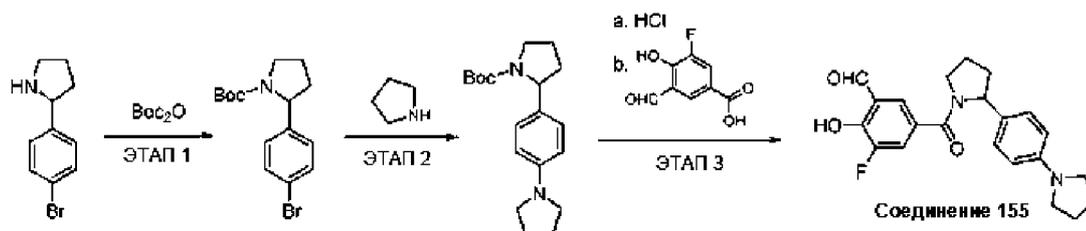


Этап 1: В стеклянном флаконе на 50 мл **Int1-ent2** (140 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.)

обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (5 мл) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM, получая неочищенный **Int 2- ent 2** (123 мг, 0,40 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 2: В стеклянном флаконе на 50 мл HATU (166 мг, 0,44 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (67 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.), TEA (110 мг, 1,09 ммоль, 3 экв.) и **Int 2- ent 2** (123 мг, 0,40 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и доводили pH до 3-4. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA/DCM = от 15:1:1 до 4:1:1) и суспендировали в PE/DCM (10:1, 5 мл) с получением указанного в заголовке соединения, *отн-(R)*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегида, (70 мг, 0,17 ммоль, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 11,37 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,64 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,14 (br, 2H), 6,47 (br, 2H), 4,70 (br, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,93 (m, 4H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 415, найдено 415.

Пример 49. *rac*-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 155)



Этап 1: 2-(4-Бромфенил)пирролидин (400 мг, 1,77 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (5 мл). TEA (537 мг, 5,31 ммоль, 3 экв.) и V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (386 мг, 1,77 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-2-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (790 мг, 1,77 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

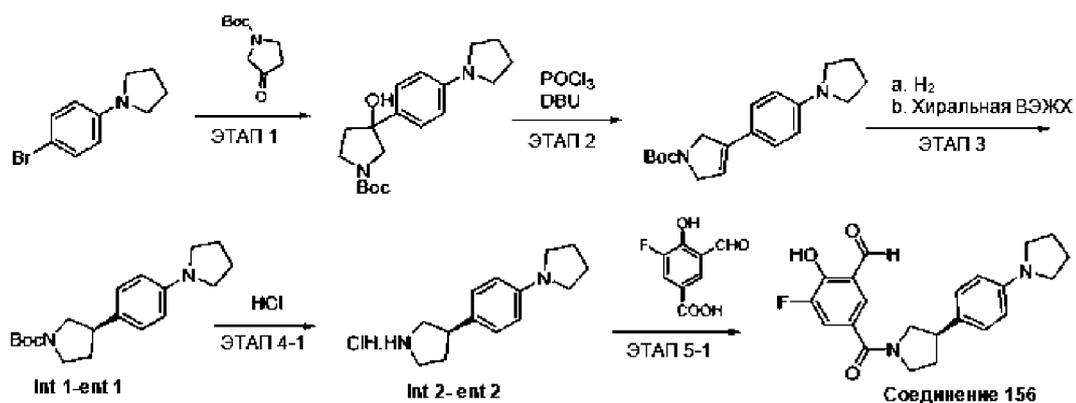
Этап 2: Смесь трет-бутил-2-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.), пирролидина (305 мг, 4,29 ммоль, 4 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (700 мг, 2,15 ммоль, 2,0 экв.), X-Phos (63 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (98 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) в

толуоле (5 мл) нагревали в течение ночи при 95°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=200:1-100:1) с получением трет-бутил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (173 мг, 0,55 ммоль, выход 51,1%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.317, найдено 317

Этап 3a: В стеклянном флаконе на 50 мл трет-бутил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилат (173 мг, 0,55 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксана (5 мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM с получением неочищенного гидрохлорида 2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидина (147 мг, 0,55 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 3b: В стеклянном флаконе на 50 мл HATU (263 мг, 0,69 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (106 мг, 0,58 ммоль, 1,1 экв.), DIEA (223 мг, 1,73 ммоль, 3 экв.) и гидрохлорид 2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидина (147 мг, 0,55 ммоль, 1 экв.) в DMF (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = от 10:1 до 5:1) и препаративной ТСХ с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида (22,6 мг, 0,06 ммоль, выход 10,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ: 11,19+11,00 (br, 1H), 9,96+9,52 (br, 1H), 7,72+7,62 (m, 1H), 7,52-7,25 (m, 3H), 7,01-6,90 (m, 1H), 6,55 (br, 1H), 5,24+4,78 (m, 1H), 3,95-3,71 (m, 2H), 3,29 (br, 4H), 2,41-1,83 (m, 8H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 383, найдено 383.

Пример 50. *отн-(R)*-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 156)



**Этап 1:** BuLi (5,7 мл, 2,5 М в THF/гексане, 14,22 ммоль, 1,6 экв.) добавляли к раствору 1-(4-бромфенил)пирролидина (2 г, 8,89 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  под защитой азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (2,47 г, 13,33 ммоль, 1,5 экв.) в THF (5 мл). Систему охлаждения удаляли и реакционную смесь перемешивали еще 40 мин. Смесь выливали в насыщ. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в PE/DCM (10:1, 10 мл) с получением трет-бутил-3-гидрокси-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (0,85 г, 2,56 ммоль, выход 29%) в виде твердого вещества. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$  333, найдено 333.

**Этап 2:**  $\text{POCl}_3$  (1,71 г, 11,20 ммоль, 3 экв.) добавляли по каплям к раствору трет-бутил-3-гидрокси-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (1,24 г, 3,73 ммоль, 1 экв.) и DBU (1,70 г, 11,20 ммоль, 5 экв.) в пиридине (5 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь нагревали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 20:1 до 5:1) с получением трет-бутил-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (1,01 г, 3,22 ммоль, выход 86%). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$  315, найдено 315

**Этап 3а:** Раствор трет-бутил-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (1,01 г, 3,22 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) гидрировали с помощью Pd/C (200 мг) в течение 2 ч при комнатной температуре. Pd/C отфильтровывали и фильтрацию концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (1,02 г, 3,22 ммоль, количественный выход). LC-

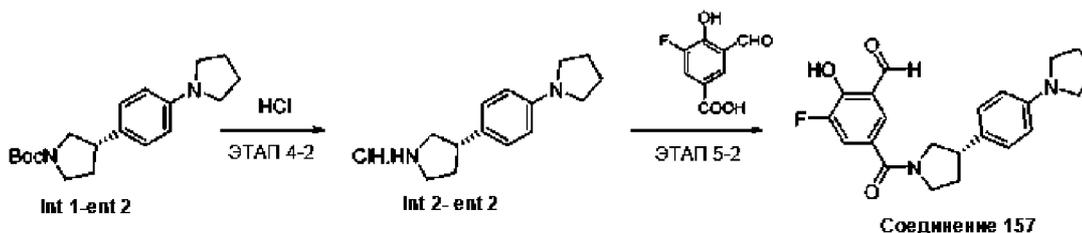
MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 317, найдено 317.

**Этап 3b:** Часть неочищенного продукта разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Superchiral R-AD (Chiralway Biotech, 5 мкм, 2,1 x 25 см) с элюентом 50/50/0,05 MeOH/ACN/диэтиламин при 15 мл/мин, 35°C и длиной волны 220 нм. Пик 1 соответствует **Int 1- ent 1**, *отн-(R)*-трет-бутил 3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилату (134 мг, пик 1), а пик 2 соответствует **Int 1- ent 2**, *отн-(S)*-трет-бутил 3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилату (145 мг, пик 2). *отн-(R)* и *отн-(S)*-энантиомеры были назначены случайным образом.

**Этап 4-1:** В стеклянном флаконе на 50 мл **Int 1- ent 1** (134 мг, 0,42 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (5 мл) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM, получая неочищенный **Int 2- ent 1** (145 мг, 0,42 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

**Этап 5-1:** В стеклянном флаконе на 50 мл EDCI (96 мг, 0,50 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (93 мг, 0,50 ммоль, 1,2 экв.), TEA (212 мг, 2,10 ммоль, 5 экв.) и **Int 2- ent 1** (145 мг, 0,42 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/ацетон = от 50:1 до 15:1) с получением *отн-(R)*-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида (15 мг, 0,04 ммоль, выход 9%) в виде твердого вещества желтого цвета. Pos. LC-MS: 383,0 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ: 11,17-11,15 (m, 1H), 9,96-9,92 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,60 (br, 2H), 4,06-3,86 (m, 2H), 3,78-3,62 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H), 2,02 (m, 4H).

Пример 51. *rel-(S)*-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 157)

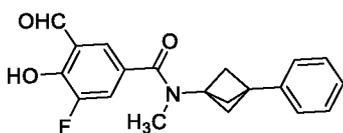


**Этап 4-2:** В стеклянном флаконе на 50 мл **Int 1- ent 2** (145 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (5 мл) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM, получая неочищенный **Int 2- ent 2** (153 мг, 0,46 ммоль, количественный выход), который

использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

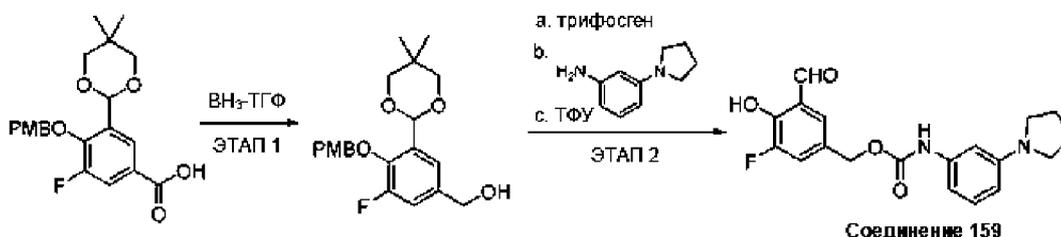
**Этап 5-2:** В стеклянном флаконе на 50 мл EDCI (105 мг, 0,55 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты (102 мг, 0,55 ммоль, 1,2 экв.), TEA (212 мг, 2,10 ммоль, 5 экв.) и **Int 2- ent 2** (153 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/ацетон = от 50:1 до 15:1) с получением *отн*-(S)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида (17 мг, 0,04 ммоль, выход 10%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,17-11,15 (m, 1H), 9,96-9,92 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,67 (br, 2H), 4,08-3,82 (m, 2H), 3,82-3,59 (m, 2H), 3,53-3,38 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,05 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$  383, найдено 383.

Пример 52. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-метил-N-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензамид (Соединение 158)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично Примеру 41, исходя из гидробромида N-метил-3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-амина, с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-метил-N-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензамида (9 мг, выход 9%). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$  340, найдено 340.

Пример 53. 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензил (3-(пирролидин-1-ил)фенил)карбамат (Соединение 159)



**Этап 1:** Раствор 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензойной кислоты (1,3 г, 3,33 ммоль, 1 экв.) и  $\text{NH}_3 \cdot \text{THF}$  (10 мл, 10,0 ммоль, 1 М в THF, 3 экв.) в THF (20 мл) нагревали при  $75^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили ледяной водой. THF удаляли в вакууме и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на

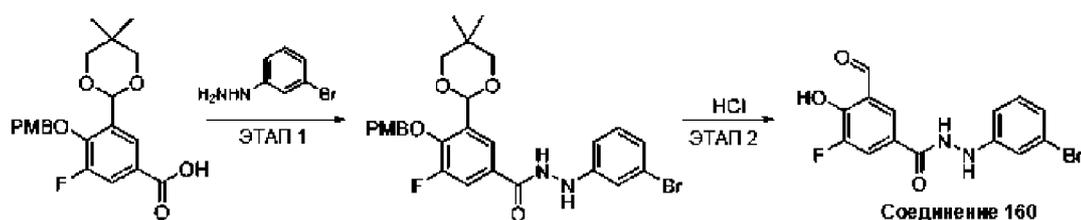
колонке с силикагелем (PE/EA=от 20:1 до 5:1) с получением (3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)метанола (890 мг, 2,37 ммоль, выход 71%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FO<sub>5</sub> 399, найдено 399.

Этап 2a: Раствор трифосгена (526 мг, 1,77 ммоль, 0,75 экв.) добавляли по каплям к раствору (3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)метанола (890 мг, 2,37 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C.

Этап 2b: Добавляли раствор 3-(пирролидин-1-ил)анилина (364 мг, 2,25 ммоль, 0,95 экв.) в THF (2 мл), а затем TEA (720 мг, 7,11 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в ледяную воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=от 20:1 до 5:1) с получением 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)бензил-3-(пирролидин-1-ил)фенилкарбамата (434 мг, 0,77 ммоль, выход 32%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для: C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 565, найдено 565.

Этап 2c: 3-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)бензил-3-(пирролидин-1-ил)фенилкарбамат (150 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) добавляли к смеси TFA (6 мл) в DCM/воде (6 мл/3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь медленно выливали в охлажденный льдом бикарбонат натрия и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток растворяют в PE/DCM (10:1) и концентрируют. При концентрировании образовывался осадок. Осадок собирали и повторно обрабатывали PE/DCM с получением указанного в заголовке соединения, 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензил-3-(пирролидин-1-ил)фенилкарбамата (27 мг, 0,08 ммоль, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 11,05 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,54 (br, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,69 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,16 (m, 4H), 1,93 (m, 4H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 359, найдено 359.

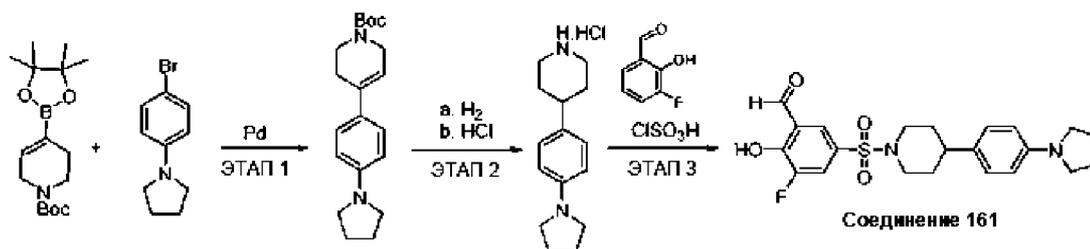
Пример 54. N'-(3-бромфенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензогидразид (Соединение 160)



**Этап 1:** В стеклянном флаконе на 100 мл раствор 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)бензойной кислоты (175 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.), (3-бромфенил)гидразина (88 мг, 0,47 ммоль, 1,05 экв.), НАТУ (204 мг, 0,54 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (174 мг, 1,35 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Раствор выливали в насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 20:1 до 5:1) и суспендировали в PE/DCM (10:1) с получением N'-(3-бромфенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)бензогидразида (120 мг, 0,21 ммоль, выход 47,7%).

**Этап 2:** N'-(3-бромфенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)бензогидразид (110 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли раствор 6 н. HCl (газ)/диоксан (7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли, а остаток разбавляли 10% раствором бикарбоната натрия. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением N'-(3-бромфенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензогидразида (130 мг, 0,37 ммоль, выход 74%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,35 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13-6,99 (m, 3H), 6,84 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H). Pos. LC-MS: 351,0 (M-H) $^-$ . LC-MS m/z [M-H] $^-$  рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrFN}_2\text{O}_3$  351, found 351.

**Пример 55.** 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-илсульфонил)бензальдегид (Соединение 161)



**Этап 1:** Смесь трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (7,52 г, 24,3 ммоль, 1,1 экв.), 1-(4-бромфенил)пирролидина (5 г, 22,1 ммоль, 1 экв.), карбоната натрия (4,69 г, 44,2 ммоль, 2 экв.) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (1,62 г, 2,21 ммоль, 0,1 экв.) в смеси DMF/вода (25 мл/10 мл) нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Осадок промывали этилацетатом.

Фильтрат и промывку объединяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA=от 200:1 до 50:1) с получением трет-бутил-4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (4,1 г, 12,5 ммоль, выход 56,5%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 329, найдено 329.

Этап 2a: В стеклянном флаконе на 100 мл гидрогенизировали трет-бутил 4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (4,1 г, 12,5 ммоль, 1 экв.) в метаноле (45 мл) с Pd/C (0,8 г) в течение 2 часов. Pd/C отфильтровывали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения (4,2 г, 12,5 ммоль, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

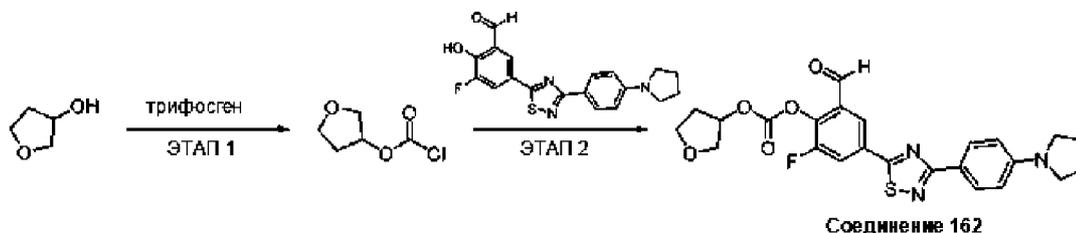
Этап 2b: Промежуточное соединение (4,2 г, 12,5 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (10 мл) и добавляли 6 н. HCl (газ)/диоксан (12 мл). Реакцию перемешивали в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме и остаток два раза упаривали совместно с DCM, получая неочищенный гидрохлорид 4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидина (4,8 г, 12,5 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub> 231, найдено 231.

Этап 3: В стеклянном флаконе на 100 мл ClSO<sub>3</sub>H (8,3 г, 71,3 ммоль, 10 экв.) по каплям добавляли к раствору 3-фтор-2-гидроксибензальдегида (1 г, 7,13 ммоль, 1 экв.) в DCM (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 7 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, промывали 6 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензол-1-сульфонилхлорида (1 г, выход 58,8%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Neg. LC-MS: 219,26 (M-Cl+OH-H)<sup>-</sup>, LC-MS m/z [M-H]<sup>-</sup> рассчитано для C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClFO<sub>4</sub>S.

В стеклянном флаконе на 100 мл раствор 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензол-1-сульфонилхлорида (1 г, 4,19 ммоль, 1 экв.), 4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин гидрохлорид (1,2 г, 4,50 ммоль, 1,1 экв.) и TEA (4,23 г, 41,9 ммоль, 10 экв.) в DCM (20 мл) перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в воду, подкисляли до pH 3-4 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/DCM=от 2:1 до 1:2) с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-илсульфонил)бензальдегида (90 мг, 0,21 ммоль, выход 49,7%) в виде белого твердого

вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 12,13 (br, 1H), 10,34 (s, 1H), 7,87 (dd,  $J=10,4$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,80 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,97 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,45 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,33 (m, 3H), 1,91 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$  433, найдено 433.

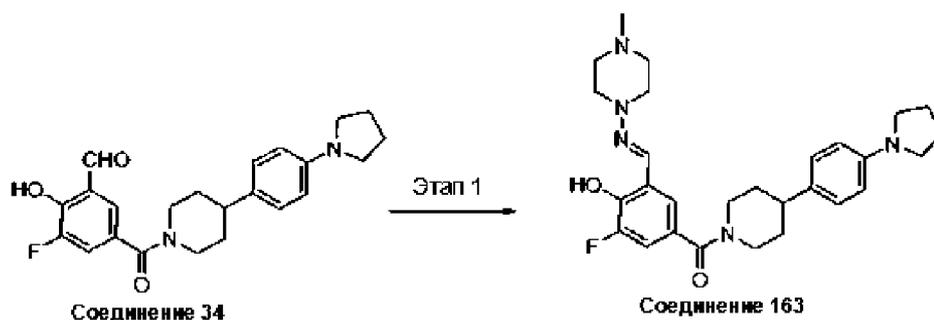
Пример 56. 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил тетрагидрофуран-3-ил карбонат (Соединение 162)



Этап 1:  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (361 мг, 3,41 ммоль, 1 экв.) и DMF (2,5 мг, 0,03 ммоль, 0,01 экв.) добавляли к раствору трифосгена (505 мг, 1,71 ммоль, 0,5 экв.) в толуоле (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакцию перемешивали в течение 30 мин при  $0^\circ\text{C}$ . Затем добавляли раствор тетрагидрофуран-3-ола (300 мг, 3,41 ммоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток, тетрагидрофуран-3-илкарбонхлоридат (263 мг, 1,75 ммоль, выход 51%), использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

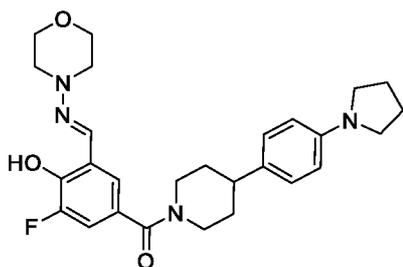
Этап 2: Раствор остатка с Этапа 1 (263 мг, 1,75 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли к раствору 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегида (162 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) и ТЕА (111 мг, 1,10 ммоль, 2,5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 1 часов. Систему выливали в охлажденную кислую ( $\text{KHSO}_4$ ) воду и дважды экстрагировали DCM. Раствор разбавляли полиэтиленом и образовавшийся осадок отфильтровывали. Осадок суспендировали в PE/DCM (10:1) 3 раза с получением 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенилтетрагидрофуран-3-илкарбоната (55 мг, 0,11 ммоль, выход 26%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$  484, найдено 484.

Пример 57. 3-фтор-4-гидрокси-5-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)фенил)(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метанон (Соединение 163)



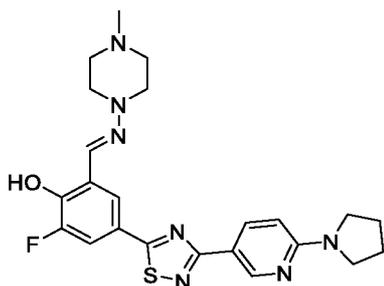
Этап 1: (3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбонил)бензальдегид (Соединение 34, 50 мг, 0,126 ммоль) и 4-метилпиперазин-1-амина (45,5 мкл, 0,38 ммоль) растворяли в этаноле (3,8 мл). Реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакууме с получением (3-фтор-4-гидрокси-5-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)фенил)(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метанона (42,4 мг, 0,086 ммоль) с выходом 62%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 500 МГц 11,87 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,31 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,23 (дд,  $J = 11,1, 2,0$  Гц, 1H), 7,08 – 6,99 (м, 2H), 6,54 – 6,38 (м, 2H), 3,16 (дт,  $J = 9,4, 5,6$  Гц, 8H), 2,99 (м, 4H), 2,65 (м, 1H), 2,51 (д,  $J = 5,5$  Гц, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,97 – 1,89 (м, 4H), 1,74 (м, 2H), 1,54 (м, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_2$  494; найдено, 494.

Пример 58. (3-фтор-4-гидрокси-5-((морфолиноимино)метил)фенил)(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метанон (Соединение 164)



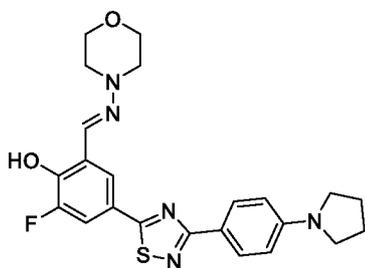
Указанное в заголовке соединение получали из Соединения 34 (33,5 мг, 0,084 ммоль) и морфолин-4-амина (25 мкл, 0,25 ммоль) с использованием метода, аналогичного описанному в Примере 57, с получением (3-фтор-4-гидрокси-5-((морфолиноимино)метил)фенил)(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метанона (16,3 мг, 0,034 ммоль, выход 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11,76 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,33 (дд,  $J = 1,9, 0,9$  Гц, 1H), 7,25 (дд,  $J = 11,1, 1,9$  Гц, 1H), 7,10 – 7,00 (м, 2H), 6,52 – 6,42 (м, 2H), 3,85 – 3,73 (м, 4H), 3,23 – 3,11 (м, 8H), 3,00 (м, 4H), 2,72 – 2,56 (м, 1H), 1,95 – 1,89 (м, 4H), 1,74 (м, 2H), 1,54 (кд,  $J = 12,6, 4,2$  Гц, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_3$  481, найдено 481.

Пример 59. 2-фтор-6-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенол (Соединение 165)



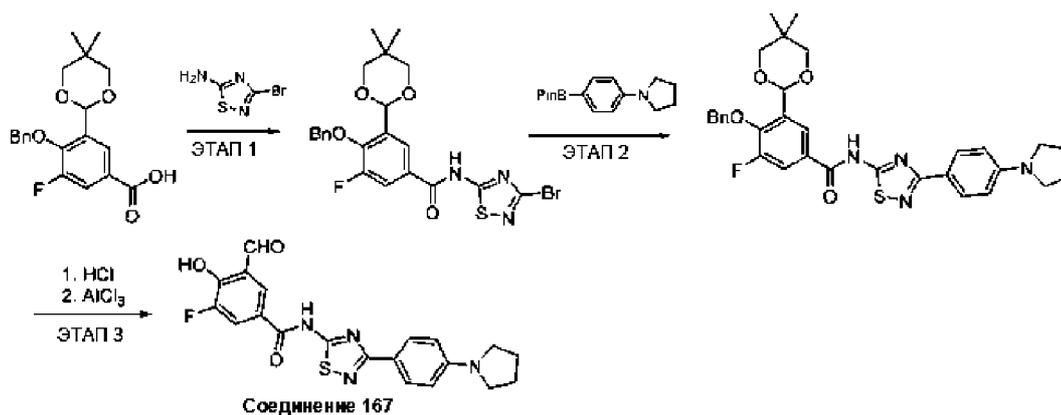
Указанное в заголовке соединение получали из Соединения 130 (15,5 мг, 0,042 ммоль) и 4-метилпиперазин-1-амина (15 мкл, 0,125 ммоль) с использованием метода, аналогичного описанному в Примере 57, с получением 2-фтор-6-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенола (12,3 мг, 0,026 ммоль, выход 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,25 (с, 1H), 8,99 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,27 (дд,  $J = 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,01 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,86 (д,  $J = 11,3$  Гц, 1H), 6,59 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,48 (с, 4H), 3,19 (т,  $J = 5,1$  Гц, 4H), 2,53 (т,  $J = 5,2$  Гц, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,00 – 1,93 (м, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{OS}$  468; найдено, 468.

Пример 60. 2-фтор-6-((морфолиноимино)метил)-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенол (Соединение 166)



Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегида (28,9 мг, 0,078 ммоль) и морфолин-4-амина (23 мкл, 0,23 ммоль) с использованием метода, аналогичного описанному в Примере 57, с получением 2-фтор-6-((морфолиноимино)метил)-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенола (30,3 мг, 0,067 ммоль, выход 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,15 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,10 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 8,01 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J = 11,2, 2,2$  Гц, 1H), 6,64 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 3,81 (т,  $J = 4,8$  Гц, 4H), 3,31 (с, 4H), 3,19 (т,  $J = 4,9$  Гц, 4H), 2,05 – 1,86 (м, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$  454, найдено 454.

Пример 61. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензамид (Соединение 167)

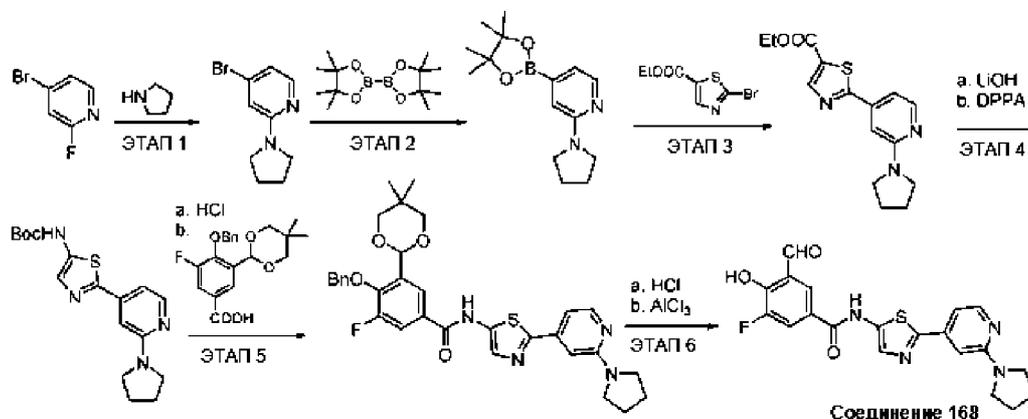


**Этап 1:** DMF (1 капля) добавляли к раствору 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензойной кислоты (480 мг, 1,33 ммоль, 1,2 экв.) и оксалилхлорида (500 мг, 3,94 ммоль, 3 экв.) в DCM (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли, а остаток два раза упаривали совместно с DCM. Остаток растворяли в DCM (2 мл) и добавляли к раствору 3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-амина (200 мг, 1,10 ммоль, 1 экв.) и TEA (560 мг, 5,54 ммоль, 5 экв.) в DCM (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор выливали в насыщ. раствор бикарбоната натрия и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=от 20:1 до 5:1) с получением 4-(бензилокси)-N-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензамида (302 мг, 0,58 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 523, найдено 523..

**Этап 2:** В стеклянном флаконе на 100 мл Pd(dppf)2Cl<sub>2</sub> (80 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к смеси 4-(бензилокси)-N-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фторбензамида (250 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (261 мг, 0,96 ммоль, 2 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (264 мг, 1,91 ммоль, 4 экв.) в диоксане/воде (5 мл/15 мл). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 95°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 10:1 до 3:1) с получением 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензамида (103 мг, 0,18 ммоль, выход 36%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 589, найдено 589.

**Этап 3:** В стеклянном флаконе на 50 мл 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензамид (103 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 6 н. HCl/THF (3 мл/3 мл) в течение 2 часов. Раствор трижды экстрагировали этилацетатом и трижды DCM. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяют в DCM (5 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляли AlCl<sub>3</sub> (120 мг, 0,90 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и pH доводили до 3-4. Затем смесь трижды экстрагировали DCM и два раза этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=от 10:1 до 2:1) и суспендировали в PE/DCM (10:1, 5 мл) с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензамида (15 мг, 0,04 ммоль, выход 20%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ: 9,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,55 (d, J=7,6 Гц, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,08 (m, 4H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 413, найдено 413.

**Пример 62.** 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиадиазол-5-ил)бензамид (Соединение 168)



**Этап 1:** Смесь 4-бром-2-фторпиридина (5 г, 28,57 ммоль, 1 экв.), пирролидина (2,2 г, 30,98 ммоль, 1,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,8 г, 85,51 ммоль, 3 экв.) в DMF (20 мл) нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA= от 200:1 до 100:1) с получением 4-бром-2-(пирролидин-1-ил)пиридина (5,03 г, 22,16 ммоль, выход 78%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub> 227. Найдено 227.

**Этап 2:** Раствор 4-бром-2-(пирролидин-1-ил)пиридина (5 г, 22,12 ммоль, 1 экв.),

4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (8,4 г, 33,19 ммоль, 1,1 экв.), ацетата калия (6,5 г, 66,33 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,62 г, 2,22 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (30 мл) нагревали при 110°C в течение 2 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и использовали для следующей реакции без обработки и очистки.

Этап 3: К реакционному раствору этапа -2 добавляли этил 2-бромтиазол-5-карбоксилат (7,8 г, 33,18 ммоль, 1,5 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,2 г, 66,38 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,62 г, 2,22 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 3 часов. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA= от 100:1 до 10:1) с получением этил 2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиазол-5-карбоксилата (1,36 г, 4,49 ммоль, выход 20%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 304, найдено 304.

Этап 4а: Раствор этил 2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиазол-5-карбоксилата (1,36 г, 4,49 ммоль, 1 экв.) и LiOH·H<sub>2</sub>O (566 мг, 13,48 ммоль, 3 экв.) в THF/воде (5 мл/5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали PE. Водную фазу подкисляли до pH=3, и полученный осадок собирали и выпаривали совместно с метанолом с получением кислоты (1,2 г, 4,36 ммоль, выход 97%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Этап 4б: Желтое твердое вещество растворяли в t-BuOH (20 мл). Добавляли DPPA (1,56 г, 5,67 ммоль, 1,3 экв.) и TEA (705 мг, 6,98 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 75°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, подкисляли до pH=3 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH=от 50:1 до 30:1) с получением трет-бутил-2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиазол-5-илкарбамата (509 мг, 1,47 ммоль, выход 34%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 347, найдено 347.

Этап 5а: В стеклянном флаконе на 50 мл трет-бутил 2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиазол-5-илкарбамат (509 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 8 н. HCl (газ)/диоксан (10 мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и два раза совместно выпаривали с DCM, получая неочищенный амин, который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

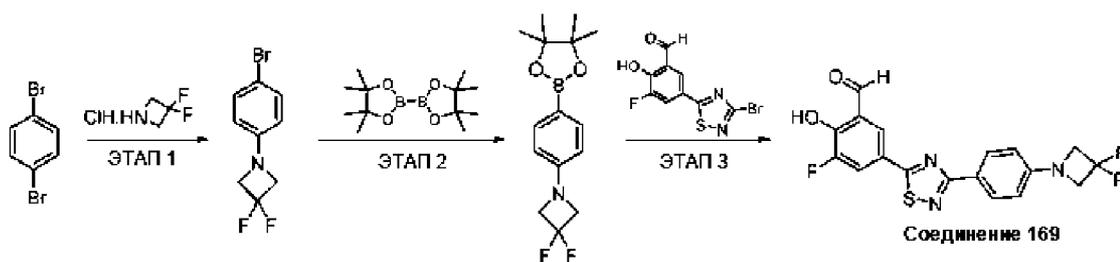
Этап 5б: В другом флаконе 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-

фторбензойную кислоту (189 мг, 0,53 ммоль, 1,1 экв.) смешивали с TEA (53 мг, 0,53 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли POCl<sub>3</sub> (81 мг, 0,53 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли амин (135 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH=от 50:1 до 20:1) с получением 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиазол-5-ил)бензамида (163 мг, 0,28 ммоль, выход 58%). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 589, найдено, 589.

Этап 6а: 4-(бензилокси)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиазол-5-ил)бензамид (163 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) обрабатывали смесью THF/4N HCl (5 мл/5 мл) в течение 1 ч при 50°C. Систему охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали бикарбонатом натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

Этап 6b: Остаток растворяли в DCM (10 мл) и добавляли безводный AlCl<sub>3</sub> (112 мг, 0,84 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и подкисляли до pH=3. Затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток трижды суспендировали в PE/DCM (10:1, 5 мл) с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиазол-5-ил)бензамида (14 мг, 0,03 ммоль, выход 12%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ: 11,42 (br, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,11 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 (d, J=12,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,44 (m, 4H), 1,97 (m, 4H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 413, найдено 413.

Пример 63. 5-(3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (Соединение 169)



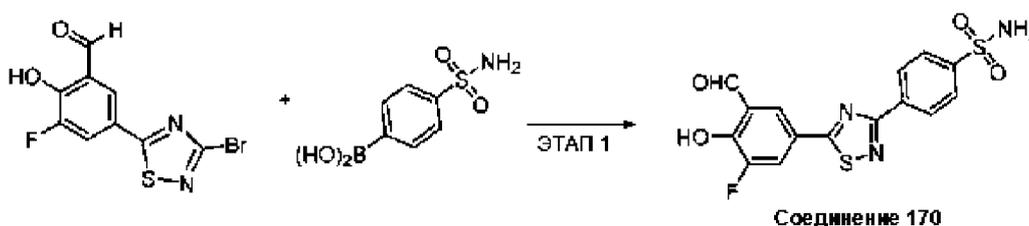
Этап 1: Смесь 1,4-дибромбензола (1 г, 4,24 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида 3,3-

дифторазетидина (604 мг, 4,66 ммоль, 1,1 экв.), *t*BuONa (895 мг, 9,32 ммоль, 2,2 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (194 мг, 0,21 ммоль, 0,05 экв.) и BINAP (263 мг, 0,42 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (20 мл) нагревали при 85°C в течение 3 ч под защитой N<sub>2</sub>. Диоксан удаляли в вакууме. Остаток растворяли в смеси этилацетат/вода (20 мл/20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE) с получением 1-(4-бромфенил)-3,3-дифторазетидина (344 мг, 1,39 ммоль, выход 33%).

Этап 2: Смесь 1-(4-бромфенил)-3,3-дифторазетидина (319 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (361 мг, 1,42 ммоль, 1,1 экв.), ацетата калия (380 мг, 3,87 ммоль, 3 экв.), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (94 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (20 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч под защитой N<sub>2</sub>. Раствор использовали для следующей реакции без обработки и очистки.

Этап 3: 5-(3-Бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (302 мг, 0,99 ммоль, 1 экв.), карбонат калия (411 мг, 2,98 ммоль, 3 экв.), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (73 мг, 0,10 ммоль, 0,1 экв.) и воду (6 мл) добавляли к реакционному раствору на Этапе 2 (1,38 ммоль, 1,3 экв.). Систему дегазировали и нагревали при 95°C в течение 2 ч под защитой N<sub>2</sub>. Диоксан удаляли в вакууме. pH водной фазы доводят до 4-5 и трижды экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток трижды суспендировали в PE/DCM (10:1, 10 мл) с получением 5-(3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (80 мг, 0,20 ммоль, выход 21%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (*DMSO-d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 10,33 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 8,11 (s, 1H), 6,69 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 4,39 (t, *J*=12,4 Гц, 4H). LC-MS *m/z* [M-H]<sup>-</sup> рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 390, найдено 390,0 (M-H)<sup>-</sup>.

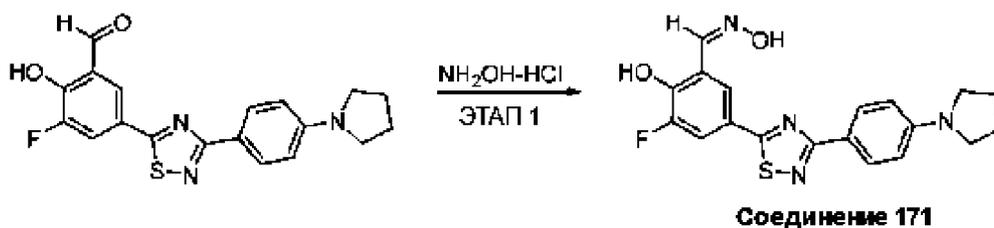
Пример 64. 4-(5-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)бензолсульфонамид (Соединение 170)



Этап 1: Смесь 5-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (56 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), карбоната калия (76 мг, 0,55 ммоль, 3 экв.), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (14 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и 4-сульфамойлфенилбороновую кислоту (40 мг, 0,20 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане/воде (10 мл/3 мл). нагревают при 95°C в течение 2 ч под защитой N<sub>2</sub>. Систему охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок отфильтровывали. Осадок

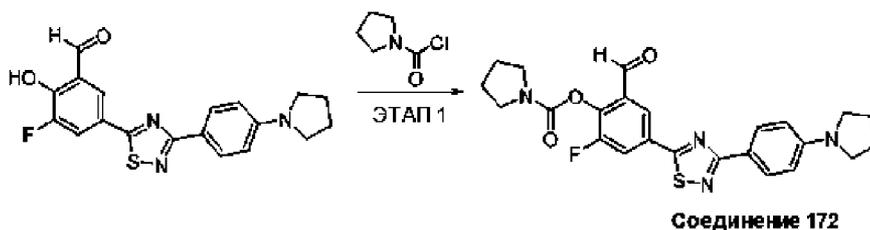
суспендировали в ацетонитриле с получением 4-(5-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)бензолсульфонамида (23 мг, 0,06 ммоль, выход 31%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 10,18 (s, 1H), 8,41 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,96 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,84 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,52 (dd,  $J=12,8$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (br, 2H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}_2$  380, найдено 380.

Пример 65. 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегидоксим (Соединение 171)



Этап 1: Нагретый 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид (200 мг, 0,54 ммоль) с гидрохлоридом гидроксилamina (53 мг) и ацетатом калия (53 мг) в 70% этаноле/воде до  $80^\circ\text{C}$  в течение 2-3 часов. Реакционную смесь охлаждали и перемешивали в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали и промывали последовательно гексаном, 70%-ным этанолом в воде и гексаном. Твердое вещество замораживали и помещали в высокий вакуум с получением указанного в заголовке соединения 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегидоксима в виде твердого вещества желтого цвета (194,4 мг, 0,5 ммоль, выход 94%). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$  385, найдено 385.

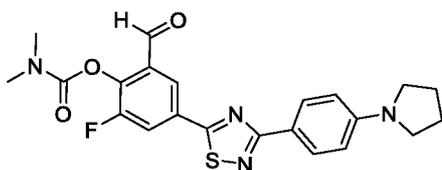
Пример 66. 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил пирролидин-1-карбоксилат (Соединение 172)



Этап 1: 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид (200 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DCM. Добавляли триэтиламин (0,754 мл) и 4-диметиламинопиридин (83 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких минут, после чего по каплям добавляли пирролидин-1-карбонилхлорид (0,3 мл, 2,7 ммоль, 5 экв.) Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и разбавляли 100 мл DCM. Смесь последовательно промывали насыщенным бикарбонатом натрия, 0,5 н.

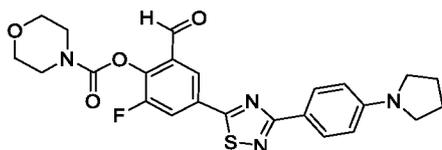
раствором HCl и рассолом, затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения, 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенилпирролидин-1-карбоксилата (156,4 мг, 0,33 ммоль, выход 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,25 (с, 1H), 8,28 – 8,19 (м, 3H), 8,15 (дд, J = 9,9, 2,1 Гц, 1H), 6,68 – 6,53 (м, 2H), 3,69 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,55 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,44 – 3,32 (м, 4H), 2,08 – 1,97 (м, 8H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 467, найдено 467.

Пример 67. 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил диметилкарбамат (Соединение 173)



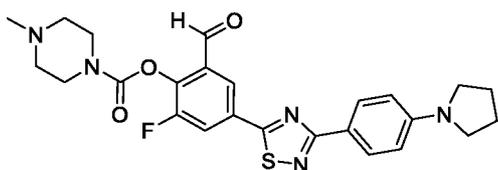
Указанное в заголовке соединение синтезировали так же, как в Примере 66, с использованием хлорида диметилкарбаминовой кислоты с получением 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенилдиметилкарбамата (200,3 мг, выход 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,23 (с, 1H), 8,27 – 8,19 (м, 3H), 8,15 (дд, J = 9,9, 2,1 Гц, 1H), 6,66 – 6,59 (м, 2H), 3,42 – 3,33 (м, 4H), 3,22 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,09 – 2,00 (м, 4H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчит. для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 441, найдено 441.

Пример 68. 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил морфолин-4-карбоксилат (Соединение 174)



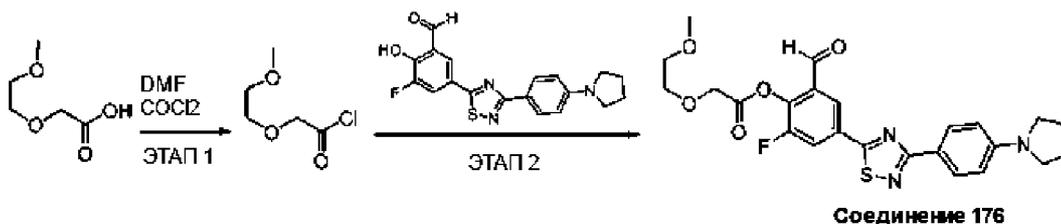
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 67, с использованием морфолин-4-карбонилхлорида с получением 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенилморфолин-4-карбоксилата (242 мг, выход 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,20 (с, 1H), 8,28 – 8,18 (м, 3H), 8,15 (дд, J = 9,8, 2,1 Гц, 1H), 6,66 – 6,59 (м, 2H), 3,84 – 3,78 (м, 6H), 3,63 (т, J = 4,6 Гц, 2H), 3,43 – 3,35 (м, 4H), 2,10 – 2,00 (м, 4H). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 483, найдено 483.

Пример 69. 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил 4-метилпиперазин-1-карбоксилат (Соединение 175)



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 67, с использованием 4-метилпиперазин-1-карбонилхлорида с получением 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил-4-метилпиперазин-1-карбоксилата (220 мг, выход 86%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,22 (с, 1H), 8,29 – 8,18 (м, 3H), 8,15 (дд,  $J = 9,8, 2,1$  Гц, 1H), 6,73 – 6,50 (м, 2H), 3,81 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,49 – 3,28 (м, 4H), 2,64 – 2,45 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,15 – 1,94 (м, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$  496, найдено 496.

Пример 70. 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил 2-(2-метоксиэтокси)ацетат (Соединение 176)

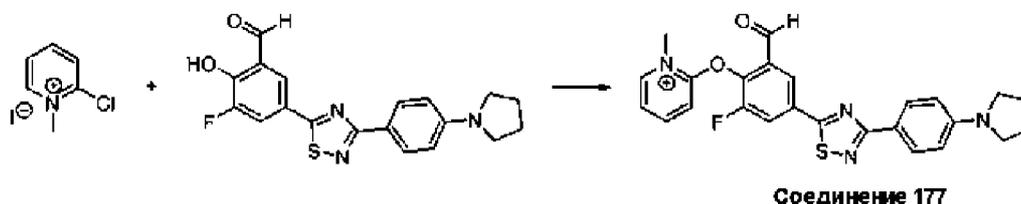


Этап 1: DMF (1 капля) добавляли к раствору 2-(2-метоксиэтокси)уксусной кислоты (182 мг, 1,36 ммоль, 1 экв.) и оксалилхлорида (344 мг, 2,71 ммоль, 2 экв.) в DCM (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли, а остаток два раза упаривали совместно с DCM. Остаток, 2-(2-метоксиэтокси)ацетилхлорид, (1,36 ммоль, количественный выход) использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 2: Остаток на Этапе 1 (1,36 ммоль, 5,0 экв.) растворяли в DCM (10 мл). Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Раствор 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегида (100 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) и TEA (219 мг, 2,17 ммоль, 8 экв.) добавляли последовательно. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Систему выливали в охлажденную кислую ( $\text{KHSO}_4$ ) воду и дважды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток трижды суспендировали в PE/DCM (10:1, 5 мл) с получением 2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил-2-(2-метоксиэтокси)ацетата (20 мг, 0,04 ммоль, выход 15%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ :

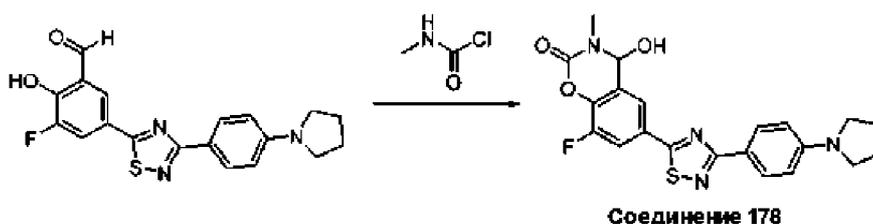
10,16 (s, 1H), 8,24 (m, 3H), 8,17 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,71 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,08 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{24}H_{24}FN_3O_5S$  486, найдено: 486.

Пример 71. 2-(2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенокси)-1-метилпиридиния йодид (Соединение 177)



Раствор йодида 2-хлор-1-метилпиридиния (138 мг, 0,54 ммоль, 2 экв.), ТЕА (82 мг, 0,81 ммоль, 3 экв.) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегида (100 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в ACN/DMSO (10 мл/1 мл) нагревали при 40°C в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток дважды суспендировали в ACN, получая 2-(2-фтор-6-формил-4-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенокси)-1-метилпиридиния йодид (50 мг, 0,09 ммоль, выход 32%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 10,18 (s, 1H), 8,99 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,71 (dd,  $J=10,4$  Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,66 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,68 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,34 (m, 4H), 1,99 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{25}H_{23}FN_4O_2S^+I^-$  462, найдено 462.

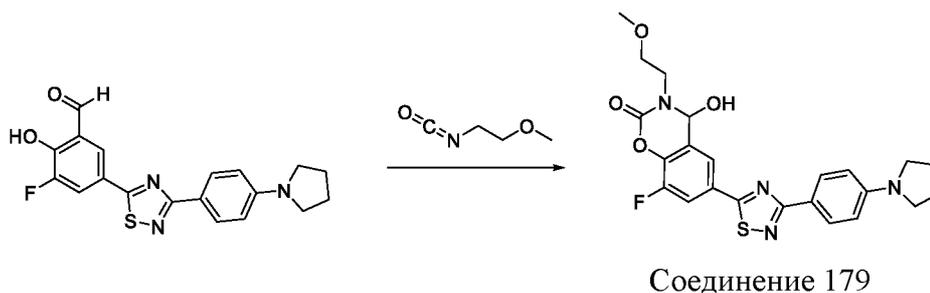
Пример 72. 8-фтор-4-гидрокси-3-метил-6-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин-2-он (Соединение 178)



Метилкарбаминхлорид (1,01 г, 10,80 ммоль, 10,0 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид (400 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.) и DIEA (1,68 г, 13,02 ммоль, 12 экв.) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в THF (~20 мл) и образовавшийся осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток перемешивали в PE/DCM (2:1, ~15 мл). Образовались два слоя. Нижний слой собирали и перемешивали в DCM (~5 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием и снова суспендировали в DCM (~5 мл), получая 8-фтор-4-гидрокси-3-метил-6-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-

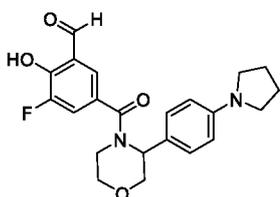
тиадиазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин-2-он (75 мг, 0,18 ммоль, выход 16%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 8,11 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,12 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,65 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,93 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 1,99 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$  427, найдено 427.

Пример 73. 8-фтор-4-гидрокси-3-(2-метоксиэтил)-6-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин-2-он (Соединение 179)



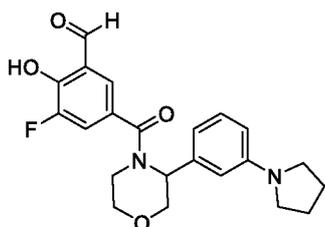
Этап 1: 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид (200 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DCM. Добавляли триэтиламин (0,226 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких минут, после чего по каплям добавляли 1-изоцианато-2-метоксиэтан (0,3 мл, 2,7 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и разбавляли 100 мл DCM. Смесь последовательно промывали насыщенным бикарбонатом натрия, 0,5 н. раствором HCl и рассолом, затем сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток осаждали смесью DCM/гексаны 1:1 с получением 19,6 мг 8-фтор-4-гидрокси-3-(2-метоксиэтил)-6-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин-2-она с выходом 8%.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,24 – 8,17 (m, 2H), 7,89 (дд,  $J = 10,2, 1,9$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,65 – 6,58 (m, 2H), 5,80 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 5,70 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 4,28 (ддд,  $J = 15,2, 3,1, 1,7$  Гц, 1H), 3,93 (тд,  $J = 10,4, 1,7$  Гц, 1H), 3,63 (dt,  $J = 10,4, 2,7$  Гц, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,41 – 3,34 (m, 4H), 3,31 (ддд,  $J = 15,2, 10,4, 2,4$  Гц, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$  471, найдено 471.

Пример 74. 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 180)



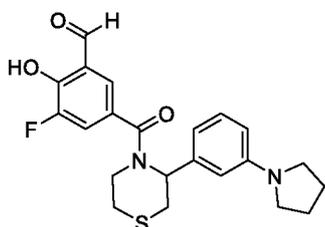
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 41, исходя из гидрохлорида 3-(4-бромфенил)морфолина и 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегида. LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{22}H_{24}FN_2O_4$  399, найдено 399.

Пример 75. 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 181)



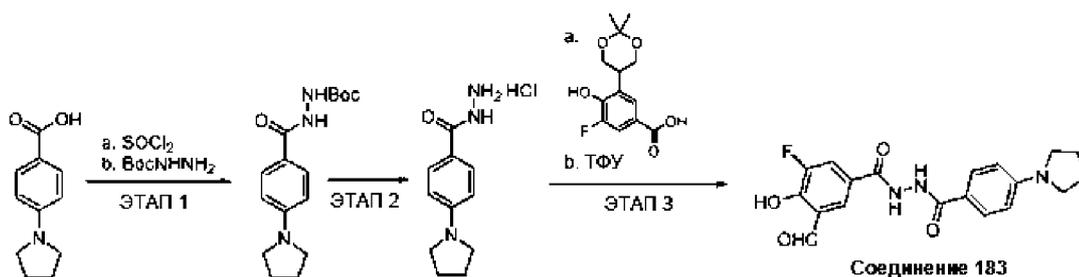
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 41, из гидрохлорида 3-(3-бромфенил)морфолина и 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)морфолин-4-карбонил)бензальдегида. LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{22}H_{24}FN_2O_4$  399, найдено 399.

Пример 76. 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегид (Соединение 182)



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 41, исходя из 3-(3-хлорфенил)тиоморфолина и 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиоморфолин-4-карбонил)бензальдегида. LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$  рассчитано для  $C_{22}H_{24}FN_2O_3S$  415, найдено 415.

Пример 77. 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N'-(4-(пирролидин-1-ил)бензоил)бензогидразид (Соединение 183)



Этап 1a: Раствор 4-(пирролидин-1-ил)бензойной кислоты (1 г, 5,24 ммоль, 1 экв.) и тионилхлорида (2 мл) в DCM (10 мл) нагревали при 40°C в течение 2 ч под защитой N<sub>2</sub>. Растворитель удаляли в вакууме и остаток дважды упаривали совместно с DCM.

Этап 1b: Остаток растворяли в THF (10 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли Восгидразин (690 мг, 5,23 ммоль) и TEA (1,06 г, 10,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в насыщ. бикарбоната натрия (30 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA=от 200:1 до 4:1) с получением трет-бутил-2-(4-(пирролидин-1-ил)бензоил)гидразинкарбоксилата (710 мг, 2,33 ммоль, 44,5% выход). LC-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. 306, найдено 306.

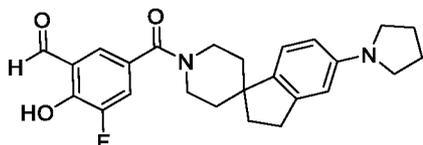
Этап 2: В стеклянном флаконе на 100 мл трет-бутил-2-(4-(пирролидин-1-ил)бензоил)гидразинкарбоксилат (710 г, 2,33 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли 6 н. HCl (газ)/диоксан (1,5 мл). Реакцию перемешивали в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток два раза упаривали совместно с DCM, получая неочищенный гидрохлорид 4-(пирролидин-1-ил)бензогидразида (680 мг, 2,33 ммоль, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 3a: В стеклянном флаконе на 100 мл NATU (1,06 г, 2,78 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору гидрохлорида 4-(пирролидин-1-ил)бензогидразида (680 мг, 2,33 ммоль, 1 экв.), 3-(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (661 г, 2,45 ммоль, 1,05 экв.) и DIEA (897 мг, 6,96 ммоль, 3 экв.) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в насыщ. бикарбонат натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/THF=от 100:1 до 80:1) с получением промежуточного соединения (неочищенный, 330 мг, 0,72 ммоль, выход 31,0%).

Этап 3b: Промежуточное соединение (160 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) смешивали с TFA (6 мл) в смеси DCM/THF/вода (8 мл/1 мл/4 мл). Реакцию перемешивали в течение 1,5 часов. Систему медленно выливали в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия и смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали, дважды суспендировали в DCM. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N'-(4-(пирролидин-1-ил)бензоил)бензогидразида (80,7 мг, 0,19

ммоль, выход 54,8%) в виде желто-зеленого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ : 11,17 (br, 1H), 10,43 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 7,79 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,57 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 3,30 (m, 4H), 1,97 (m, 4H). LC-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_4$  372, найдено 372.

Пример 78. 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(пирролидин-1-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил)бензальдегид (Соединение 192)



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 49, исходя из трет-бутил-5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата и 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(пирролидин-1-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил)бензальдегида. LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_3$  423, найдено 423.

Биологический Пример 1. Анализ *in vitro*

*i. анализы TLR2*

Синтетический диацилированный липопротеин (Pam2CSK4, агонист TLR2/6) и синтетический триацилированный липопротеин (Pam3CSK4, агонист TLR1/2) получали от InvivoGen и растворяли в воде, не содержащей эндотоксинов, до концентрации 1 мг/мл, взбалтывали до полного растворения и хранили в аликвотах при  $-20^\circ\text{C}$ . Перед добавлением к клеткам аликвоту растворенного лиганда быстро встряхивали, а затем разбавляли в среде до 25 нг/мл Pam2CSK4 или 1000 нг/мл Pam3CSK4.  $\text{EC}_{50}$  агонистов для каждого цикла анализа определяли с использованием 3-кратных разведений каждого агониста из следующих исходных концентраций: 5 нг/мл для Pam2CSK4 и 200 нг/мл для Pam3CSK4.

Исследуемые соединения солибилизировали свежими до 10-20 мМ растворов в DMSO и обрабатывали ультразвуком в течение 5-10 минут в ультразвуковом аппарате с водяной баней. Готовили серийные разведения в DMSO, а затем разводили в среде. Конечная концентрация DMSO, используемого в анализе, составляла 1%.

Репортерные клетки HEK-Blue hTLR2 (InvivoGen) представляют собой клетки HEK-293, стабильно экспрессирующие как человеческий ген TLR2, так и репортерную конструкцию секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) ниже промоторных сайтов NF $\kappa$ B. Репортеры HEK-Blue hTLR2 культивировали в соответствии с протоколом производителя с использованием модифицированной среды Игла Дульбекко

(DMEM; Gibco), содержащей 1X GlutaMax (Gibco), 10% инактивированной нагреванием эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco), Pen-Strep (50 ЕД/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, Gibco), 100 мкг/мл нормоцина (InvivoGen) и селективного антибиотика, 1x HEK-Blue Selection (InvivoGen). Реагент Quanti-Blue (InvivoGen) для обнаружения и количественного определения секретируемой щелочной фосфатазы растворяли в 100 мл воды, не содержащей эндотоксинов, нагревали до 37°C в течение 30 минут, а затем фильтровали с использованием мембраны 0,2 мкм.

#### *ii. анализ TLR9*

Синтетические ODN (ODN 2006 (ODN 7909), олигонуклеотид CpG класса В, агонист TLR9) получали от InvivoGen и растворяли в воде без эндотоксинов до концентрации 500 мкМ, встряхивали до полного растворения и хранили в аликвотах при -20°C. Перед добавлением к клеткам аликвоту растворенного лиганда быстро встряхивали, а затем разводили в среде до 50 мкМ. EC<sub>50</sub> агониста для каждого цикла анализа определяли с использованием 3-кратных разведений исходной концентрации 10 мкМ.

Исследуемые соединения солибилизировали свежими до 10-20 мМ растворов в DMSO и обрабатывали ультразвуком в течение 5-10 минут в ультразвуковом аппарате с водяной баней. Готовили серийные разведения в DMSO, а затем разводили в среде. Конечная концентрация DMSO, используемого в анализе, составляла 1%.

Репортерные клетки HEK-Blue hTLR9 (InvivoGen) представляют собой клетки HEK-293, стабильно экспрессирующие как человеческий ген TLR9, так и репортерную конструкцию секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) ниже промоторных сайтов NFκB. Клетки HEK-Blue hTLR9 культивировали в соответствии с протоколом производителя с использованием модифицированной среды Игла Дульбекко (DMEM; Gibco), содержащей 1X GlutaMax (Gibco), 10% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (Gibco), Pen-Strep (50 ЕД/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, Gibco), 100 мкг/мл нормоцина (InvivoGen) и селективных антибиотиков, 10 мкг/мл бластицидина (InvivoGen) и 100 мкг/мл зеоцина (InvivoGen). Реагент Quanti-Blue (InvivoGen) для обнаружения и количественного определения секретируемой щелочной фосфатазы растворяли в 100 мл воды, не содержащей эндотоксинов, нагревали до 37°C в течение 30 минут, а затем фильтровали с использованием мембраны 0,2 мкм.

#### Биологический Пример 2. Анализ антагонизма HEK-Blue hTLR2

##### *i. анализы TLR2*

В 1-й день в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 50 мкл каждого разведения испытуемого соединения или контрольного носителя, после чего добавляли 150 мкл клеточной суспензии HEK-Blue hTLR2 (1x10<sup>5</sup> клеток/лунка) и инкубировали при

37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 2 часов. Затем в лунки, содержащие испытуемые соединения или контрольный носитель, добавляли по 50 мкл приблизительно 3-кратной концентрации EC<sub>50</sub> каждого агониста (Pam2CSK4 или Pam3CSK4). Затем планшеты инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 18 часов. Для каждого цикла анализа необработанные клетки HEK-Blue hTLR2 обрабатывали серийными разведениями агонистов для определения значений EC<sub>50</sub> для соответствующего цикла.

На 2-й день в супернатантах клеточных культур была обнаружена активность секретрируемой щелочной фосфатазы (SEAP). Вкратце, из каждой лунки отбирали по 20 мкл и переносили в 96-луночный планшет. Затем в каждую лунку добавляли по 200 мкл детектирующего реагента Quanti-Blue. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин и активность SEAP оценивали по показаниям оптической плотности спектрофотометра при 655 нм. В таблице А показана активность соединений, протестированных в клетках HEK с использованием Pam2CSK4 и Pam3CSK4 в качестве агонистов. Активности соединений против Pam2CSK4 и Pam3CSK4 представлены в виде значений IC<sub>50</sub>, которые были определены как концентрации соединений, при которых процент ингибирования сигнала, индуцированного агонистом, равен 50%. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали на основе 8-точечных разведений для каждого соединения.

#### *ii. анализ TLR9*

В 1-й день в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 50 мкл каждого разведения испытуемого соединения или контрольного носителя, после чего добавляли 150 мкл клеточной суспензии HEK-Blue hTLR9 (1x10<sup>5</sup> клеток/лунка) и инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 2 часов. Затем в лунки, содержащие испытуемые соединения или контрольный носитель, добавляли 50 мкл агониста TLR9, ODN 2006, с концентрацией приблизительно 3x EC<sub>50</sub>. Затем планшеты инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 18 часов. Для каждого цикла анализа обработанные носителем клетки HEK-Blue hTLR9 обрабатывали серийными разведениями агониста для определения значений EC<sub>50</sub> для соответствующего цикла.

На 2-й день в супернатантах клеточных культур была обнаружена активность секретрируемой щелочной фосфатазы (SEAP). Вкратце, из каждой лунки отбирали по 30 мкл и переносили в 96-луночный планшет. Затем в каждую лунку добавляли по 200 мкл детектирующего реагента Quanti-Blue. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 60 мин и активность SEAP оценивали по показаниям оптической плотности спектрофотометра при 655 нм. В таблице А показана активность соединений, протестированных в клетках HEK-Blue hTLR9, против ODN 2006. Активность соединений против ODN 2006 представлена в виде значений IC<sub>50</sub>, которые были определены как

концентрации соединений, при которых процент ингибирования сигнала, индуцированного агонистом, равен 50%. Точные значения IC<sub>50</sub> рассчитывали на основе 8-точечных разведений для каждого соединения. Приблизительные значения IC<sub>50</sub> (~ или <) рассчитывали на основе 4-точечных разведений для каждого соединения.

Таблица А

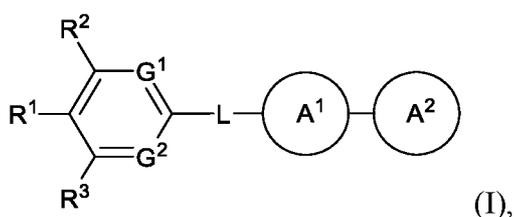
Пример No.	Соединение No.	IC <sub>50</sub> (мкМ) с Pam2CSK4	IC <sub>50</sub> (мкМ) с Pam3CSK4	IC <sub>50</sub> (мкМ) с ODN2006
1	1	45,8	21,8	ND
2	2	6,7	2,2	~0,5
3	3	2,3	1,7	ND
4	4	0,9	0,5	0,2
5	5	5,3	2,7	ND
6	6	5,1	3,3	ND
7	7	>100	>100	>33
8	8	17,7	12,9	ND
9	9	5,2	5,2	ND
10	10	1,6	0,9	~1
11	11	1,0	0,7	0,4
12	12	0,6	0,6	0,2
13	13	1,5	1,0	ND
14	14	18,2	18,7	ND
15	15	4,1	0,9	ND
16	18	22,2	20,3	ND
17	19	0,4	0,3	0,6
18	34	0,9	0,4	ND
19	35	13,8	8	ND
38	36	17,40	15,10	ND
37	37	6,20	4,80	ND
20	47	ND	ND	ND
21	82	8,4	3,5	ND
22	84	6,2	3,8	ND
23	92	59	39	ND
32	98	15,10	18,10	ND
24	115	1	0,6	ND
30	121	15,9	7,9	ND
25	127	0,5	0,5	0,1
26	128	0,7	0,8	ND
27	129	0,7	0,4	ND
28	130	1,3	0,8	ND
31	140	14,00	7,20	ND
33	141	50,40	40,10	ND
34	142	34,20	34,80	ND
35	143	17,00	12,30	ND
36	144	9,30	5,30	ND
39	145	6,00	4,60	ND
40	146	14,10	10,10	ND
41	147	4,70	1,60	ND
42	148	4,99	1,88	ND
43	149	4,34	1,74	ND
44	150	7,50	3,10	ND
45	151	16,90	7,00	ND
46	152	14,20	5,70	ND

47	153	4,80	1,30	ND
48	154	4,30	1,30	ND
49	155	15,69	9,62	ND
50	156	3,70	3,20	ND
51	157	3,00	2,20	ND
52	158	5,90	2,25	ND
53	159	9,29	4,39	ND
54	160	38,39	26,49	ND
56	162	11,50	4,30	ND
57	163	0,60	0,40	0,26
58	164	1,10	0,50	0,26
59	165	1,10	0,90	0,41
60	166	2,80	1,00	0,14, 0,18
61	167	1,50	0,60	0,50
62	168	15,80	9,60	ND
63	169	2,50	1,30	ND
64	170	17,71	5,36	ND
65	171	2,52	1,03	ND
66	172	1,00	0,50	ND
67	173	0,90	0,50	ND
68	174	1,50	0,60	ND
69	175	1,20	0,30	ND
70	176	2,00	0,60	ND
71	177	1,60	0,60	ND
72	178	1,20	0,43	ND
73	179	0,80	0,20	ND

ND = не определено

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

$R^1$  представляет собой  $R^{1A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{2A}$ , или  $R^1$  представляет собой  $R^{2A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{1A}$ ,

где  $R^{1A}$  представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1A1}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1A1}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{1A1}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1A1}\text{R}^{1A2}$  или  $-\text{OR}^{1A3}$ ,

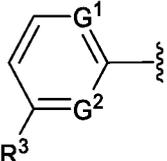
где каждый из  $R^{1A1}$  и  $R^{1A2}$  независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил или  $-\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , где каждое из  $m$  и  $n$  независимо равно 1 или 2, и

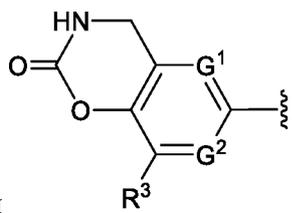
$R^{1A3}$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

$R^{2A}$  представляет собой  $-\text{CHO}$  или  $-\text{CH}=\text{NR}^{2A1}$ ,

где  $R^{2A1}$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил,  $-\text{NR}^{2A1A}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2A1B}$ ,  $-\text{NR}^{2A1A}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2A1B}$ ,  $-\text{NR}^{2A1A}\text{R}^{2A1B}$ ,  $-\text{OR}^{2A1A}$  или  $-\text{NR}^{2A1A}\text{C}(\text{NR}^{2A1B})\text{NR}^{2A1C}\text{R}^{2A1D}$ , и

где каждый из  $R^{2A1A}$ ,  $R^{2A1B}$ ,  $R^{2A1C}$  и  $R^{2A1D}$  независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный амино; или

$R^{1A}$  и  $R^{2A}$ , взятые вместе с тем , к которому они присоединены,

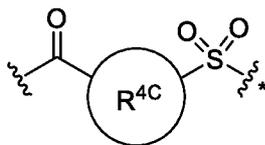


образуют необязательно замещенный

$R^3$  представляет собой галоген, водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси;

каждый из  $G^1$  и  $G^2$  независимо представляет собой CH или N;

L представляет собой связь,  $-C(O)NH-^*$ ,  $-NHC(O)-^*$ ,  $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-^*$ ,  $-C(O)-$ ,



$-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NH-^*$ ,  $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{2-3}-^*$ ,  $-C(O)N(CH_3)-^*$ ,  $(CH_2)OC(O)NH-^*$ ,  $-C(O)NHNH-^*$ ,  $-C(O)NHNHC(O)-^*$ ,  $-CH(R^{4E})NHC(O)O-^*$  или  $-C(O)NHO-^*$ ,

где каждый из  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4D}$  и  $R^{4E}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил,

$R^{4C}$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил, и

\* представляет точку присоединения к  $A^1$ ; и

каждый из  $A^1$  и  $A^2$  независимо представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

при условии, что

когда  $R^1$  представляет собой  $-OH$ ,  $R^3$  представляет собой фтор, L представляет собой связь, и  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, тогда  $A^2$  не является необязательно замещенным фенилом, необязательно замещенным пиридином, необязательно замещенным пиразином или 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-илом;

когда  $R^1$  представляет собой  $-CHO$ ,  $R^2$  представляет собой  $-OH$ ,  $R^3$  представляет собой водород, и L представляет собой  $-C(O)$ , тогда  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный индолил;

когда L представляет собой  $-C(O)NH-^*$ , тогда  $A^1$  не является необязательно замещенным фенилом, необязательно замещенным пиридином или пиримидином;

когда  $R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $-CHO$  или метокси, тогда L не является связью; и

соединение формулы (I) не является 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонамидом, 5-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, 5-(3-(1 $\lambda^4$ ,2 $\lambda^2$ ,4-триазол-1-ил)азетидин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, трет-бутил (3-(1-(3-формил-4-гидроксибензоил)пиперидин-4-ил)бензил)карбаматом, 5-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, 2-(5-(((4-формил-3-гидроксибензил)окси)карбонил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислотой, 4-формил-3-гидроксибензил (6-(бензо[d]оксазол-2-ил)нафталин-2-ил)карбаматом, метиловым эфиром 5-[2-(3,4-диэтоксифенил)-4-тиазолил]-3-формил-2-гидроксибензойной кислоты или солью любого из вышеперечисленных.

2. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет собой -ОН.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>2</sup> представляет собой -СНО.

4. Соединение по одному из пп. 1-3, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>3</sup> представляет собой галоген.

5. Соединение по одному из пп. 1-3, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>3</sup> представляет собой фтор.

6. Соединение по одному из пп. 1-3, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>3</sup> представляет собой водород.

7. Соединение по одному из пп. 1-3, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>3</sup> представляет собой метил.

8. Соединение по одному из пп. 1-3, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>3</sup> представляет собой метокси.

9. Соединение по одному из пп. 1-8, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где оба G<sup>1</sup> и G<sup>2</sup> представляют собой СН.

10. Соединение по одному из пп. 1-8, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G<sup>1</sup> представляет собой СН и G<sup>2</sup> представляет собой N.

11. Соединение по одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L представляет собой связь.

12. Соединение по одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L представляет собой -C(O)NH-\*

13. Соединение по одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L представляет собой -NHC(O)-\*.

14. Соединение по одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L представляет собой -C(O)-.

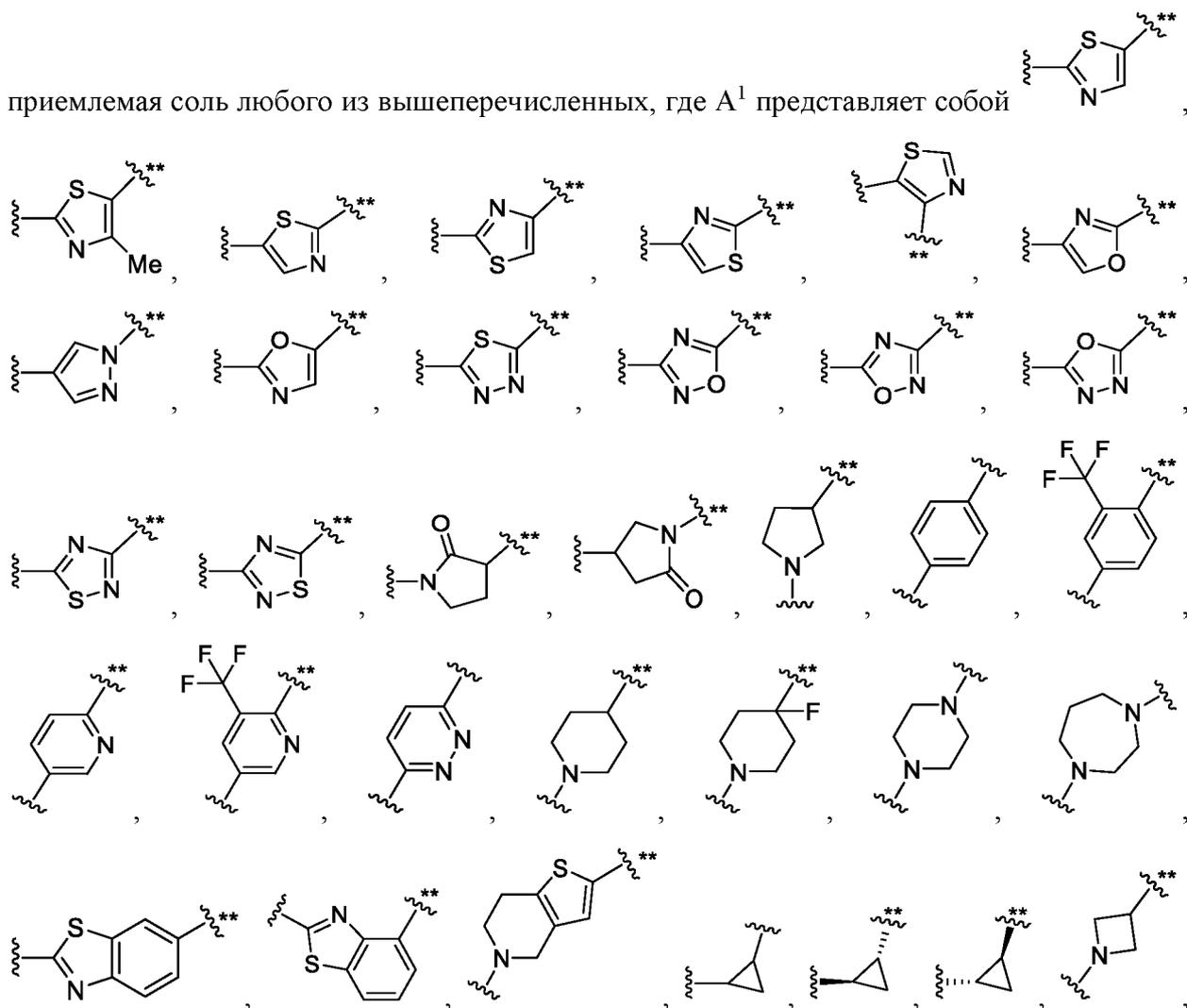
15. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где A<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный арил.

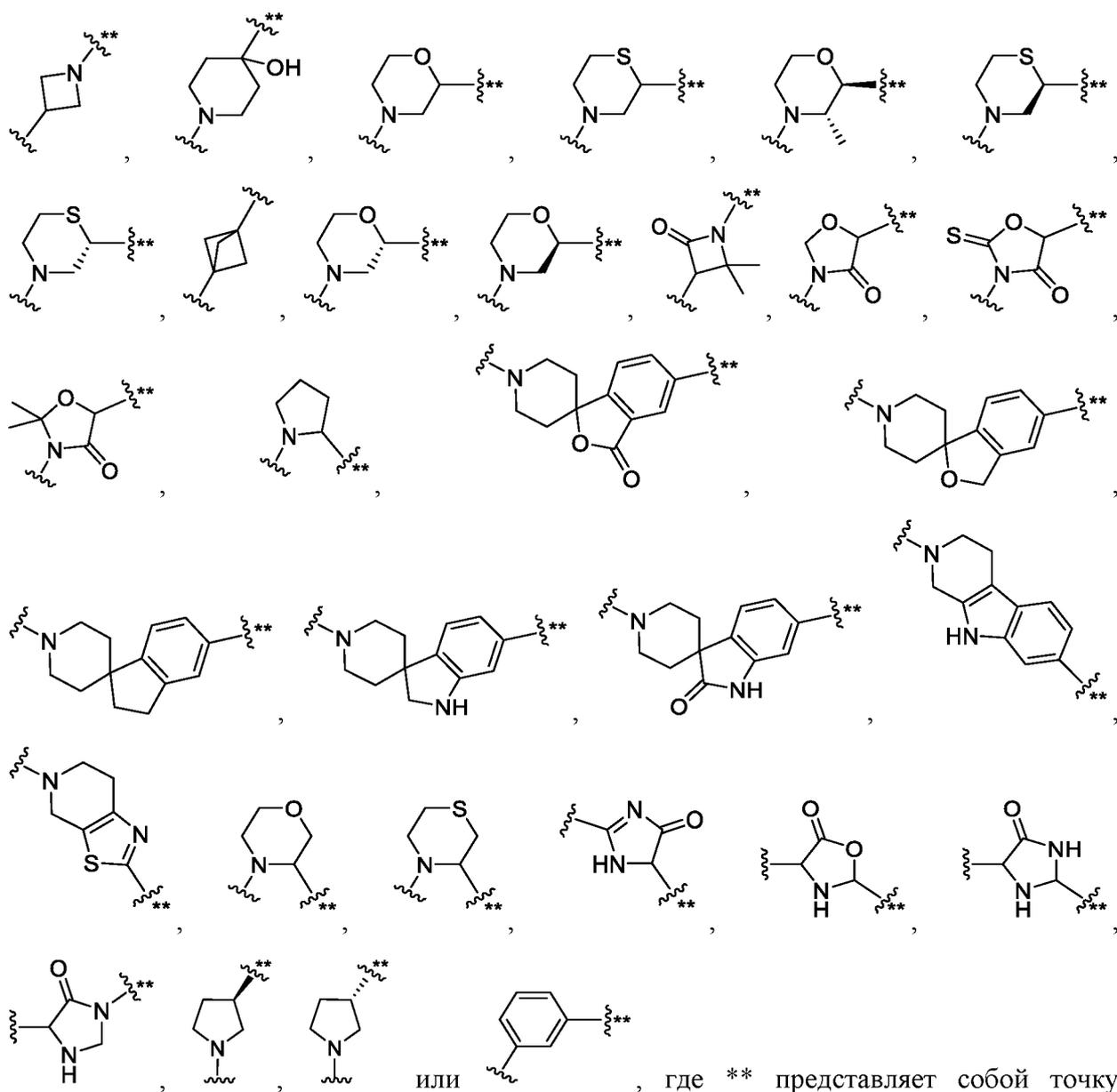
16. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где A<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

17. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где A<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

18. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где A<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный гетероцикл.

19. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где A<sup>1</sup> представляет собой





20. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где A<sup>1</sup> представляет собой триадиазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, фенил, пиридилил, пиридазинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых является необязательно замещенным.

21. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где A<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный тиазолил.

22. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где A<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный триадиазолил.

23. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный пиразолил.

24. Соединение по одному из пп. 1-14, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный пиперидинил.

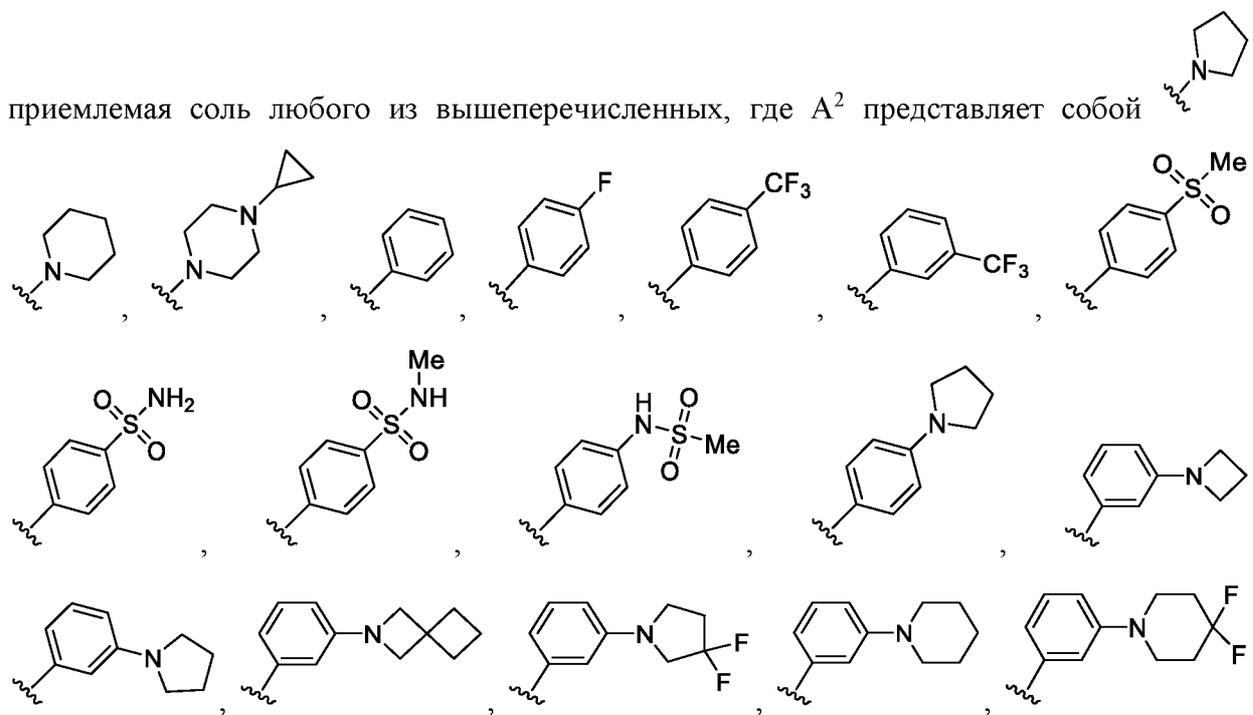
25. Соединение по одному из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный арил.

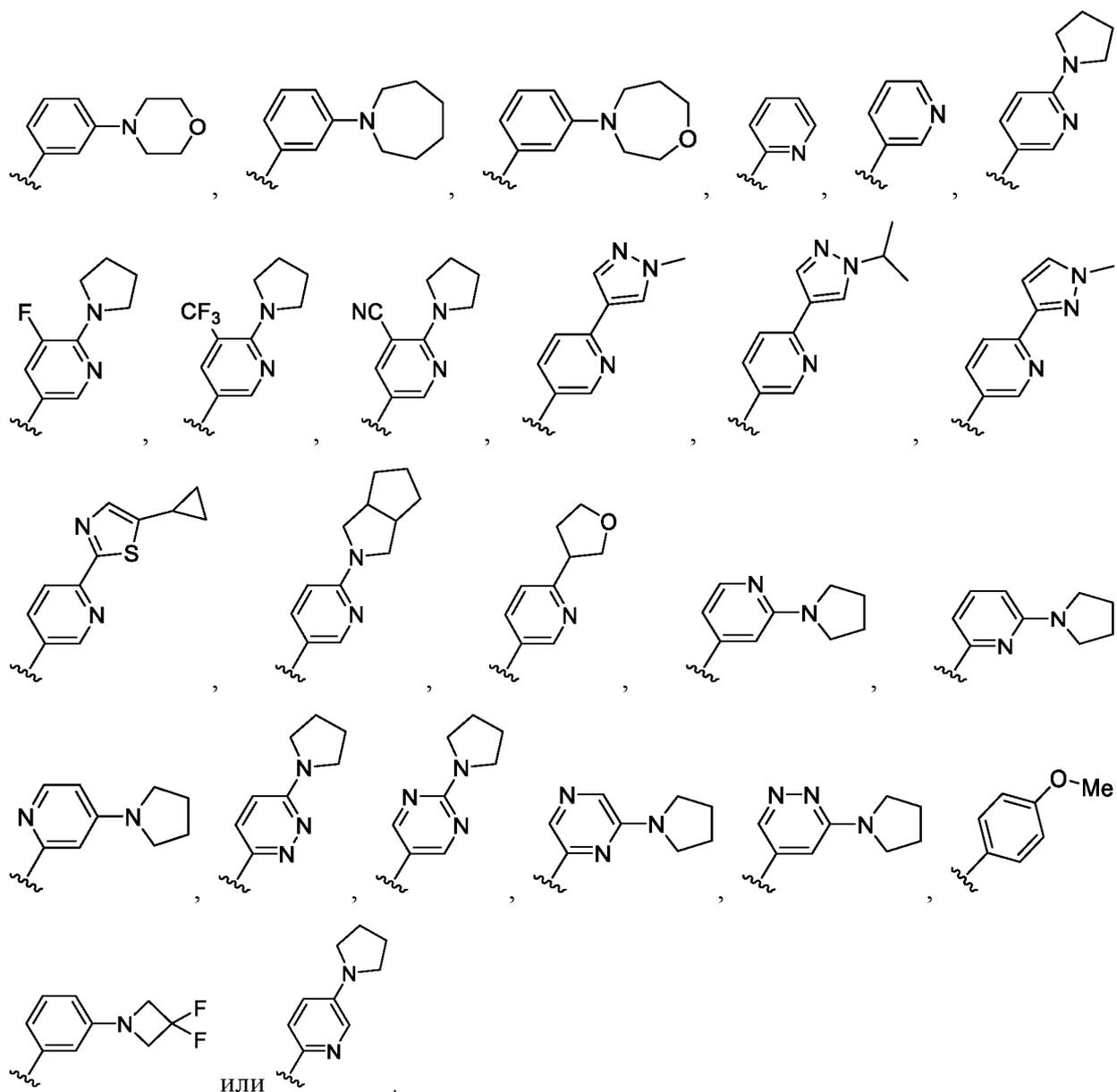
26. Соединение по одному из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

27. Соединение по одному из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

28. Соединение по одному из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл.

29. Соединение по одному из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^2$  представляет собой





30. Соединение по одному из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^2$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, фенил, пиридинил, пиридазинил, пириимидинил или пиразинил, каждый из которых является необязательно замещенным.

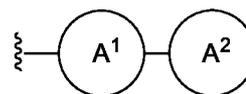
31. Соединение по одному из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный фенил.

32. Соединение по одному из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный пиперидинил.

33. Соединение по одному из пп. 1-24, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  $A^2$  представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

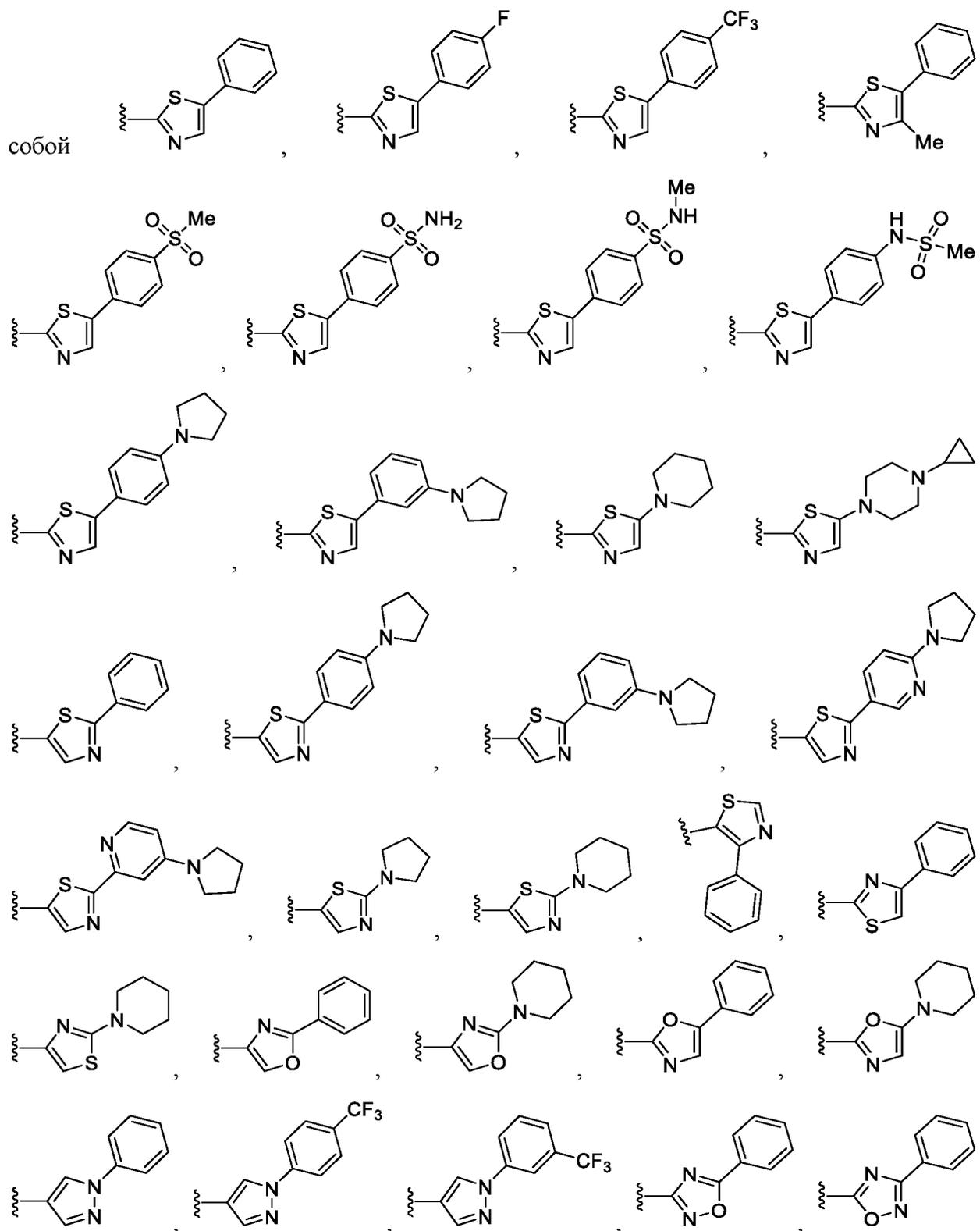
34. Соединение по одному из пп. 1-33, или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где

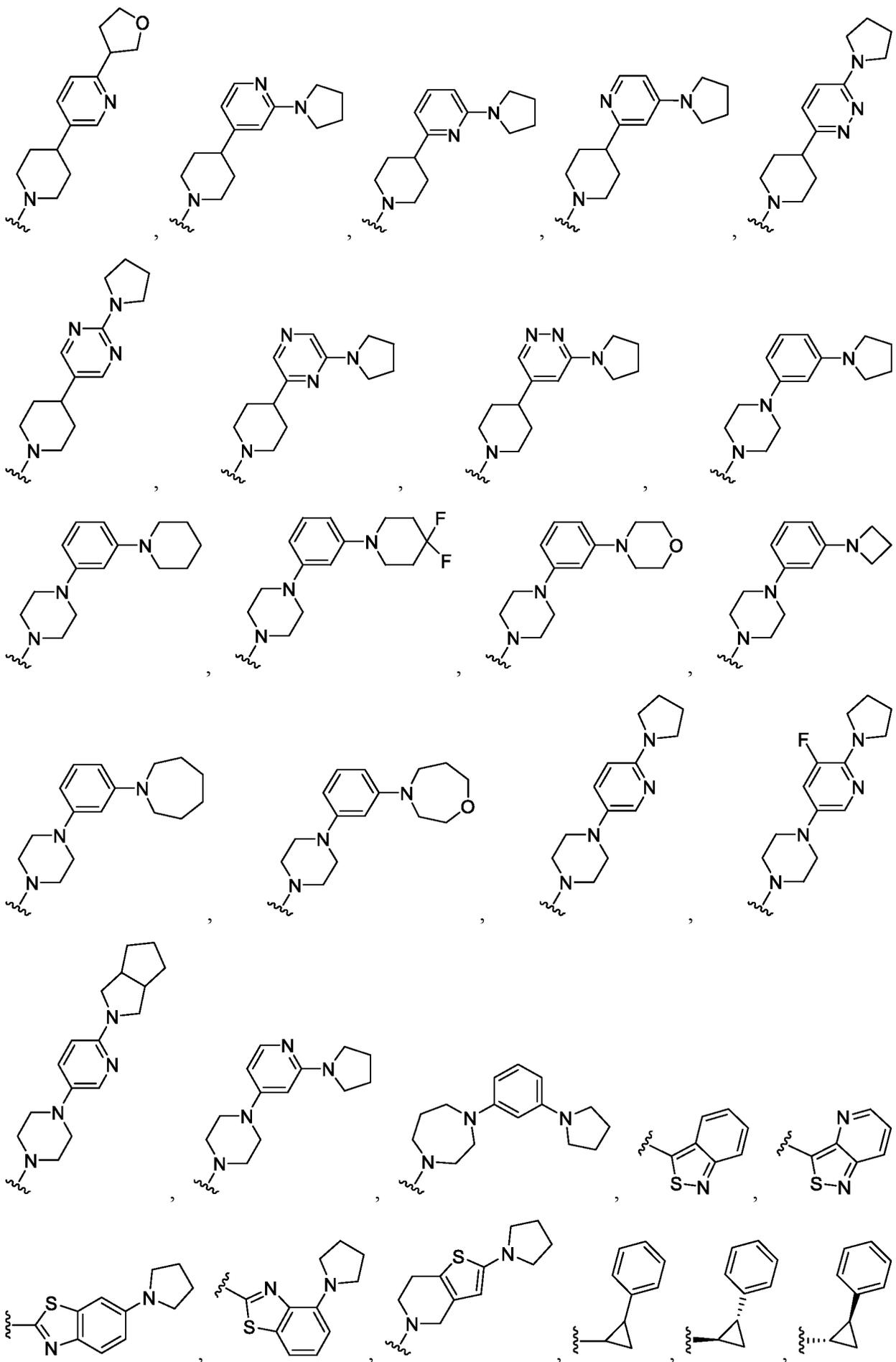


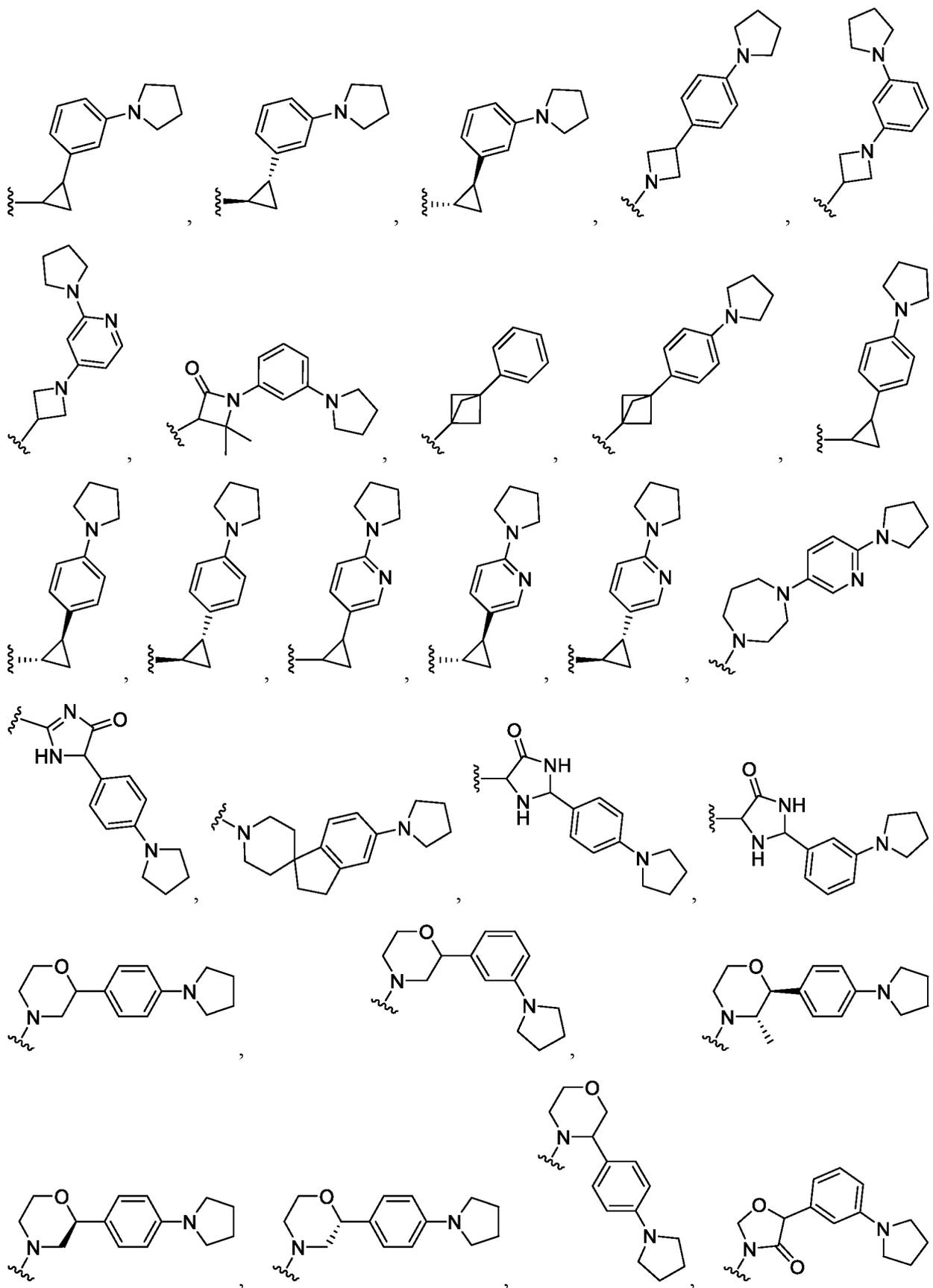
представляет

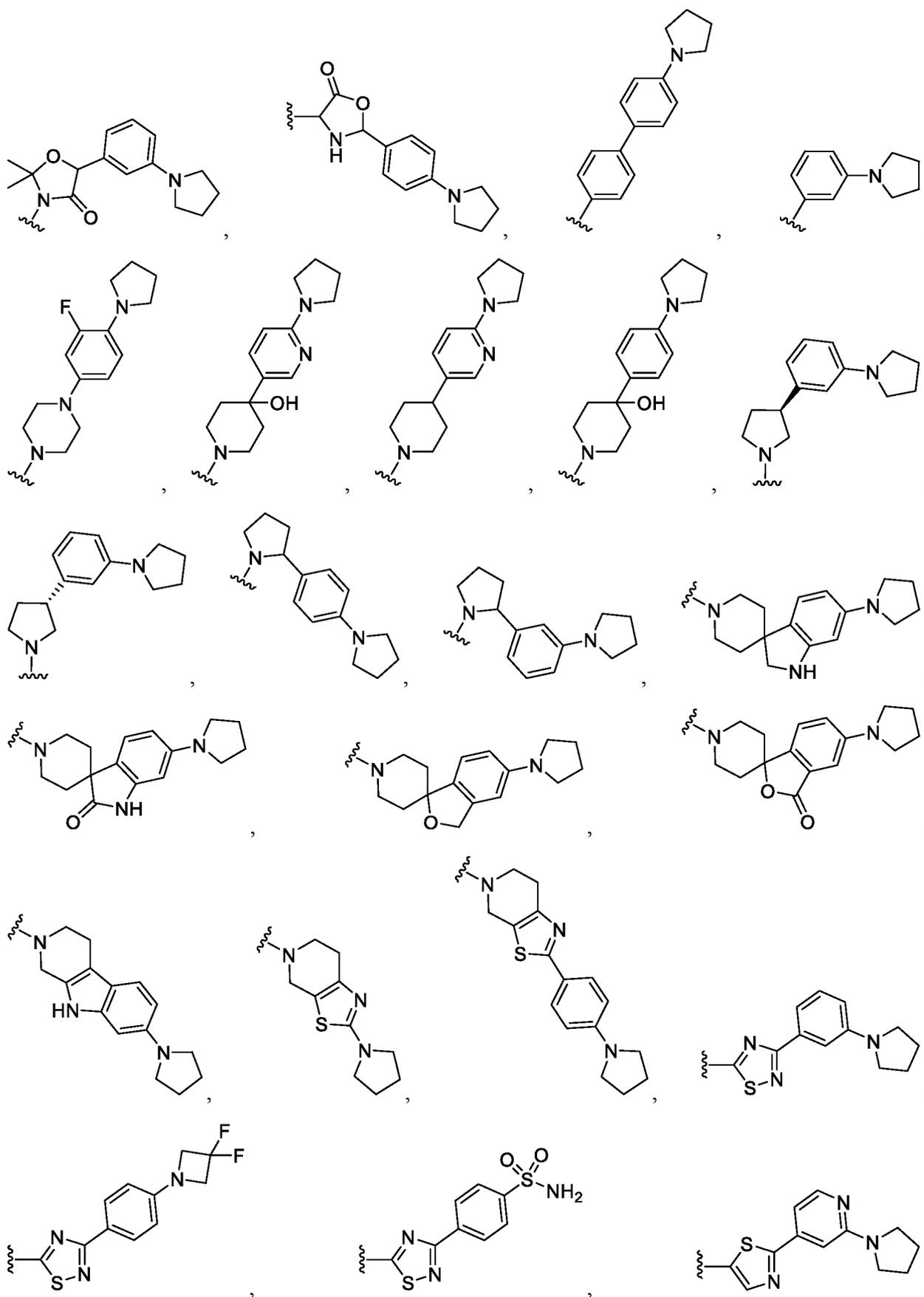
собой

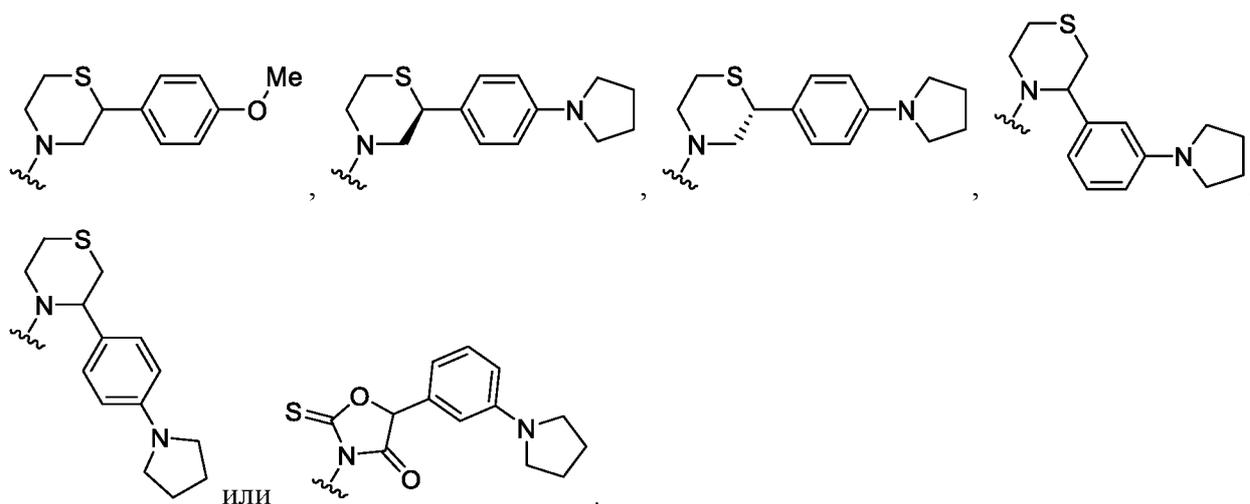




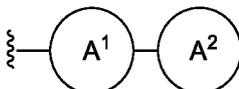


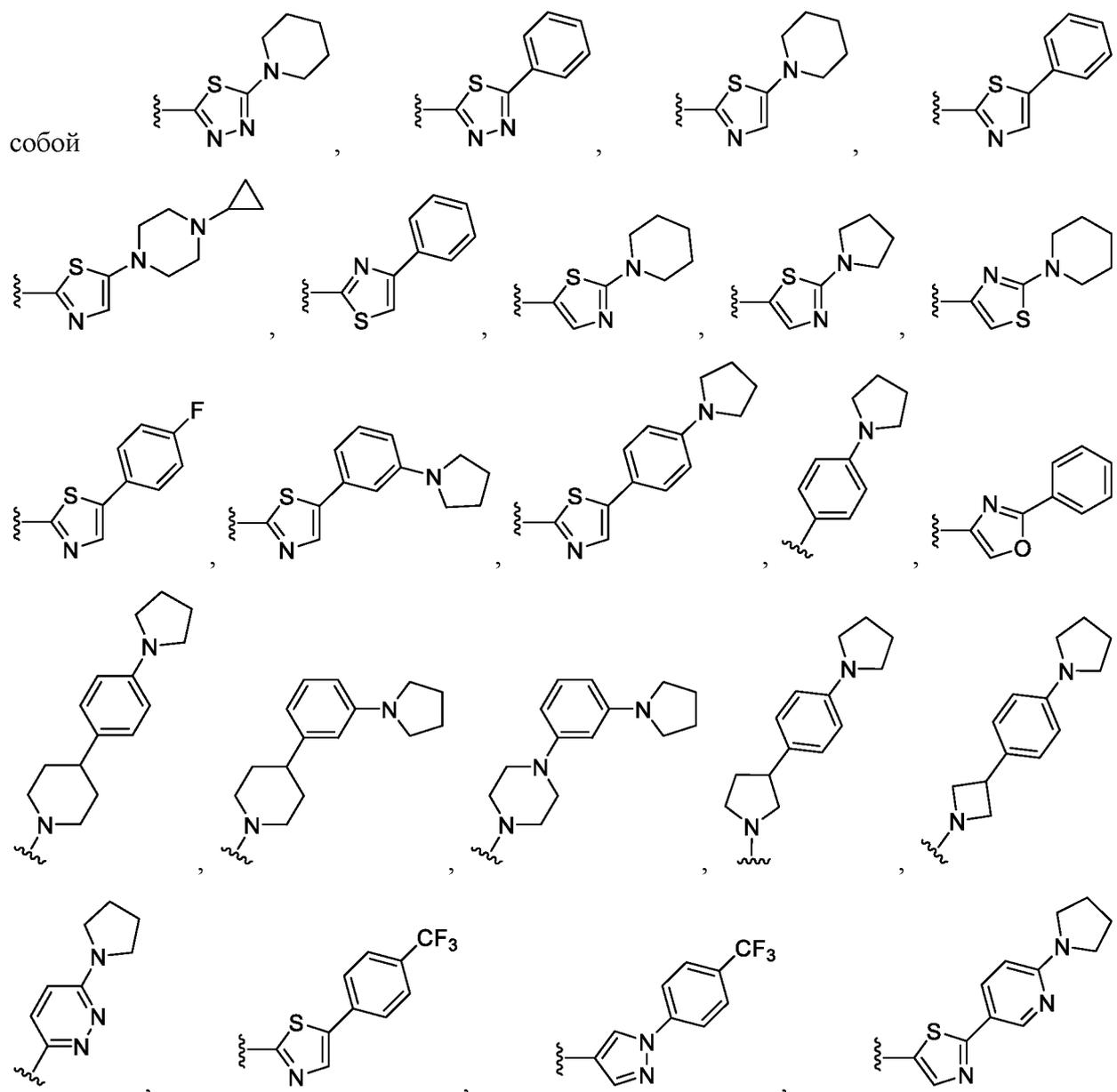


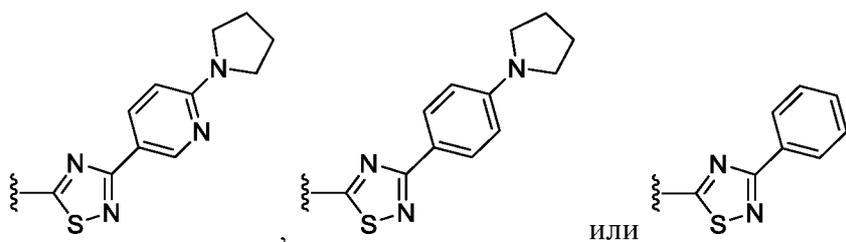


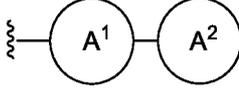


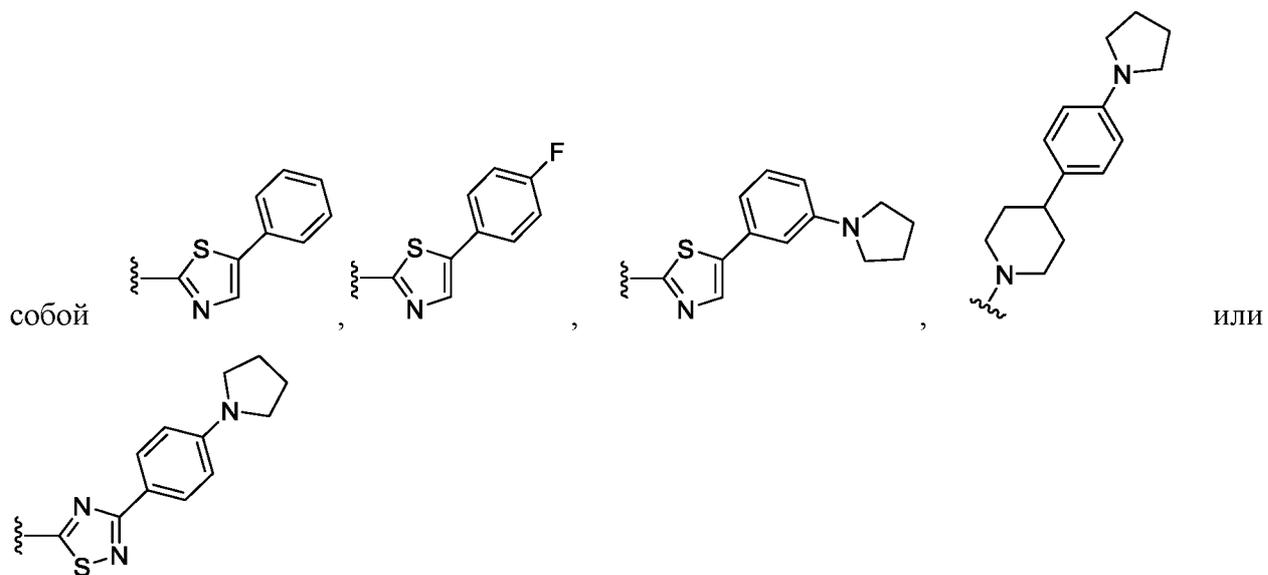
35. Соединение по одному из пп. 1-33, или его таутомер, или фармацевтически

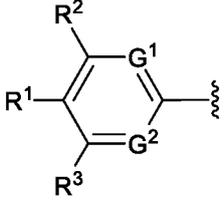
приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  представляет собой

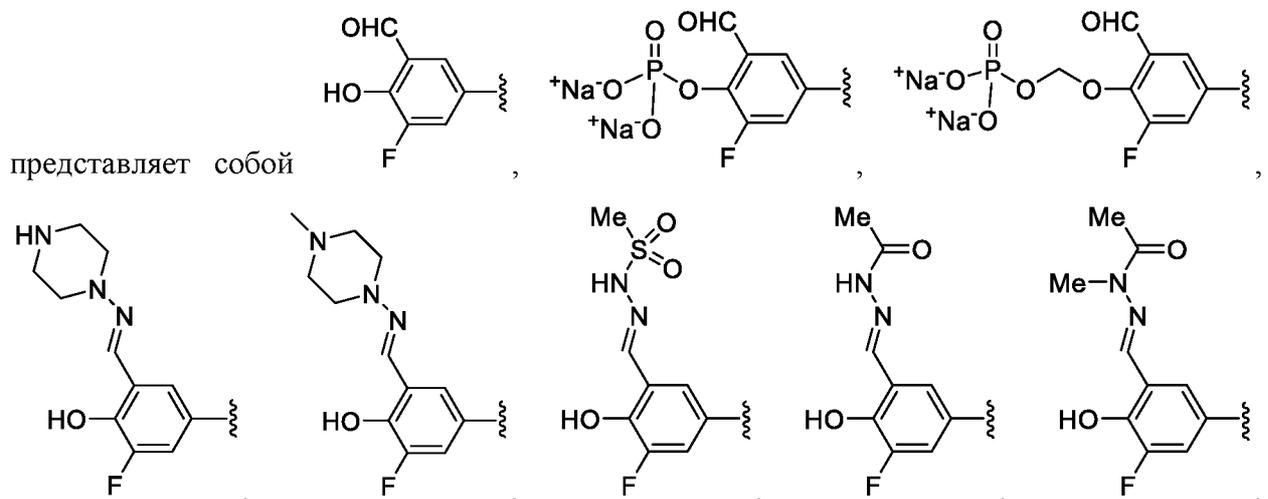


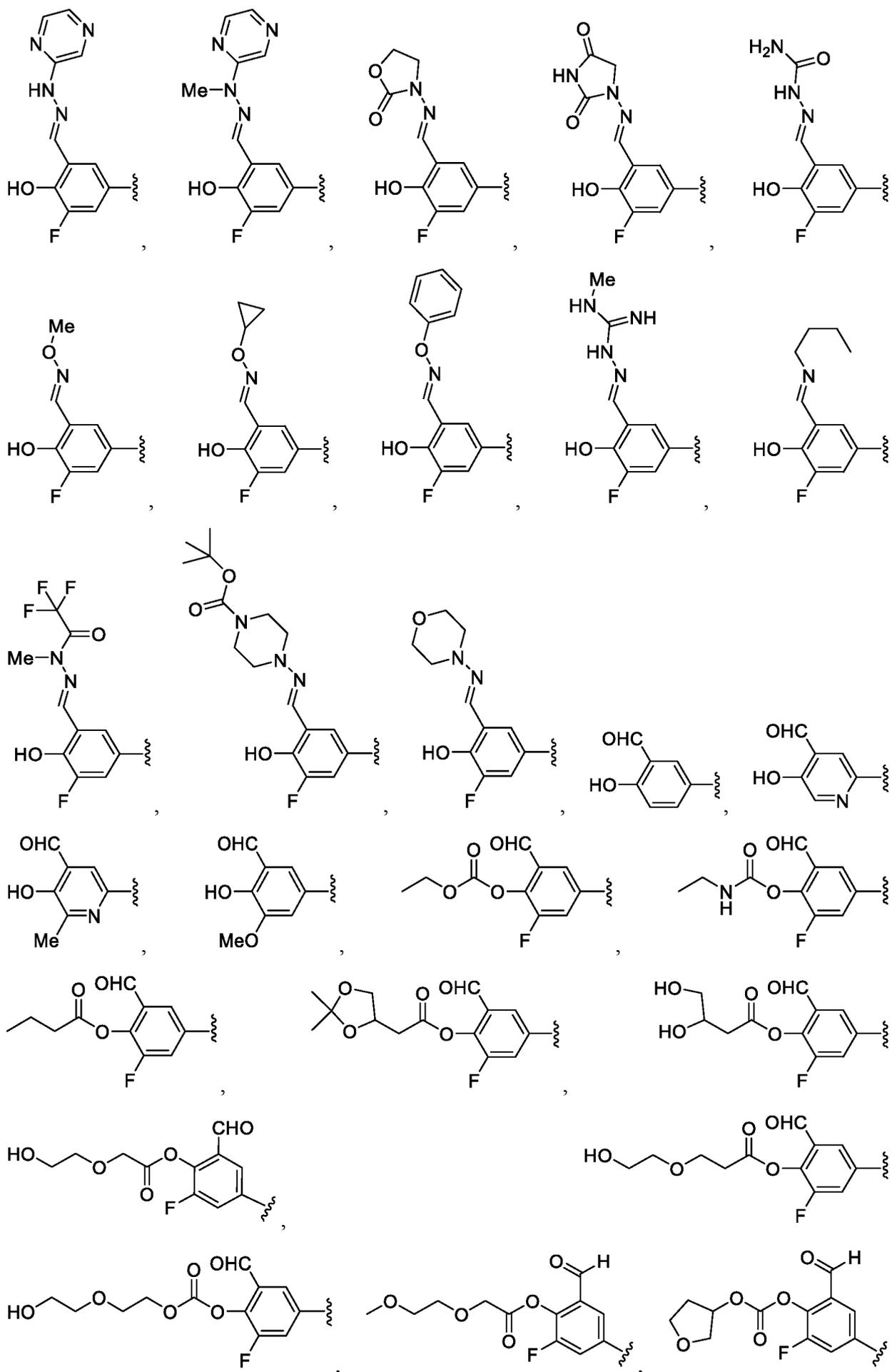


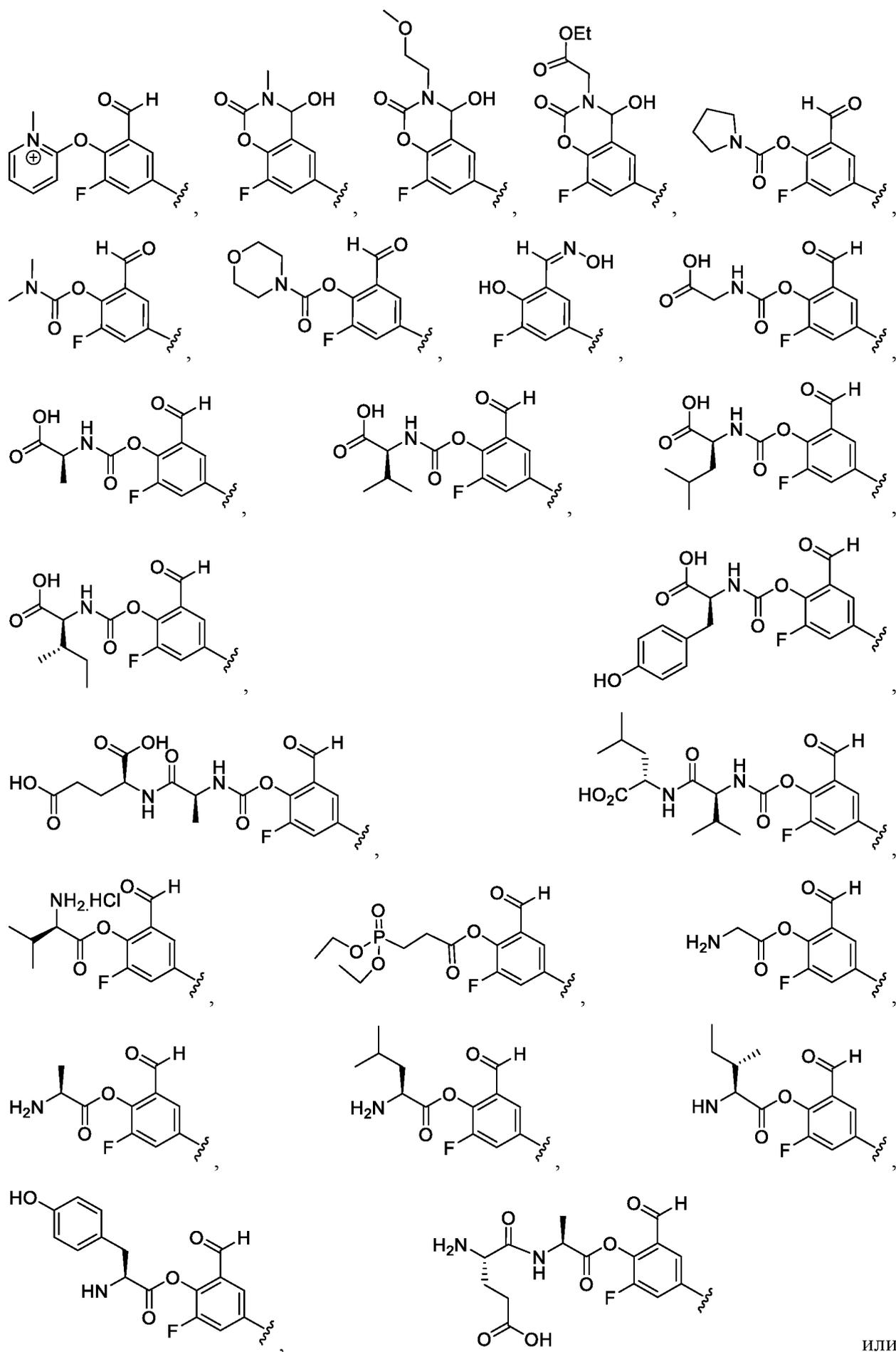
36. Соединение по одному из пп. 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  представляет собой

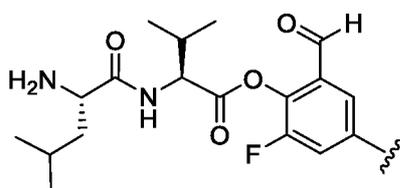


37. Соединение по одному из пп. 1-36, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где часть соединения  представляет собой

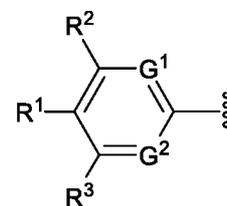




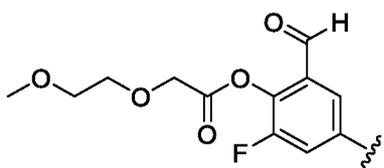
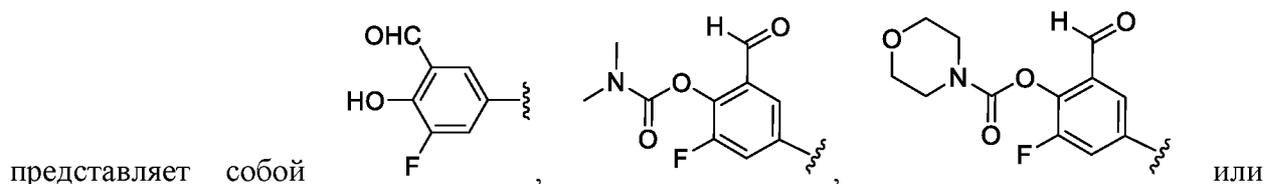




38. Соединение по одному из пп. 1-36, или его таутомер, или фармацевтически

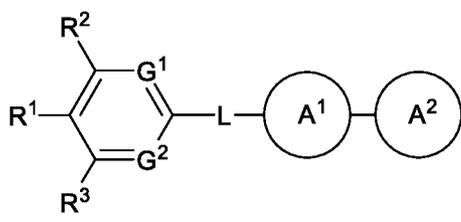


приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где часть соединения



39. Соединение из таблицы 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

40. Соединение формулы (I-1):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

$R^1$  представляет собой  $R^{1A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{2A}$ , или  $R^1$  представляет собой  $R^{2A}$  и  $R^2$  представляет собой  $R^{1A}$ ,

где  $R^{1A}$  представляет собой  $-OH$ ,  $-OPO_3H_2$ ,  $-OCH_2OPO_3H_2$ ,  $-OC(O)R^{1A1}$ ,  $-OC(O)OR^{1A1}$ ,  $-OC(O)NHR^{1A1}$  или  $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ ,

где каждый из  $R^{1A1}$  и  $R^{1A2}$  независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный

гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил или  $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$ ,

где каждое из  $m$  и  $n$  независимо равно 1 или 2, и

$R^{2A}$  представляет собой  $-CHO$  или  $-CH=NR^{2A1}$ ,

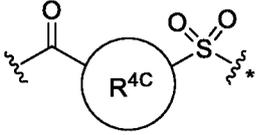
где  $R^{2A1}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил,  $-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$ ,  $-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$ ,  $-NR^{2A1A}R^{2A1B}$ ,  $-OR^{2A1A}$  или  $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$ , и

где каждый из  $R^{2A1A}$ ,  $R^{2A1B}$ ,  $R^{2A1C}$  и  $R^{2A1D}$  независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, или необязательно замещенный гетероарил;

$R^3$  представляет собой галоген, водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси;

каждый из  $G^1$  и  $G^2$  независимо представляет собой  $CH$  или  $N$ ;

$L$  представляет собой связь,  $-C(O)NH-*$ ,  $-NHC(O)-*$ ,  $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*$ ,  $-C(O)-$ ,

$-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NH-*$  или ,

где каждый из  $R^{4A}$  и  $R^{4B}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил,

$R^{4C}$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл, и

\* представляет точку присоединения к  $A^1$ ; и

каждый из  $A^1$  и  $A^2$  независимо представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

при условии, что

когда  $R^1$  представляет собой  $-OH$ ,  $R^3$  представляет собой фтор,  $L$  представляет собой связь, и  $A^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, тогда  $A^2$  не является необязательно замещенным фенилом, необязательно замещенным пиридином, необязательно замещенным пиразином или 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-илом;

когда  $L$  представляет собой  $-C(O)NH-*$ , тогда  $A^1$  не является необязательно замещенным фенилом, необязательно замещенным пиридином или пиримидином;

когда  $R^3$  представляет собой водород, метил, изобутил или метокси, тогда  $L$  не

является связью; и

соединение формулы (I-1) не является 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонамидом, 5-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, 5-(3-(1 $\lambda^4$ ,2 $\lambda^2$ ,4-триазол-1-ил)азетидин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом, трет-бутил (3-(1-(3-формил-4-гидроксибензоил)пиперидин-4-ил)бензил)карбаматом, или 5-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-карбонил)-2-гидрокси-3-метилбензальдегидом или солью любого из вышеперечисленных.

41. Соединение по п. 40, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-139 таблицы 1.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-41, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, необязательно дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент.

43. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с TLR2 или гетеродимеризацией TLR2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-41, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных компонентов или фармацевтической композиции по п. 42.

44. Способ по п. 43, причем заболевание или состояние выбрано из группы, включающей: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), болезнь Паркинсона с деменцией, множественную системную атрофию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), болезнь Ниманна-Пика типа С, синдром Гийена-Барре (GBS), пищевод Барретта, воспалительные заболевания, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронические пептические язвы, синдром раздраженного кишечника, туберкулез, ревматоидный артрит, остеоартрит, хронический синусит, гепатит, гепатит В, гепатит С, подагру, волчанку, плеврит, экзему, гастрит, псориаз, псориазический артрит, васкулит, ларингит, аллергические реакции, рассеянный склероз, болезнь Крона, черепно-мозговую травму, CIDP (хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию), инсульт, ишемическую болезнь сердца, атопический дерматит, угревую болезнь, розацеа, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, раны роговицы, поражение роговицы, HSV роговицы, болезнь Штаргардта (ювенильная дегенерация желтого пятна), возрастную

дегенерацию желтого пятна, сепсис, диабетические раны, вирус простого герпеса и противогрибковые, антибактериальные, противовирусные и противоопухолевые заболевания или состояния.

45. Соединение по любому из пп. 1-41, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или фармацевтическая композиция по п. 40 для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 или TLR2.

46. Соединение по п. 45, причем заболевание или состояние выбрано из группы, включающей: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), болезнь Паркинсона с деменцией, множественную системную атрофию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), болезнь Нимана-Пика типа С, синдром Гийена-Барре (GBS), пищевод Барретта, воспалительные заболевания, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронические пептические язвы, синдром раздраженного кишечника, туберкулез, ревматоидный артрит, остеоартрит, хронический синусит, гепатит, гепатит В, гепатит С, подагру, волчанку, плеврит, экзему, гастрит, псориаз, псориатический артрит, васкулит, ларингит, аллергические реакции, рассеянный склероз, болезнь Крона, черепно-мозговую травму, СИДР (хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию), инсульт, ишемическую болезнь сердца, атопический дерматит, угревую болезнь, розацеа, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, раны роговицы, поражения роговицы, HSV роговицы, болезнь Штаргардта (ювенильная дегенерация желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна, сепсис, диабетические раны, вирус простого герпеса и противогрибковые, антибактериальные, противовирусные и противоопухолевые заболевания или состояния.

47. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-41, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции по п. 42, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 или TLR2.

48. Применение по п. 47, причем заболевание или состояние выбрано из группы, включающей: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), болезнь Паркинсона с деменцией, множественную системную атрофию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), болезнь Ниманна-Пика типа С, синдром Гийена-Барре (GBS), пищевод Барретта, воспалительные заболевания, астму,

хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронические пептические язвы, синдром раздраженного кишечника, туберкулез, ревматоидный артрит, остеоартрит, хронический синусит, гепатит, гепатит В, гепатит С, подагру, волчанку, плеврит, экзему, гастрит, псориаз, псориатический артрит, васкулит, ларингит, аллергические реакции, рассеянный склероз, болезнь Крона, черепно-мозговую травму, СИДР (хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию), инсульт, ишемическую болезнь сердца, атопический дерматит, угревую болезнь, розацеа, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, раны роговицы, заболевания роговицы, HSV роговицы, болезнь Штаргардта (ювенильная дегенерация желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна, сепсис, диабетические раны, вирус простого герпеса и противогрибковые, антибактериальные, противовирусные и противоопухолевые заболевания или состояния.

49. Способ предотвращения гетеродимеризации TLR2 в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-41, или его таутомером, или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленных, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией по п. 42, причем приведение в контакт осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

50. Способ ингибирования активации TLR2 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-41, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией по п. 42, причем приведение в контакт осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

51. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-41, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных или фармацевтической композиции по п. 42.

52. Способ по п. 43, причем заболевание или состояние представляет собой заболевание центральной нервной системы (ЦНС) или заболевание периферической нервной системы.

53. Способ по п. 51 или п. 52, причем заболевание или состояние представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения

тканей, хроническую боль или псориаз.

54. Соединение по любому из пп. 1-41, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или фармацевтическая композиция по п. 42 для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9.

55. Соединение по п. 54, причем заболевание или состояние представляет собой заболевание центральной нервной системы (ЦНС) или заболевание периферической нервной системы.

56. Соединение по п. 54 или п. 55, причем заболевание или состояние представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения тканей, хроническую боль или псориаз.

57. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-41, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции по п. 42, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с ингибированием TLR9.

58. Применение по п. 57, причем заболевание или состояние представляет собой заболевание центральной нервной системы (ЦНС) или заболевание периферической нервной системы.

59. Применение по п. 57 или п. 58, причем заболевание или состояние представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения тканей, хроническую боль или псориаз.

60. Способ ингибирования TLR9 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-41, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией по п. 42, причем приведение в контакт осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.