

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

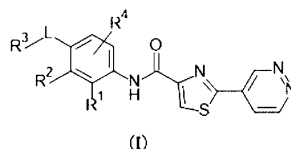
(11) **045970**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.24</p> <p>(21) Номер заявки
202291514</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.12.24</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) **СОЕДИНЕНИЕ ПИРИДАЗИНИЛТИАЗОЛКАРБОКСАМИДА**

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 2019-233673</p> <p>(32) 2019.12.25</p> <p>(33) JP</p> <p>(43) 2022.07.27</p> <p>(86) PCT/JP2020/048337</p> <p>(87) WO 2021/132422 2021.07.01</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК.;
КОТОБУКИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., ЛТД. (JP)</p> <p>(72) Изобретатель:
Ватанабе Хидеюки, Секи Йохен,
Окуяма Кеитиро, Куросава Казуо,
Икеда Осаму, Томияма Хироси,
Иваи Йосинори, Накамура Акихико,
Миясака Козо (JP)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) US-A1-20050266510
WO-A1-2007123269
WO-A1-2008054702
JP-A-2009524677
JP-A-2014221840
WO-A1-2020006018</p> |
|---|--|

- (57) Изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



где значения радикалов раскрыты в формуле изобретения. Соединение формулы (I) обладает ингибирующим действием в отношении DGK ξ и применяется в качестве терапевтического средства для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может применяться в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции. Изобретение также относится к способу лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

B1**045970****045970****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединению пиридазинилтиазолкарбоксамиды, которое может применяться в форме фармацевтической композиции, например, в качестве ингибитора диацилглицеринкиназы ξ (DGK ξ), и предполагается, что это соединение может применяться в качестве активного ингредиента, например, фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

Уровень техники

Противораковая иммунотерапия применяется в качестве четвертого основного метода лечения рака, следующего за традиционным хирургическим вмешательством, лучевой терапией и противораковой медикаментозной терапией (химиотерапией и терапией с использованием лекарственных средств, нацеленных на молекулы-мишени). Такие лекарственные средства представляют собой антитело против антигена цитотоксического Т-лимфоцита 4 (CTLA-4) (ипилимумаб) и антитело против PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб), и их применение проложило путь для использования противораковой иммунотерапии. CTLA-4 и PD-1 называют молекулами контрольных точек иммунного ответа, и они функционируют в качестве "молекул, ингибирующих контрольные точки иммунного ответа". В настоящее время доказано, что применение в клинической практике антитела против PD-1 является эффективным при лечении многих типов рака, в том числе меланомы и немелкоклеточного рака легкого, и применение антитела против PD-1 становится все более широким. На протяжении последних лет во всем мире активизируются исследования по созданию антител, нацеленных на молекулы контрольных точек иммунного ответа, не являющихся CTLA-4 и PD-1.

DGK представляет собой фермент, который превращает диацилглицерин (DAG) в фосфатидную кислоту (PA) в результате реакции фосфорилирования. У млекопитающих DGK имеет десять изоформ, которые подразделяют в целом на пять типов в соответствии с их структурными характеристиками. Этими пятью типами изоформ являются тип I (α , β , γ), тип II (δ , η , κ), тип III (ϵ), тип IV (ξ , ι) и тип V (θ). Все эти изоформы имеют каталитический домен в С-концевой части, который является для всех них высокоомологичным, и С1 домен в молекуле, который имеет гомологичность с протеинкиназой С (PKC). Считается, что С1 домен представляет собой домен, с которым связывается форболовый эфир/DAG (Int. J. Mol. Sci. 2013, 14:6649-6673).

В Т-клетках фосфолипаза $C\gamma 1$ (PLC $\gamma 1$), активированная в результате антигенной стимуляции, продуцирует DAG и инозиттрифосфат (IP3) из фосфатидилинозитола 4,5-бис-фосфата (PIP2). Продуцированный DAG активирует множество нисходящих сигналов, включающих каскад реакций RAS, NF- κ B и AKT, что приводит к активации Т-клеток. С другой стороны, IP3 активирует ядерный фактор сигналов активированных Т-клеток (NFAT) через выведение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула и принимает участие не только в активации Т-клеток, но также и в индукции анергии. Анергия Т-клеток представляет собой не полностью активированное состояние, вызванное подавлением коактивации (CD28 сигнал) или ингибированием коактивации в процессе распознавания антигена, и при этом состоянии не продуцируется ответ даже в результате повторной стимуляции.

DGK α и DGK ξ являются двумя основными изоформами в Т-клетках, и каждая из этих изоформ корректирует интенсивность нисходящего DAG сигнала антигенной стимуляции для предотвращения избыточной активации Т-клеток. Кроме того, DGK α и DGK ξ способствуют состоянию анергии Т-клеток и играют важную роль в возникновении иммунологической толерантности Т-клеток (J. Cell Sci. 2013, 126:2176-2186., Crit. Rev. Immunol. 2013, 33:97-118, Immunol. Rev. 2008, 224:249-264).

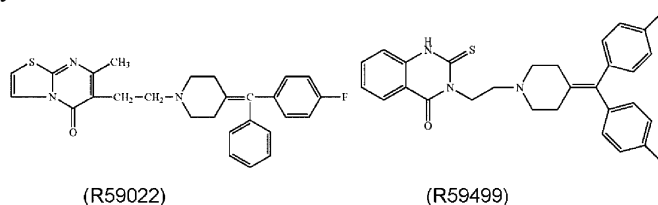
Кроме того, сообщалось, что вызванная DGK ξ недостаточная активация Т-клеток продуцирует резистентность к ингибирующим сигналам PD-1 и резистентность к трансформирующему фактору роста (TGF) β и PD-1 независимым иммунодепрессивным фактором, таким как аденозин и PGE2 (Cancer Res. 2017, 77:5676-5686., Front. Cell Dev. Biol. 2016, 4:108.). Сообщалось, что Т-клетки, имеющие сверхэкспрессированные молекулы PD-1, являются чрезвычайно истощенными и что в этом состоянии антитело против PD-1 не оказывает никакого воздействия. Считается, что иммунодепрессивные факторы, такие как TGF β , являются одним из механизмов резистентности, возникающей при терапии с использованием антител против PD-1 (Cancer Treatment Reviews, 2017, 52:71-81). Сообщалось, что в NK клетках DGK ξ отрицательно контролирует активацию NK клеток путем стимуляции активации рецептора и что у DGK ξ нокаутных мышей подавляется рост опухоли с дефицитом главного комплекса гистосовместимости (MHC) первого типа (J. Immunol. 2016, 197:934-941).

Поэтому предполагается, что ингибирование DGK ξ позволит достигать противоопухолевого эффекта в результате активации клеток иммунной системы, в частности активации Т-клеток. Кроме того, сообщалось, что частота объективного ответа при терапии с использованием антитела против PD-1 изменяется в зависимости от типа рака, но обычно составляет приблизительно 30% (Front. Immunol. 2016, 7:550), и также ожидается, что ингибитор DGK ξ может применяться в случае пациентов с резистентно-

стью к терапии с использованием антитела против PD-1.

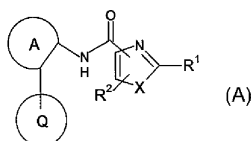
В патентном документе 1 раскрыто, что R59022 и R59499 обладают ингибирующим действием в отношении DGK, уменьшают энергию Т-клеток и повышающе регулируют иммунный ответ.

Химическая формула 1:



В патентном документе 2 раскрыто, что соединение с приведенной ниже формулой обладает ингибирующим действием в отношении рецептора trkA, и оно может применяться для лечения или предотвращения учащенного мочеиспускания и позывов к мочеиспусканию, связанных с гиперактивным мочевым пузырем и другими подобными заболеваниями.

Химическая формула 2:

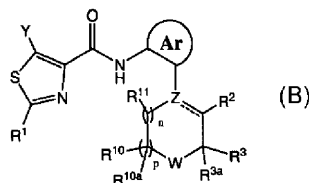


(значения символов в приведенной формуле см. в указанной публикации).

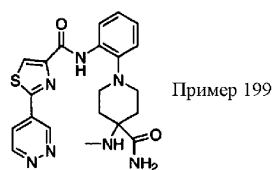
Однако в патентном документе 2 конкретно не раскрывается применение при лечении рака и не раскрывается соединение по настоящему изобретению, которое в качестве неотъемлемого составляющего отличительного признака включает фенильную группу и присутствие последовательности из четырех смежных заместителей.

В патентном документе 3 раскрыто, что соединение с приведенной ниже формулой может применяться для лечения или предотвращения пролиферативных нарушений и других подобных нарушений в качестве ингибитора протеинкиназы в отношении циклинзависимой киназы (CDK) и других подобных киназ. В патентном документе 3 также раскрыто соединение из примера 199 (далее называемое соединением С).

Химическая формула 3-1:



Химическая формула 3-2:



(значения символов в приведенной формуле см. в указанной публикации).

Однако в патентном документе 3 конкретно не раскрывается DGK и не раскрывается соединение по настоящему изобретению, которое в качестве неотъемлемого составляющего отличительного признака включает фенильную группу и присутствие последовательности из четырех смежных заместителей.

Материалы, использованные при экспертизе заявки

Патентные документы.

Патентный документ 1: U.S. Patent No. 7381401.

Патентный документ 2: International Publication No. WO 2007/123269.

Патентный документ 3: International Publication No. WO 2008/054702.

Сущность изобретения

Техническая задача

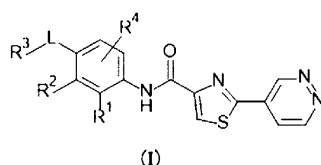
Предлагается соединение, которое может применяться в форме фармацевтической композиции, например в качестве ингибитора DGK ξ , и предполагается, что это соединение может применяться в качестве активного ингредиента, например, фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет рези-

стентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

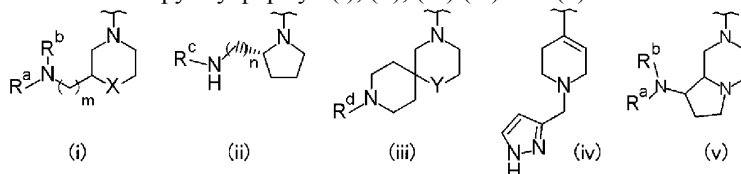
Решение технической задачи

Авторы настоящего изобретения провели широкие исследования соединения, которое может применяться в форме фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1. В результате авторами настоящего изобретения было обнаружено, что соединение пиридазинилтиазолкарбоксамид формулы (I) обладает высоким ингибирующим действием в отношении DGK ξ , что и позволило создать настоящее изобретение. Соединение пиридазинилтиазолкарбоксамид формулы (I) включает в качестве неотъемлемого составляющего отличительного признака фенильную группу и присутствие последовательности из четырех смежных заместителей, что обычно считают сложной для синтеза задачей.

То есть, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ:



где R^1 представляет собой группу формул (i), (ii), (iii) (iv) или (v):



R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-5} циклоалкил, $-O-(C_{1-6}$ алкил), метансульфонил, галоген- C_{1-6} алкил или галоген;

R^3 представляет собой:

i) фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из C_{1-6} алкила, циано и галогена,

ii) C_{3-8} циклоалкил,

iii) пиридил,

iv) пиразолил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы C_{1-6} алкила, или

v) пирролидинил;

R^4 представляет собой H или F;

L представляет собой химическую связь, CO, SO_2 , O или NH;

X представляет собой CH_2 , O или N-метил;

Y представляет собой CH_2 или O;

R^a представляет собой H или метил;

R^b представляет собой H, метил, этил или $-(CH_2)_2O-CH_3$;

R^c представляет собой H, метил или оксетанил;

R^d представляет собой H, метил, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2O-CH_3$ или оксетанил;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 1 или 2.

В случае, когда в настоящем изобретении символы, используемые в одной формуле, используют в другой химической формуле, одни и те же символы имеют одни и те же значения, если не указано иное.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, содержащей соединение формулы (I) или его соль, в частности к фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве ингибитора DGK ξ ; к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства фармацевтической композиции для лече-

ния рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб)/антитела против PD-L1; к применению фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб)/антитела против PD-L1; и к способу лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб)/антитела против PD-L1, который включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1. Под "субъектом" подразумевается человек или другое животное, нуждающиеся в предотвращении или лечении рака. В варианте осуществления под "субъектом" подразумевается человек, нуждающийся в предотвращении или лечении рака.

Полезные эффекты изобретения

Соединение формулы (I) или его соль обладают ингибирующим действием в отношении DGK ξ и может применяться в качестве терапевтического средства для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности, терапевтического средства для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

Описание вариантов осуществления

Далее, настоящее изобретение будет описано более подробно.

В настоящем изобретении следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное. Предполагается, что следующие определения приводятся для пояснения определяемых терминов, а не для ограничения значения этих терминов. В случае если для используемого в изобретении термина не приводится конкретное определение, то такой термин используют в значении, которое является общепринятым для специалистов в данной области.

В настоящем изобретении "C₁₋₆алкил" представляет собой линейный или разветвленный алкил, имеющий от 1 до 6 углеродных атомов (далее сокращенно обозначаемых как C₁₋₆). Его примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил и н-гексил. В варианте осуществления "C₁₋₆алкил" представляет собой C₁₋₃алкил. В варианте осуществления "C₁₋₆алкил" представляет собой метил или этил. В варианте осуществления "C₁₋₆алкил" представляет собой метил. В варианте осуществления "C₁₋₆алкил" представляет собой этил.

"Галоген-C₁₋₆алкил" представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный с помощью одного или более галогенов. В варианте осуществления "галоген-C₁₋₆алкил" представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный с помощью от одного до пяти галогенов. В варианте осуществления "галоген-C₁₋₆алкил" представляет собой галоген-C₁₋₃алкил, замещенный с помощью от одного до пяти галогенов. В варианте осуществления "галоген-C₁₋₆алкил" представляет собой дифторметил или трифторметил. В варианте осуществления "галоген-C₁₋₆алкил" представляет собой трифторметил.

"C₃₋₈циклоалкил" представляет собой насыщенную углеводородную кольцевую группу из C₃₋₈, и он может быть конденсированным или может образовывать спирокольцо. Его примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2,2,1]гептил, бицикло[3,1,0]гексил, бицикло[3,1,1]гептил и спиро[2,5]октил.

В варианте осуществления "C₃₋₈циклоалкил" представляет собой "C₃₋₅циклоалкил". В варианте осуществления "C₃₋₅циклоалкил" представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил. В варианте осуществления "C₃₋₅циклоалкил" представляет собой циклопропил. В варианте осуществления "C₃₋₅циклоалкил" представляет собой циклобутил. В варианте осуществления "C₃₋₅циклоалкил" представляет собой циклопентил.

"Галоген" представляет собой F, Cl, Br или I. В варианте осуществления "галоген" представляет собой F или Cl. В варианте осуществления "галоген" представляет собой Cl.

Термин "необязательно замещенный" обозначает замещенный или "замещенный с помощью одного или более заместителей (например, с помощью заместителей, определенных ниже)". Заместитель может быть введен в любое положение при условии, что в этом положении присутствует обычно водород. В варианте осуществления термин "необязательно замещенный" означает "необязательно замещенный с помощью от одного до пяти заместителей". В другом варианте осуществления термин "необязательно замещенный" означает "необязательно замещенный с помощью от одного до трех заместителей". В случае присутствия множества заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Один или более вариантов осуществления могут быть объединены с другим вариантом осуществления, даже если такая конкретная комбинация не описана. То есть, все варианты осуществления могут быть по своему усмотрению объединены.

"Активация клеток иммунной системы" означает, что происходит реактивация клеток иммунной

системы, обладающих способностью подавления роста раковых клеток или сокращения или ликвидации раковых клеток (далее называемой противоопухолевой активностью), в частности происходит реактивация Т-клеток, и/или что происходит увеличение числа клеток иммунной системы, в частности увеличивается число активированных Т-клеток. В варианте осуществления термин "активация клеток иммунной системы" означает активацию клеток иммунной системы, основанной на ингибировании DGK ξ .

"Рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, проявляющийся иммунологической отвечаемостью. В варианте осуществления "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором подавляется рост раковых клеток или уменьшается или устраняется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы. В варианте осуществления "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором подавляется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы. В варианте осуществления "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором уменьшается или устраняется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы. В варианте осуществления "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором подавляется рост раковых клеток или уменьшается или устраняется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы, основанной на ингибировании DGK ξ . В варианте осуществления "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором подавляется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы, основанной на ингибировании DGK ξ . В варианте осуществления "рак, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы" представляет собой рак, при котором уменьшается или устраняется рост раковых клеток в результате активации клеток иммунной системы, основанной на ингибировании DGK ξ .

Примеры типов рака, к которым может быть применено заявляемое изобретение, включают, но этим не ограничивая, мелкоклеточный рак легкого, раковые образования головы и шеи, рак почки, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого, дефицитный по репарации ошибочно спаренных оснований колоректальный рак, рак уротелия, меланому, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка и рак мочевого пузыря.

Термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1 и/или к терапии с использованием антитела против PD-L1". В варианте осуществления термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1 и к терапии с использованием антитела против PD-L1". В варианте осуществления термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1". В варианте осуществления термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-L1". В частности, термин "резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" означает, что иммунотерапия с использованием антитела против PD-1 и/или антитела против PD-L1 становится неэффективной вскоре после начала лечения (первичная резистентность) или резистентность к лечению приобретается в середине процесса лечения (приобретенная резистентность), вследствие чего снова происходит рост раковых клеток.

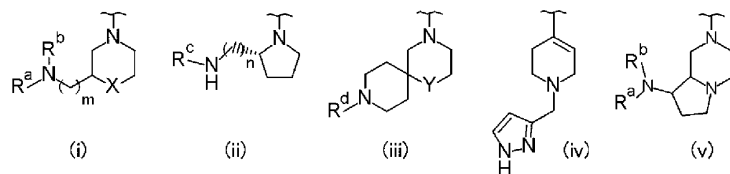
"Рак, резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" обозначает рак, резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1 и/или к терапии с использованием антитела против PD-L1. В варианте осуществления "рак, резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" обозначает рак, резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1 и к терапии с использованием антитела против PD-L1, "рак, резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" обозначает рак, резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1. В варианте осуществления "рак, резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" обозначает рак, резистентный к терапии с использованием антитела против PD-L1. В частности, "рак, резистентный к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1" обозначает рак, при котором иммунотерапия с использованием антитела против PD-1 и/или антитела против PD-L1 становится неэффективной вскоре после начала лечения (первичная резистентность) или резистентность к лечению приобретается в середине процесса лечения (приобретенная резистентность), вследствие чего снова происходит рост раковых клеток.

Примеры типов рака, к которым может быть применено заявляемое изобретение, включают типы рака, резистентные к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, которые включают, но этим не ограничивая, мелкоклеточный рак легкого, раковые образования головы и шеи, рак почки, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого, дефицитный по репарации ошибочно спаренных оснований колоректальный рак, рак уротелия, меланому, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка и рак мочевого пузыря.

Примеры "антитела против PD-1/антитела против PD-L1" включают, но этим не ограничивая, антитело, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, пидилизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

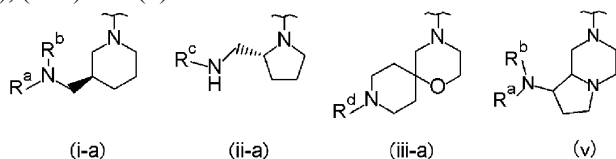
Вариант осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению будет проиллюстрирован ниже.

(1-1) Соединение или его соль, в котором R^1 представляет собой группу следующих формул (i), (ii), (iii) (iv) или (v):



(2) Соединение или его соль, в котором R^2 представляет собой галоген- C_{1-6} алкил или галоген, L представляет собой химическую связь, O или NH, X представляет собой CH_2 или N-метил, R^c представляет собой H или метил, m представляет собой 1.

(3-1) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой группу формул (i-a), (ii-a), (iii-a) или (v):



(3-2) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и галогена; или C_{3-5} циклоалкил.

(3-3) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^2 представляет собой CF_3 , R^4 представляет собой H, R^b представляет собой H или метил, и R^c представляет собой H.

Примеры конкретных соединений, охватываемых настоящим изобретением, включают следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли:

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(три-фторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(3-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[9-(2-метоксиэтил)-1-окса-4,9-дизаспиро[5,5]ундекан-4-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил]-4-фенокси-3-(три-фторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[(8R,8aS)-8-аминогексагидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид; и

N-{2-[(8R,8aS)-8-(диметиламино)гексагидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

Примеры конкретных соединений, охватываемых настоящим изобретением, включают следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли:

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(три-фторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(3-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат]; и

N-{2-[(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил]-4-фенокси-3-(три-фторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат].

Примеры конкретных соединений, охватываемых настоящим изобретением, включают следующие

соединения или их фармацевтически приемлемые соли:

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(три-фторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
 N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(три-фторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];
 N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(3-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
 N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(3-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];
 N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];
 N-[4-(2-фторфенокси)-2-{(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил}-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
 N-[4-(2-фторфенокси)-2-{(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил}-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];
 N-{2-[(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил]-4-фенокси-3-(три-фторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат].

Соль соединения формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I), и в зависимости от типа заместителя может быть образована соль присоединения кислоты или соль с основанием. Ее конкретные примеры включают соли присоединения кислоты с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота, и с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота ((2E)-бут-2-ендионая кислота), малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота; и соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий, с различными аминокислотами, такими как ацетиллейцин, и с производными аминокислот.

Метод получения.

Соединение формулы (I) и его соль может быть получено различными известными методами синтеза с использованием характеристик, обусловленных основной структурой или типом заместителя для соединения. В изобретении, в зависимости от типа функциональной группы, в качестве метода получения, может быть эффективным метод замены функциональной группы на соответствующую защитную группу (группу, легко превращаемую в функциональную группу) в процессе образования промежуточного соединения из исходного материала. Примеры защитной группы включают защитные группы, описанные в монографии P.G.M. Wuts and T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (Vol. 4, 2006)", и в соответствии с условиями проведения реакции может быть выбрана и использована соответствующая защитная группа. В этом методе вводят такую защитную группу и проводят реакцию, а затем удаляют защитную группу, если это необходимо, с получением требуемого соединения.

Далее, будет описан типичный метод получения соединения формулы (I). Каждый метод получения может быть осуществлен в соответствии с цитируемыми в описании изобретения публикациями. Метод получения по настоящему изобретению не ограничивается примером, представленным ниже.

В настоящем изобретении могут быть использованы следующие сокращенные условные обозначения.

DMF = N,N-диметилформамид,
 DMSO = диметилсульфоксид,
 EtOAc = этилацетат,
 EtOH = этанол,
 Hex = гексан,
 MeCN = ацетонитрил,
 MeOH = метанол,
 THF = тетрагидрофуран,
 DMI = 1,3-диметилимидазолидин-2-он,
 NMP = N-метил-2-пирролидон,
 CH₂Cl₂ = дихлорметан.
 Boc = трет-бутоксикарбонил,
 Ph = фенил,
 tBu = трет-бутил,
 Et = этил,

Me = метил,

Ac = ацетил,

Ns = 2-нитробензолсульфонил.

CDI = 1,1'-карбонил-бис-(1H-имидазол),

DCC = N,N'-дициклогексилкарбодимид,

TEA = триэтиламин,

DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин,

DABCO = 1,4-диазабисцикло[2,2,2]октан,

DIPEA = дифенилфосфорилазид,

HATU = O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат,

HOBT = 1-гидроксibenзотриазол,

KOtBu = трет-бутоксид калия,

NaOtBu = трет-бутоксид натрия,

NMO = N-метилморфолин,

Pd/C = палладий на угле,

TFA = трифторуксусная кислота,

TFAA = трифторуксусный ангидрид,

WSC·HCl = N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодимида гидрохлорид.

Pd(PPh₃)₄ = тетраakis-(трифенилфосфин)палладий,

PdCl₂·(PPh₃)₂ = бис-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид,

Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ = аддукт[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]паллади(II) дихлорида и дихлорметана,

Pd₂(dba)₃ = (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он/палладий (3:2),

солевой раствор = концентрированный водный раствор NaCl,

MgSO₄ = безводный сульфат магния,

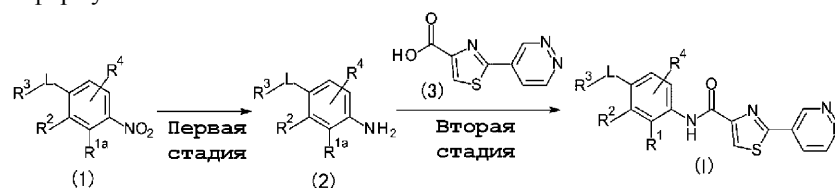
Na₂SO₄ = безводный сульфат натрия,

NaHCO₃ = гидрокарбонат натрия,

NH₄Cl = хлорид аммония,

NaBH(OAc)₃ = триацетоксидборгидрид натрия.

Химическая формула 15:



где R^{1a} представляет R¹ или аддукт R¹ с защитной группой.

Первая стадия.

На этой стадии проводят реакцию восстановления соединения (1) с получением соединения (2).

Эта реакция может быть проведена путем перемешивания соединения (1) и металла при комнатной температуре или при кипячении с обратным холодильником в кислотных условиях в смеси растворителей метанола, этанола, 1,4-диоксана или других подобных растворителей и воды в течение от 1 ч до 5 дней. В качестве кислоты используют NH₄Cl, AcOH, HCl или другие подобные кислоты. В качестве металла используют Fe, Zn, Sn или другие подобные металлы.

Кроме того, эта реакция может быть проведена путем перемешивания соединения (1) в присутствии металлического катализатора при охлаждении или нагревании предпочтительно при комнатной температуре, в растворителе, инертном в отношении реакции, таком как MeOH, EtOH или EtOAc, и смеси этих растворителей, в атмосфере водорода в течение от 1 ч до 5 дней. В качестве металлического катализатора используют палладиевые катализаторы, такие как Pd/C, палладиевая чернь и гидроксид палладия на угле, платиновые катализаторы, такие как платина на угле и оксид платины, никелевые катализаторы, такие как восстановленный никель и никель Ренея, и другие подобные катализаторы.

Вторая стадия.

На этой стадии проводят реакцию амидирования соединения (2) и соединения (3) и затем проводят соответствующее превращение заместителей с получением соединения формулы (I).

При проведении реакции амидирования используют соединение (2) и соединение (3) в равных количествах или при избытке одного из соединений и смесь соединений перемешивают в присутствии конденсирующего реагента при охлаждении или нагревании, предпочтительно в диапазоне температур от -20 до 60°C, в растворителе, являющемся инертным в отношении проводимой реакции, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней. На используемый в изобретении растворитель не накладывают конкретных ограничений, и его примеры включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, галогенированные углеводороды, такие как CH₂Cl₂, 1,2-дихлорэтан и хлороформ, эфиры, такие как диэтиловый

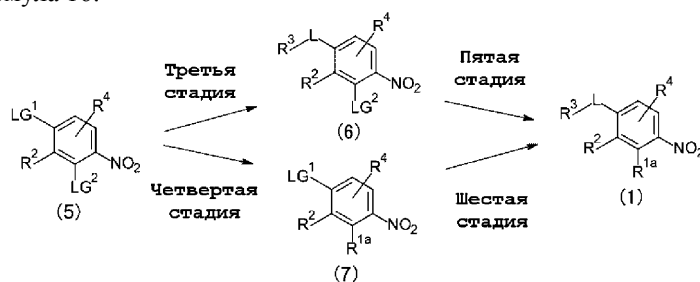
эфир, THF, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, вода и их смеси. Примеры конденсирующего реагента включают, но этим не ограничиваясь, WSC-HCl, DCC, CDI, DPPA, POCl₃ и NATU. При проведении реакции может давать положительный эффект введение добавки (например, HOBT). Предпочтительно проводить реакцию в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA или NMO, или неорганического основания, такого как K₂CO₃, Na₂CO₃ или KOH, для устойчивого протекания реакции.

Кроме того, реакция амидирования может быть проведена с использованием соединения (3), которое превращают в реакционно-способное производное, и затем это производное подвергают взаимодействию с соединением (2). Примеры реакционно-способного производного соединения (3) включают галогенангидриды, получаемые реакцией соединения с галогенирующим реагентом, таким как POCl₃ или SOCl₂, смешанные ангидриды кислот, получаемые реакцией соединения с изобутилхлорформиаем или другим подобным реагентом, и активные эфиры, получаемые реакцией конденсации соединения с HOBT или другим подобным реагентом. Эта реакция может быть проведена при охлаждении или при кипячении с обратным холодильником, предпочтительно в диапазоне температур от -20 до 120°C, в растворителе, являющемся инертным в отношении проводимой реакции, таком как галогенированный углеводород, ароматический углеводород или эфир.

После проведения реакции амидирования вводят или удаляют защитную группу, если это необходимо, и проводят соответствующие превращения заместителей с получением соединения формулы (1). Например, в случае, когда R^{1a} в соединении (3) представляет собой аддукт защитной группы и R¹, защитная группа может быть удалена при соответствующих условиях проведения реакции с получением соединения формулы (1).

Синтез исходного материала.

Химическая формула 16:



где LG¹ и LG² каждая, представляют уходящую группу. LG¹ и LG² отличаются друг от друга и могут представлять собой галогены и другие подобные группы.

Этот метод получения является методом получения исходного материала для синтеза соединения (1).

Третья стадия.

На этой стадии получают соединение (6) из соединения (5) путем проведения реакции ипсозамещения.

При проведении этой реакции соединение перемешивают при охлаждении или при кипячении с обратным холодильником предпочтительно в диапазоне температур от 0 до 120°C, в растворителе, являющемся инертным в отношении проводимой реакции, или без использования растворителя, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней. На используемый в изобретении растворитель не накладывают конкретных ограничений, и его примеры включают галогенированные углеводороды, такие как CH₂Cl₂, 1,2-дихлорэтан и хлороформ, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, эфиры, такие как диэтиловый эфир, THF, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, DMF, DMSO, NMP, EtOAc, MeCN и их смеси. Предпочтительно проводить реакцию в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, NMO или DABCO, или неорганического основания, такого как NaH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ или NaOtBu, для устойчивого протекания реакции.

Четвертая стадия.

На этой стадии получают соединение (7) путем проведения реакции перекрестного сочетания Сузуки с использованием соединения (5) и борорганического соединения или получают соединение (7) путем проведения реакции Бухвальда-Хартвига с использованием соединения (5) и соединения амина.

В этой реакции соединение перемешивают при комнатной температуре или при кипячении с обратным холодильником в присутствии основания и палладиевого катализатора в растворителе, являющемся инертным в отношении проводимой реакции, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней. На используемый в изобретении растворитель не накладывают конкретных ограничений, и его примеры включают галогенированные углеводороды, такие как CH₂Cl₂, 1,2-дихлорэтан и хлороформ, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, эфиры, такие как диэтиловый эфир, THF, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, спирты, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт и бутанол, DMF, DMSO, MeCN, DMI, воду и их смеси. Примеры основания включают неорганические основания, такие как NaH,

K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 и CsF . Примеры палладиевого катализатора включают $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ и $Pd_2(dba)_3$. Предпочтительно проводить реакцию в присутствии лиганда, такого как дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин (SPhoc), для устойчивого протекания реакции. Предпочтительно нагревать реакционную смесь с использованием микроволнового излучения для устойчивого протекания реакции. Подробности проведения этой реакции приведены, например, в следующих публикациях: *J. Am. Chem. Soc.* 127, 4685-4696, 2005, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 34, 1384-1350, 1995.

Кроме того, на этой стадии получают соединение (7) из соединения (5) путем проведения реакции ипсо-замещения. Условия проведения этой реакции являются такими же, как условия проведения реакции на третьей стадии.

Пятая и шестая стадии.

На этой стадии получают соединение (1) из соединения (6) или соединения (7) путем проведения реакции ипсо-замещения.

Условия проведения этой реакции являются такими же, как условия проведения реакции на третьей стадии.

В альтернативном методе получения соединения (1) в качестве исходного материала может быть использовано соединение (5a), в котором R^2 в соединении (5) замещено с помощью уходящей группы, такой как галогены (уходящая группа, такая как галогены, обозначена как LG^3 , и она отличается от LG^1 и LG^2). Из соединения (5a) получают соединение (7a), в котором R^2 в соединении (7) замещено с помощью LG^3 , как это описано на четвертой стадии. Затем, получают соединение (1a), в котором R^2 в соединении (1) замещено с помощью LG^3 , как это описано на шестой стадии, и получают соединение (1), как это описано на четвертой стадии.

Соединение формулы (I) выделяют в свободной форме или в форме его соли, гидрата, сольвата или кристаллического полиморфа и очищают. Соль соединения формулы (I) может быть получена путем проведения обычной реакции образования соли.

Выделение и очистку соединения проводят путем использования обычных методов, таких как экстракция, фракционная кристаллизация и различные виды хроматографии.

Могут быть получены различные изомеры путем выбора соответствующего исходного материала или путем разделения за счет различия в физико-химических свойствах изомеров. Например, оптические изомеры могут быть получены общепринятым методом оптического разделения рацематов (например, методом фракционной кристаллизации с получением диастереоизомерной соли с оптически активным основанием или кислотой или методом хроматографии с использованием хиральной колонки) или получены из соответствующего оптически активного исходного материала.

Фармакологическая активность соединения формулы (I) может быть подтверждена путем проведения приведенного ниже испытания или испытания на улучшения активности по сравнению с известными лекарственными средствами. В настоящем изобретении доза испытуемого соединения приводится по массе в расчете на свободную форму соединения. В случае, когда используется выпускаемый промышленностью реагент, набор реагентов или другие подобные реагенты, испытание может проводиться в соответствии с инструкциями фирм-производителей данного реагента.

Пример испытания 1. Оценка ингибирующего действия в отношении DGK ξ .

Ингибирующее действие испытуемого соединения в отношении человеческого рекомбинантного DGK ξ (Carna Biosciences, Inc., 12-410-20N) исследовали описанным ниже методом, в котором детекцию проводили с использованием киназного анализа ADP-Glo™ Kinase Assay (Promega Corporation).

В 384-луночный планшет (Greiner Bio-One Co., Ltd.) добавляли 3 мкл фермента DGK ξ , растворенного в буфере для анализа (40 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ дитиотреитола (DTT) и 0,1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (BSA)) (90 нг/мл) и добавляли 3 мкл испытуемого соединения, разбавленного в этом же буфере для анализа для достижения требуемой конечной концентрации. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли 3 мкл субстрата (150 мкМ 1-олеоил-2-ацетил-sn-глицерина (Sigma-Aldrich Co. LLC), 480 мкМ фосфатидилсерина (Avanti Polar Lipids, Inc.) и 150 мкМ UltraPure-ATP (прилагаемого к набору реагента ADP-Glo)) и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин для протекания реакции. Затем добавляли 3 мкл реагента ADP-Glo и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 40 мин для прерывания ферментативной реакции. После этого добавляли 6 мкл реагента для детекции киназы Kinase-Detection Reagent, смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем измеряли люминесценцию с использованием планшет-ридера ARVO X3 (PerkinElmer, Inc.). Рассчитывали концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) с использованием сигмоидальной модели Emax нелинейного регрессионного анализа, где величину сигнала при обработке растворителем принимали за 0% ингибирования и величину сигнала без добавления фермента DGK ξ принимали за 100% ингибирования. В табл. 1 представлены результаты для некоторых испытуемых соединений формулы (I). В этой таблице Ex представляет номер каждого описанного ниже примера. Кроме того, в этой таблице соединение C (cpd. C) представляет испытуемое соединение из Примера 199, описанное в патентном документе International

Таблица 1

Ex	IC ₅₀ (нМ)	Ex	IC ₅₀ (нМ)	Ex	IC ₅₀ (нМ)	Ex	IC ₅₀ (нМ)
1	3	23	10	45	24	67	12
2	53	24	11	46	40	68	5
3	20	25	42	47	147	69	13
4	50	26	46	48	8	70	7
5	48	27	90	49	10	71	44
6	3	28	42	50	23	72	18
7	110	29	426	51	16	73	0,7
8	9	30	39	52	23	74	41
9	8	31	23	53	27	75	6
10	8	32	31	54	17	76	6
11	19	33	5	55	99	77	2
12	17	34	12	56	29	78	5
13	13	35	2	57	240	79	47
14	13	36	13	58	144	80	0,7
15	7	37	26	59	2	81	152
16	41	38	3	60	3	82	3
17	13	39	7	61	3	83	5
18	19	40	50	62	10	84	6
19	15	41	11	63	429	85	15
20	44	42	23	64	30	86	3
21	6	43	36	65	12	87	20
22	5	44	19	66	32	cpd. C	>2000

Пример испытания 2. Оценка продукции IL-2 в клетках Т-клеточного лейкоза человека линии Jurkat E6,1.

Оценивалось воздействие испытуемого соединения на продукцию IL-2 в результате стимуляции рецепторов Т-клеток (TCR) (антитело против CD3/антитело против CD28) в клетках линии Jurkat E6,1 (ECACC, 88042803).

5 мкг/мл антитела против CD3 (eBioscience, Inc., клон ОКТ3), разбавленного забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS), добавляли в 96-луночный планшет (Iwaki & Co., Ltd.) по 50 мкл/лунка и выдерживали при 4°C в течение 12 ч или более для обеспечения предварительного нанесения слоя покрытия из антитела против CD3 в лунках планшета. При использовании планшета в эксперименте планшет промывали один раз с помощью 200 мкл PBS, затем добавляли антитело против CD28 (eBioscience, Inc., клон 28,2), разбавленное до концентрации 10 мкг/мл культуральной средой (RPMI1640 (Sigma-Aldrich Co. LLC), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Hyclone Laboratories, Inc.)) при 10 мкл/лунка и планшет использовали в исследовании в качестве культурального планшета стимуляции TCR.

Затем испытуемое соединение смешивали с клетками линии Jurkat E6,1 таким образом, чтобы получить требуемую конечную концентрацию, и смесь высевали при 90 мкл/лунка таким образом, чтобы число клеток на лунку составляло 1×10^5 (т.е. в результате культивирования проводили при 1×10^5 клеток/100 мкл/лунка). Что касается условия культивирования клеток, то культивирование проводили при 37°C в присутствии 5% CO₂ с использованием среды RPMI1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки.

Через 24 ч собирали надосадочную жидкость культуральной среды и количественно определяли в ней уровень IL-2, используя набор AlphaLISA human IL2 Immunoassay Research Kit (PerkinElmer, Inc.). Определение IL-2 проводили при установленных стандартных условиях Alpha Screen (измеряли интенсивность флуоресценции при 570 нм при возбуждении при длине волны 680 нм), используя планшет-ридеры EnVision 2104-0010 и EnVision 2104-0020 (PerkinElmer, Inc.). Количественную величину IL-2 при контрольной обработке растворителем принимали за 1 и рассчитывали концентрацию соединения, при которой количественная величина IL-2 в образце, обработанном испытуемым соединением, увеличивалась в 10 раз по сравнению с количественной величиной IL-2 в контрольном эксперименте (EC10_{fold}) путем обратной оценки с использованием сигмоидальной модели Emax нелинейного регрессионного анализа. В табл. 2 представлены результаты для некоторых испытуемых соединений формулы (I). В этой таблице Ex представляет номер каждого описанного ниже примера.

Таблица 2

Ex	EC _{10fold} (нМ)
9	18
10	173
11	32
33	9
34	30
59	36
78	27
80	5

Пример испытания 3. Оценка противоопухолевого эффекта в модели на сингенных мышах, несущих клетки линии MC38 аденокарциномы толстой кишки мышей.

Суспензию клеток в жидкости, приготовленную путем суспендирования клеток MC38 (поставленных National Cancer Institute) в PBS при плотности $4,0 \times 10^6$ клеток/мл, подкожно инокулировали самкам мышей в возрасте 6 недель (мыши линии C57BL/6J фирмы Charles River Laboratories Japan, Inc.) в объеме 50 мкл. Через 4 дня после инокуляции мышей распределяли по группам таким образом, чтобы между группами не было существенного различия в объемах опухоли, и начинали введение испытуемого соединения. Испытание проводили в группе, в которой вводили растворитель, и в группе, в которой вводили испытуемое соединение, при этом в каждой группе находилось по 10 мышей. В группе введения растворителя перорально вводили 0,5% метилцеллюлозы (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), а в группе введения испытуемого соединения перорально вводили 0,5% метилцеллюлозы, смешанной с испытуемым соединением. Введение проводили два раза в сутки от дня 1 до дня 10 и один раз в сутки на день 11 и измеряли диаметр опухоли и массу тела два раза в неделю. Для расчета объема опухоли использовали следующую формулу:

$$[\text{объем опухоли (мм}^3\text{)}] = [\text{наибольший диаметр опухоли (мм)}] \times [\text{наименьший диаметр опухоли (мм)}]^2 \times 0,5.$$

Для испытуемого соединения рассчитывали относительную величину ингибирования роста опухоли (%), где объем опухоли в группе введения испытуемого соединения непосредственно перед началом введения принимали за 100% ингибирования и объем опухоли в группе введения растворителя после последнего дня введения принимали за 0% ингибирования. В табл. 3 представлены результаты для некоторых соединений формулы (I). В таблице Ex представляет номер каждого описанного ниже примера.

Таблица 3

Ex	Доза (мг/кг)	Противоопухолевый эффект
9	5	64% ингибирования
10	4,7	60% ингибирования
11	5	63% ингибирования
33	5	36% ингибирования
34	5	55% ингибирования

Пример испытания 4. Оценка противоопухолевого эффекта в модели на сингенных мышах, несущих клетки линии B16-F1 меланомы мышей.

Суспензию клеток в жидкости, приготовленную путем суспендирования клеток B16-F1 (ATCC, CRL-6323) в PBS при плотности $2,0 \times 10^6$ клеток/мл или $1,0 \times 10^7$ клеток/мл, подкожно инокулировали самкам мышей в возрасте 5 недель (мыши линии C57BL/6J фирмы Charles River Laboratories Japan, Inc.) в объеме 50 мкл. Через 5 дней после инокуляции мышей распределяли по группам таким образом, чтобы между группами не было существенного различия в объемах опухоли, и начинали введение испытуемого соединения. Испытание проводили в группе, в которой вводили растворитель, и в группе, в которой вводили испытуемое соединение, при этом в каждой группе находилось по 10 мышей. В группе введения растворителя, перорально вводили 0,5% метилцеллюлозы, а в группе введения испытуемого соединения, перорально вводили 0,5% метилцеллюлозы, смешанной с испытуемым соединением. Введение проводили в соответствии с режимом, описанным в табл. 4, и измеряли диаметр опухоли и массу тела два раза в неделю. Для расчета объема опухоли использовали следующую формулу:

$$[\text{объем опухоли (мм}^3\text{)}] = [\text{наибольший диаметр опухоли (мм)}] \times [\text{наименьший диаметр опухоли (мм)}]^2 \times 0,5.$$

Для испытуемого соединения рассчитывали относительную величину ингибирования роста опухоли (%), где объем опухоли в группе введения испытуемого соединения непосредственно перед началом введения принимали за 100% ингибирования и объем опухоли в группе введения растворителя после

последнего дня введения принимали за 0% ингибирования. В табл. 4 представлены результаты для некоторых соединений формулы (I). В таблице Ex представляет номер каждого описанного ниже примера.

Таблица 4

Ex	Доза (мг/кг)	Частота введения	Продолжительность введения (дней)	Число клеток для инокуляции (число клеток)	Противоопухольный эффект
9	0,5	2/сутки	10	5×10^5	36% ингибирования
10	0,1	1/сутки	8	1×10^5	42% ингибирования
34	1,5	2/сутки	10	5×10^5	48% ингибирования
59	0,1	1/сутки	8	1×10^5	46% ингибирования
78	0,3	1 /сутки	10	1×10^5	30% ингибирования
80	0,03	1/сутки	10	1×10^5	30% ингибирования

Результаты описанного выше испытания показали, что некоторые соединения формулы (I) обладают ингибирующим действием в отношении DGK ξ (пример испытания 1). Было также подтверждено, что некоторые соединения формулы (I) обладают способностью продуцировать IL-2 в линии клеток Т-клеточного лейкоза человека (пример испытания 2). Кроме того, было подтверждено, что некоторые соединения формулы (I) обладает противоопухольным действием при исследовании на мышинных моделях (примеры испытаний 3 и 4). В частности, было подтверждено, что некоторые соединения формулы (I) проявляют противоопухольное действие у мышей, несущих клетки линии B16-F1, которых использовали в примере испытания 4, хотя общеизвестно, что терапия с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1 не позволяет достигать эффективных результатов в случае клеток линии B16-F1. Поэтому соединение формулы (I) может применяться для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, проявляющего резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, в частности рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1, и других подобных терапий.

Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений формулы (I) или их солей в качестве активных ингредиентов, может быть приготовлена общепринятым способом вместе со вспомогательным веществом, традиционно используемым в данной области, т.е. со вспомогательным веществом для фармацевтического применения, носителем для фармацевтического применения или с другими подобными веществами.

Введение может быть осуществлено либо как пероральное введение в форме таблеток, пилюль, капсул, гранул, порошков, растворов и в других подобных формах, либо как парентеральное введение в форме инъекционных препаратов для внутрисуставных инъекций, внутривенных инъекций, внутримышечных инъекций или в другой подобной форме, в форме суппозитория, глазных капель, глазных мазей, трансдермальных растворов, мазей, трансдермальных пластырей, трансмукозальных растворов, трансмукозальных пластырей, в форме ингаляции или в другой подобной форме.

В качестве твердой композиции для перорального введения используют таблетку, порошок, гранулу или другие подобные формы. В такой твердой композиции один или более активных ингредиентов смешивают по меньшей мере с одним неактивным вспомогательным веществом. Композиция, как правило, может содержать неактивные добавки, например смазывающее вещество, разрыхлитель, стабилизатор и солиобилизирующее средство. Таблетка, порошок, гранула или пилюля могут быть покрыты слоем воска, сахарной оболочкой или пленкой из вещества, растворимого в желудке или кишечнике.

Жидкие композиции для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или эликсиры и содержат традиционно используемые неактивные разбавители, например очищенную воду или этанол. Такая жидкая композиция может содержать помимо неактивного разбавителя вспомогательные вещества, такие как солиобилизатор, смачивающее средство и суспензию, подсластитель, вещество, корректирующее вкус и запах, ароматизатор и консервант.

Инъекционный препарат для парентерального введения содержит стерильный водный или неводный раствор, суспензию или эмульсию. Примеры водного растворителя включают дистиллированную

воду или физиологические солевые растворы для инъекций. Примеры неводного растворителя включают спирты, такие как этанол. Такая композиция может дополнительно содержать вещество, регулирующее тоничность, консервант, смачивающее средство, эмульгатор, диспергирующее средство, стабилизатор или солибилизирующее средство. Композицию стерилизуют, например, путем фильтрации, включающей пропускание через задерживающий бактерии фильтр, путем добавления бактерицидного вещества или путем облучения. Кроме того, может быть приготовлена стерильная твердая композиция и перед ее применением растворена или суспендирована в стерильной воде или стерильном растворителе для инъекций.

Препараты для наружного применения включают мази, пластыри, кремы, гелеобразные препараты, горячие компрессы, спреи, лосьоны, глазные капли и глазные мази. Препараты для наружного применения содержат традиционно используемую мазевую основу, основу для лосьона, водный или неводный раствор, суспензию, эмульсию и другие подобные вещества.

Трансмуккозальный препарат, такой как ингаляционный или назальный препарат, находится в твердом, жидком или полутвердом состоянии и может быть приготовлен известным традиционным методом. Например, к трансмуккозальному препарату могут быть добавлены, в зависимости от конкретного случая, известное вспомогательное вещество и регулятор pH, консервант, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, стабилизатор, загустители и другие подобные вещества. Для введения может быть использовано соответствующее устройство для ингаляции или инсуффляции. Например, используя известное устройство, такое как дозирующее устройство для введения/ингаляции или распылитель, соединение может быть введено отдельно, в форме порошка заданной смеси или в форме раствора или суспензии, полученной путем объединения соединения с фармацевтически приемлемым носителем. Ингалятор для сухого порошка или другое подобное устройство может представлять собой ингалятор для введения разовой дозы или для многократного введения и позволяет использовать сухой порошок или капсулу, содержащую сухой порошок, или может быть в форме спрей-аэрозоля с использованием соответствующего эжектирующего вещества, например подходящего газа, такого как хлорфторалкан или диоксид углерода.

Обычно в случае перорального введения соответствующая суточная доза на единицу массы тела составляет приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 30 мг/кг, более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг, в форме разовой дозы или в форме от 2 до 4 разделенных доз. В случае внутривенного введения соответствующая суточная доза на единицу массы тела составляет приблизительно от 0,0001 до 10 мг/кг в форме разовой дозы или двух или более разделенных доз. В случае трансмуккозального введения суточная доза на единицу массы тела составляет приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг в форме разовой дозы или двух или более разделенных доз. Доза определяется соответствующим образом с учетом симптома, возраста, пола и других подобных факторов.

В зависимости от способа введения лекарственной формы, места введения и типов вспомогательных веществ и добавок, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит одно или более соединений формулы (I) или их солей в качестве активных ингредиентов в количестве от 0,01 до 100 мас.% или в варианте осуществления от 0,01 до 50 мас.%.

Соединение формулы (I) может применяться в комбинации с различными терапевтическими средствами или профилактическими средствами для лечения заболеваний, в случае которых применение соединения формулы (I) может быть эффективным. Комбинированное применение может представлять собой одновременное введение, раздельное и последовательное введение или введение через требуемый интервал времени. Препараты для одновременного введения могут быть в форме комбинированного препарата или могут представлять собой раздельно приготовленные препараты.

Примеры

Далее будет более подробно описан способ получения соединения формулы (I) с помощью примеров. Настоящее изобретение не ограничивается соединениями, описанными в примерах. Способы получения исходных материалов будут представлены в примерах их получения. Способ получения соединения формулы (I) не ограничивается примерами конкретных способов, приведенных ниже, и соединение формулы (I) может быть также получено путем комбинации этих способов получения или с помощью способов, очевидных для специалистов в данной области.

В настоящем изобретении для названия соединения может быть использовано специальное программное обеспечение для присваивания химических названий соединениям, такое как ACD/Name (зарегистрированный товарный знак)(Advanced Chemistry Development, Inc.).

Для удобства, моль/л в качестве единицы измерения концентрации обозначается как M. Например, 1 M водный раствор гидроксида натрия означает 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия.

В настоящем изобретении результаты исследования порошковой рентгеновской дифракции регистрируются на универсальном дифрактометре Empyrean при следующих условиях:

трубка: Cu; ток в трубке: 40 mA; напряжение на трубке: 45 kV; ширина шага: 0,013°; длина волны: 1,5418 Å; область измерения угла дифракции (2θ): 2,5-40°.

Пример получения 1.

К смеси 2-бром-4-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (15 г), фенола (4,91 г) и NMP (150 мл) добавляли K_2CO_3 (14,4 г) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли EtOAc и воду и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением 2-бром-1-нитро-4-фенокси-3-(трифторметил)бензола (18,4 г).

Пример получения 13.

К смеси 2-хлор-4-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (4,3 г), 1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (4,5 г), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (590 мг) и K_2CO_3 (4 г) добавляли 1,4-диоксан (45 мл) и воду (9 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду и EtOAc и полученную смесь фильтровали через целит и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил 4-[3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (4,65 г).

Пример получения 16.

В атмосфере азота к смеси 2-бром-4-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (2 г), трет-бутила $\{(3R)\text{-пиперидин-3-ил}\}$ метилкарбамата (1,63 г), K_2CO_3 (2,87 г) и 1,4-диоксана (20 мл) добавляли $PdCl_2 \cdot (PPh_3)_2$ (487 мг) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду, полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил $\{(3S)\text{-1-[3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}\}$ метилкарбамата (1,70 г) в виде твердого вещества.

Пример получения 17.

К смеси трет-бутил 4-[3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (4,6 г), фенола (1,3 г) и NMP (23 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 570 мг) при охлаждении льдом и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в атмосфере аргона в течение 1 ч. При охлаждении льдом добавляли воду и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил 4-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (5,18 г).

Пример получения 21.

При охлаждении льдом к смеси циклопропанола (0,10 мл), $NaOtBu$ (205 мг) и DMF (6 мл) добавляли трет-бутил $\{(3S)\text{-1-[3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}\}$ метилкарбамат (300 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой, смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил $\{(3S)\text{-1-[3-(циклопропилоху)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}\}$ метилкарбамата (250 мг) в виде твердого вещества.

Пример получения 30.

К смеси трет-бутил (3S)-3-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (8,106 г) и этанола (60 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 11 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали и этанола и диэтилового эфира. Кристаллизованное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали диэтиловым эфиром. Собранное фильтрацией твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 2- $\{(3R)\text{-пиперидин-3-ил}\}$ метил-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона моногидрохлорида (5,695 г) в виде твердого вещества.

Пример получения 31.

К смеси [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]-уксусной кислоты (2,9 г) и NH_4Cl (960 мг) добавляли CH_2Cl_2 (24 мл), воду (12 мл), WSC-HCl (2,5 г), TEA (5,8 мл) и HOBT (1,8 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту до величины pH 2-3 и смесь затем экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (3S)-3-(2-амино-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (2,7 г).

Пример получения 32.

К смеси трет-бутил (3S)-3-(2-амино-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (335 мг) и THF (7 мл) добавляли алюмогидрид лития (130 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. При охлаждении льдом добавляли воду (130 мкл), 1 М водный раствор гидроксида натрия (130 мкл) и воду (390 мкл) и полученную смесь затем разбавляли с помощью

10% метанол/ CH_2Cl_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем отделяли нерастворимый материал путем фильтрации через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли при комнатной температуре CH_2Cl_2 (4 мл) и DIPEA (360 мкл), затем добавляли при охлаждении льдом TFAA (240 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил (3S)-3-[2-(2,2,2-трифторацетамид)этил]пиперидин-1-карбоксилата (139 мг).

Пример получения 33.

К смеси трет-бутил (3S)-3-[2-(2,2,2-трифторацетамид)этил]пиперидин-1-карбоксилата (137 мг) и диэтилового эфира (1 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (1 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-N-{2-[(3S)-пиперидин-3-ил]этил}ацетамида моногидрохлорида (117 мг).

Пример получения 34.

К смеси 2-бром-1-нитро-4-феноксис-3-(трифторметил)бензола (4,15 г) и 1,4-диоксана (60 мл) добавляли DIPEA (3 мл) и трет-бутил {[3-(3R)-пиперидин-3-ил]метил}карбамат (3 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Экстракт сушили над MgSO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил ({(3S)-1-[6-нитро-3-феноксис-2-(трифторметил)фенил]-пиперидин-3-ил}метил)карбамата (4,87 г).

Пример получения 60.

В атмосфере аргона к смеси трет-бутил (3S)-1-[3-(2-фторфеноксис)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}-метил}карбамата (3,5 г), йодметана (860 мкл) и DMF (35 мл) добавляли четыре порциями гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 410 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. При охлаждении льдом реакцию останавливали водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил ({(3R)-1-[3-(2-фторфеноксис)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил)(метил)карбамата (3,44 г) в виде твердого вещества.

Пример получения 68.

К смеси трет-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)-4-[6-нитро-3-феноксис-2-(трифторметил)фенил]-пиперазин-1-карбоксилата (110 мг) и CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (120 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество реактива Десса-Мартина (120 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси при охлаждении льдом добавляли 10% водный раствор сульфата натрия и насыщенный водный раствор NaHCO_3 и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак). Экстракт концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил (2R)-2-формил-4-[6-нитро-3-феноксис-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (86 мг).

Пример получения 69.

К раствору трет-бутил (2R)-2-формил-4-[6-нитро-3-феноксис-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (84 мг) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли 2 М раствор метиламина в THF (170 мкл), уксусную кислоту (20 мкл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (75 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , полученную смесь экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-2-[(метиламино)метил]-4-[6-нитро-3-феноксис-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (93 мг).

Пример получения 70.

К смеси трет-бутил (2S)-2-[(метиламино)метил]-4-[6-нитро-3-феноксис-2-(трифторметил)фенил]-пиперазин-1-карбоксилата (93 мг) и CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли DIPEA (50 мкл) и TFAA (35 мкл) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли DIPEA (50 мкл) и TFAA (35 мкл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной жидкости добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением трет-бутил (2R)-2-[[метил(трифтор-

ацетил)амино]метил}-4-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (81 мг).

Пример получения 71.

К смеси трет-бутил (2R)-2-формил-4-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (1,04 г) и CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли О-бензилгидроксиламин (320 мкл), уксусную кислоту (180 мкл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (670 мг), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли цианоборгидрид натрия (200 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли цианоборгидрид натрия (200 мг) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли метанол (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл), добавляли DIPEA (720 мкл), затем добавляли при охлаждении льдом TFAA (450 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил (2R)-2-[[бензилокси)амино]метил}-4-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (426 мг).

Пример получения 72.

К смеси {(2R)-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пирролидин-2-ил}метанола (510 мг) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли пиридин (310 мкл) и уксусный ангидрид (360 мг) при охлаждении льдом и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением {(2R)-1-[3-(2-фторфенокси)-6-нитро-2-(трифторметил)фенил]пирролидин-2-ил}метилацетата (170 мг).

Пример получения 73.

К смеси 2-[[{(3R)-1-(2,4-дифтор-6-нитро-3-феноксифенил)пиперидин-3-ил]метил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диола (0,376 г) и MeOH (5 мл) добавляли моногидрат гидразина (110 мкл) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в 5% водный раствор гидроксида натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(3S)-1-(2,4-дифтор-6-нитро-3-феноксифенил)пиперидин-3-ил]метанамина (0,266 г).

Пример получения 75.

К смеси 1-[(3S)-1-(2,4-дифтор-6-нитро-3-феноксифенил)пиперидин-3-ил]метанамина (0,266 г), CH_2Cl_2 (5 мл) и TEA (153 мкл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (202 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 63 ч. Реакционную смесь выливали в воду и полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил [[(3S)-1-(2,4-дифтор-6-нитро-3-феноксифенил)пиперидин-3-ил]метил}-карбамата (0,294 г).

Пример получения 77.

К смеси трет-бутил ({(3S)-1-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифтор-метил)фенил]пиперидин-3-ил}метил)-карбамата (4,85 г), 1,4-диоксана (150 мл) и воды (30 мл) добавляли порошок цинка (6,4 г) и NH_4Cl (5,24 г) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем нерастворимые вещества отделяли фильтрацией через целит. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, затем к остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили над MgSO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ({(3S)-1-[6-амино-3-фенокси-2-(трифторметил)-фенил]пиперидин-3-ил}метил)карбамата (4,56 г).

Пример получения 122.

К смеси трет-бутил (2R)-2-[[бензилокси)амино]метил}-4-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифторметил)-фенил]пиперазин-1-карбоксилата (424 мг), EtOAc (2 мл) и этанола (2 мл) добавляли Hydrous 10% гидроксида палладия на угле (100 мг) в атмосфере азота, которую затем заменяли на атмосферу водорода, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После замены на атмосферу азота реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-2-(аминометил)-4-[6-амино-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (347 мг).

Пример получения 123.

К смеси трет-бутил (2S)-2-(аминометил)-4-[6-амино-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-

1-карбоксилата (345 мг) и метанола (2 мл) добавляли этилтрифторацетат (110 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-4-[6-амино-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2,2,2-трифторацетамид)метил]пиперазин-1-карбоксилата (380 мг).

Пример получения 124.

К смеси трет-бутил ([(3S)-1-[6-амино-3-фенокси-2-(трифтор-метил)фенил]пиперидин-3-ил]метил)-карбамата (4,56 г) и DMF (50 мл) добавляли 2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбонову кислоту (2,23 г), DIPEA (3 мл) и NATU (4,5 г) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду к реакционной смеси при охлаждении льдом и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией. Полученное твердое вещество растворяли в хлороформе, добавляли воду и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил {[(3S)-1-{3-фенокси-6-[2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид]-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил}карбамата (5,85 г) в виде твердого вещества.

Пример получения 172.

К смеси {(2R)-1-[3-(2-фторфенокси)-6-{2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбонил]амино}-2-(трифторметил)фенил]пирролидин-2-ил}метилацетата (194 мг) и метанола (1 мл) добавляли воду (0,1 мл) и K₂CO₃ (135 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и затем фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(2R)-2-(гидроксиметил)-пирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (200 мг).

Пример получения 173.

К смеси N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (198 мг) и CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли при охлаждении льдом реактив Десса-Мартина (220 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли при охлаждении льдом 10% водный раствор сульфита натрия и насыщенный водный раствор NaHCO₃ и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак) и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(2R)-2-формилпирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (112 мг).

Пример получения 174.

К смеси трет-бутил ([(3S)-1-[3-гидрокси-6-{2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбонил]амино}-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил)карбамата (0,075 г), CH₂Cl₂ (4,5 мл) и пиридина (50 мкл) добавляли при охлаждении льдом трифторметансульфоновый ангидрид (52 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь выливали в воду и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали 10% хлористоводородной кислотой, водой и соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. К смеси остатка и пиридина (2,6 мл) добавляли при охлаждении льдом трифторметансульфоновый ангидрид (64 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Реакционную смесь выливали в воду, и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали 10% хлористоводородной кислотой, водой и соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]пиперидин-1-ил]-4-{2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбонил]амино}-2-(трифторметил)фенил трифторметансульфоната (0,103 г).

Пример получения 175.

В атмосфере аргона к смеси K₂CO₃ (0,030 г), фенилбороновой кислоты (0,027 г) и Pd (PPh₃)₄ (0,017 г) добавляли смесь 3-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]пиперидин-1-ил]-4-{2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбонил]амино}-2-(трифторметил)фенилтрифторметансульфоната (0,103 г) и THF (2,5 мл), затем добавляли воду (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре от 110 до 130°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в воду, полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил ([(3S)-1-[4-{2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбонил]амино}-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]пиперидин-3-ил}метил)карбамата (0,067 г).

Пример получения 176.

К смеси трет-бутил 4-[3-фенокси-6-{2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбонил]амино}-2-(трифторметил)фенил]-3,6-дигидро-пиридин-1(2H)-карбоксилата (2,4 г) и метанола (24 мл) добавляли

4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и полученную смесь экстрагировали смесью растворителей (хлороформ/метанол). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением N-[4-фенокси-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида (1,57 г) в виде твердого вещества.

Пример получения 182.

К смеси N-{2-[(3R)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида (63 мг) и CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли при охлаждении льдом DIPEA (30 мкл) и 2-нитробензолсульфонилхлорид (30 мг) и реакционную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl, полученную смесь экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением N-{2-[(3S)-3-[(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]метил]-пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида (94 мг).

Пример получения 185.

К смеси N-{2-[(3S)-3-[(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]метил]пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида (90 мг) и MeCN (1 мл) добавляли при комнатной температуре метилйодид (25 мкл) и карбонат цезия (45 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли EtOAc, полученную смесь фильтровали через целит и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением N-{2-[(3S)-3-[[метил(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]метил]пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида (83 мг).

Пример получения 190.

К смеси N-{2-[(3R)-3-[[метил(трифторацетил)амино]метил]пиперазин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида (40 мг) и CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли 35% водный раствор формальдегида (10 мкл), уксусную кислоту (5 мкл) и NaBH(OAc)₃ (20 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc функционализированный аминосиликагель) с получением N-{2-[(3R)-4-метил-3-[[метил(трифторацетил)амино]метил]пиперазин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида (36 мг).

Пример получения 192.

К смеси гидроксида натрия (60% дисперсия в масле, 0,208 мг) и THF (5 мл) добавляли при -78°C тиофенол (0,38 г) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли 2-бром-4-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензол (1,00 г) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли насыщенный три раза с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением 2-бром-1-нитро-4-(фенилсульфанил)-3-(трифторметил)-бензола (0,50 г).

Пример получения 193.

В атмосфере аргона к смеси 1,3-дифтор-2-(метансульфонил)бензола (1,60 г) и концентрированной серной кислоты (12 мл) добавляли при охлаждении льдом нитрат калия (0,84 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией. Полученное твердое вещество растворяли в EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и сушили над Na₂SO₄. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением 1,3-дифтор-2-(метансульфонил)-4-нитробензола (1,80 г) в виде твердого вещества.

Пример получения 194.

К смеси 4-амино-3-фтор-2-(трифторметил)бензоата (1,30 г) и THF (15 мл) добавляли при охлаждении льдом по каплям 30% раствор пероксида водорода (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в ледяную воду и полученную смесь экстрагировали два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензоата (1,20 г) в виде твердого вещества.

Пример получения 195.

К смеси 3-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензойной кислоты (1,20 г) и CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли по каплям при охлаждении льдом оксалилхлорид (2,03 мл) и добавляли каталитическое количество DMF. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в бензоле (15 мл) и добавляли в течение по меньшей мере 5 мин хлорид алюминия (1,26 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением [3-фтор-4-нитро-2-(трифтор-метил)-фенил](фенил)метанола (0,80 г) в виде твердого вещества.

Пример получения 196.

К смеси (8S)-8-гидроксигексагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-диона (3,250 г), DMF (48 мл) и имидазола (3,972 г) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (10,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH) с получением (8S,8aS)-8-{{трет-бутил-ди(фенил)силил}окси}гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-диона (1,786 г) в качестве менее полярного вещества и (8S,8aR)-8-{{трет-бутилди(фенил)-силил}окси}-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-диона (1,164 г) в качестве более полярного вещества.

Пример получения 197.

К смеси алюмогидрида лития (0,594 г) и THF (40 мл) добавляли раствор (8S,8aR)-8-{{трет-бутилди(фенил)силил}окси}гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-диона (1,164 г) в THF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 17 ч. Реакционную суспензию охлаждали до комнатной температуры и добавляли смесь воды (0,7 мл) и THF (7,7 мл) и 4н. водный раствор гидроксида натрия (0,7 мл). К полученной смеси добавляли Na_2SO_4 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (8S,8aS)-октагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-ола (0,972 г).

Пример получения 216.

В атмосфере аргона, к смеси (8S,8aS)-2-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]октагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-ола (0,375 г), THF (6 мл), бензойной кислоты (0,119 г) и трифенилфосфина (0,349 г) добавляли при охлаждении льдом диизопропилазодикарбоксилат (262 мкл). Реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением бензойной кислоты (8R,8aS)-2-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифторметил)-фенил]октагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-ола (0,518 г).

Пример получения 220.

В атмосфере аргона к смеси трет-бутил {{(3S)-1-(2-бром-6-нитро-3-феноксифенил)пиперидин-3-ил}метил}карбамата (550 мг), циклопропилбороновой кислоты (112 мг), трициклогексилфосфина (30 мг), толуола (9 мл) и воды (1 мл) добавляли ацетат палладия (24 мг) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч при микроволновом излучении. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил {{(3S)-1-(2-циклопропил-6-нитро-3-феноксифенил)пиперидин-3-ил}-метил}карбамата (280 мг).

Пример получения 221.

В атмосфере аргона к смеси (8S,8aS)-2-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]октагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-ола (0,233 г), THF (4 мл), фталимида (0,090 г) и трифенилфосфина (0,173 г) добавляли при охлаждении льдом диизопропилазодикарбоксилат (0,13 мл) и реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. К реакционной смеси добавляли при охлаждении льдом трифенилфосфин (0,173 г) и диизопропилазодикарбоксилат (0,13 мл), затем медленно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением 2-{{(8R,8aS)-2-[6-нитро-3-фенокси-2-(трифторметил)фенил]октагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-ил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (0,214 г).

Пример получения 271.

К смеси трет-бутил {{(3S)-1-{{6-[(2-бром-1,3-тиазол-4-карбонил)амино]-3-(фенилсульфанил)-2-(трифторметил)фенил}пиперидин-3-ил}метил}карбамата (300 мг) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли при охлаждении льдом м-хлорпербензойную кислоту (содержание воды: 40%, 385 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали два раза CH_2Cl_2 . Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил {{(3S)-1-[3-(бензолсульфонил)-6-[(2-бром-1,3-тиазол-4-карбонил)амино]-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}метил}карбамата (200 мг).

Пример получения 272.

В атмосфере аргона, к смеси трет-бутил ((3S)-1-[3-(бензолсульфонил)-6-[(2-бром-1,3-тиазол-4-карбонил)амино]-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил)метил)карбамата (200 мг), 4-(трибутил-станнил)пиридазина (115 мг) и толуола (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (33 мг) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением трет-бутил ((3S)-1-[3-(бензолсульфонил)-6-[[2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбонил]амино]-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил)метил)карбамата (100 мг).

Соединения, представленные в табл. 5-1 - 5-35 ниже, получали таким же методом, как методы получения в описанных выше примерах получения. В табл. 5-1 - 5-35 представлены структуры соединений, полученных в примерах получения, и в табл. 6-1 - 6-12 представлены методы получения соединений из примеров получения и физико-химические данные. Эти соединения могут быть легко получены путем использования методов получения в описанных выше примерах получения, методов, очевидных для специалистов в данной области, или модифицированных методов.

Пример 1.

К смеси N-[2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-4-ил)-4-феноксис-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (93 мг) и CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли 35% водный раствор формальдегида (50 мкл), уксусную кислоту (40 мкл) и NaBH(OAc)₃ (100 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество отверждали с помощью MeCN, собирали фильтрацией и затем сушили при пониженном давлении с получением N-[2-(9-метил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-4-ил)-4-феноксис-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (72 мг) в виде твердого вещества.

Пример 6.

К смеси N-{2-[(3R)-4-метил-3-[[метил(трифторацетил)амино]-метил]пиперазин-1-ил]-4-феноксис-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (35 мг) и метанола (0,5 мл) добавляли K₂CO₃ (15 мг) и воду (0,1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит, фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол/водный аммиак). Полученный неочищенный продукт отверждали с помощью диэтилового эфира и полученное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили при 50°C при пониженном давлении с получением N-[2-[(3S)-4-метил-3-[(метиламино)метил]пиперазин-1-ил]-4-феноксис-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (17 мг) в виде твердого вещества.

Пример 9.

К смеси трет-бутил {[3(S)-1-3-феноксис-6-[2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид]-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-ил}-метил)карбамата (5,83 г) и CH₂Cl₂ (60 мл) добавляли при охлаждении льдом TFA (7 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью CH₂Cl₂ и затем нейтрализовывали путем добавления при охлаждении льдом насыщенного водного раствора NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали хлороформом и экстракт затем сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол/водный аммиак). Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром с получением N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-феноксис-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (3,52 г) в виде твердого вещества.

Пример 49.

К смеси N-{2-[(3R)-3-[[метил(2-нитробензол-1-сульфонил)-амино]метил]пиперидин-1-ил]-4-феноксис-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (202 мг) и DMF (1 мл) добавляли тиогликолевую кислоту (60 мкл) и моногидрат гидроксида лития (60 мг) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем к реакционной смеси добавляли CH₂Cl₂ и насыщенный водный раствор NaHCO₃, полученную смесь перемешивали и экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/хлороформ) с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество отверждали с помощью MeCN, собирали фильтрацией и затем сушили при пониженном давлении с получением N-[2-[(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-4-феноксис-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (29 мг) в виде твердого вещества.

Пример 54.

К смеси N-{2-[(3R)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (83 мг) и CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли 35% водный раствор формальдегида (50 мкл), уксусную кислоту (35 мкл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (100 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол), полученное вещество растворяли в EtOAc, затем добавляли 4 М раствор HCl в EtOAc (120 мкл) и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили при 50°C при пониженном давлении с получением N-[2-{(3R)-3-[(диметиламино)метил]пиперидин-1-ил}-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорида (71 мг) в виде твердого вещества.

Пример 59.

К смеси N-[2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-4-ил)-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (100 мг) и MeCN (1 мл) добавляли DIPEA (35 мкл) и 1-бром-2-метоксиэтан (20 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч при микроволновом излучении. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) и разбавляли с помощью EtOAc, добавляли при комнатной температуре 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (130 мкл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением N-{2-[9-(2-метоксиэтил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-4-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид дигидрохлорида (67 мг) в виде твердого вещества.

Пример 62.

К смеси N-[2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-4-ил)-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (150 мг) и CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли при комнатной температуре 3-оксетанон (60 мг), уксусную кислоту (45 мкл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (160 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество отверждали с помощью EtOAc, Hex и диизопропилового эфира, собирали фильтрацией и затем сушили при пониженном давлении с получением N-{2-[9-(оксетан-3-ил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-4-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (99 мг) в виде твердого вещества.

Пример 63.

К смеси N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(2R)-2-формилпирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (60 мг) и CH_2Cl_2 (0,5 мл) добавляли 3-оксетанамин (25 мг), уксусную кислоту (20 мкл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (70 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагировали, используя фазовый сепаратор ISOLUTE (зарегистрированный товарный знак), и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением маслянистого вещества. К полученному маслянистому веществу добавляли диэтиловый эфир и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(2R)-2-[(оксетан-3-ил)амино]метил]пирролидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (20 мг) в виде твердого вещества.

Пример 64.

Смесь 2-бром-1-нитро-4-фенокси-3-(трифторметил)бензола (10,9 мг), трет-бутил метил-[(пиперидин-3-ил)метил]карбамата (20,7 мг), DIPEA (20 мкл) и NMP (250 мкл) перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь охлаждали, затем добавляли PS-изоцианат (150 мг) и хлороформ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После этого отделяли нерастворимые вещества фильтрацией и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли этанол (0,8 мл), воду (0,2 мл), NH_4Cl (0,8 мг) и восстановленное железо (10 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и хлороформ, проводили процесс разделения жидкостей и полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (6,2 мг), DIPEA (10 мкл) и DMF (185 мкл), затем добавляли раствор NATU (13,3 мг) в DMF (200 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Проводили разделение и очистку методом HPLC. колонка: SunFire (зарегистрированный товарный знак) (MeOH/0,1% $\text{HCOOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$), к полученному остатку добавляли TFA (500 мкл) и полученную смесь

перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и хлороформ, проводили процесс разделения жидкостей и полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением N-[2-{3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил}-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (3,8 мг).

Пример 78.

К смеси N-{2-[(8R,8aS)-8-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (0,097 г) и MeOH (1,4 мл) добавляли моногидрат гидразина (19,8 мкл) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в 5% водный раствор гидроксида натрия и полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 и объединенный органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением N-{2-[(8R,8aS)-8-аминогексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (0,047 г).

Пример 83.

К N-[4-(2-фторфенокси)-2-{(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил}-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моногидрохлоридной соли (200 мг) добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaHCO_3 и реакционную смесь перемешивали в течение некоторого времени. Водный слой отделяли, водный слой экстрагировали смесью растворителей EtOAc и MeOH и объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 2-пропанол (4 мл) и перемешивали в течение некоторого времени при 80°C . К смеси добавляли фумаровую кислоту (40 мг) и воду (200 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Осадок собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением N-[4-(2-фторфенокси)-2-{(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил}-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоата] (141 мг) в виде кристаллов.

Пример 84.

К N-{2-[(3S)-3(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамиду (100 мг) добавляли этанол (2 мл) и перемешивали при 75°C с получением раствора. К раствору добавляли фумаровую кислоту (23 мг) и воду (400 мкл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением N-{2-[(3S)-3(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоата] (73 мг) в виде кристаллов.

Соединения, представленные в табл. 7-1 - 7-11 ниже, получали таким же методом, как методы получения в описанных выше примерах. В табл. 7-1 - 7-11 представлены структуры соединений из каждого примера, и в табл. 8-1 - 8-5 представлены методы получения соединений из каждого примера и физико-химические данные. Эти соединения могут быть легко получены путем использования методов получения из приведенных выше примеров, методов, очевидных для специалистов в данной области, или модифицированных этих методов.

В табл. 9 представлена структура и физико-химические данные для соединения из справочного примера. Это соединение может быть легко получено путем использования методов получения из приведенных выше примеров или примеров получения методов, очевидных для специалистов в данной области, или модифицированных этих методов.

В приведенных ниже таблицах могут использоваться следующие условные сокращенные обозначения:

PEX: номер примера получения;

Ex: номер примера;

PSyn: метод получения соединения из примера получения (номер PSyn в столбце таблицы указывает, что данное соединение было получено тем же самым методом, что и метод для соединения из примера получения, чей номер является таким же, что и номер PSyn в столбце таблицы, и с использованием соответствующих исходных материалов; например, соединение с номером PSyn в столбце таблицы, являющимся 1, получали тем же самым методом, что и метод для соединения из примера получения 1);

Syn: метод получения соединения из примера (номер Syn в столбце таблицы указывает, что данное соединение было получено тем же самым методом, что и метод для соединения из примера, чей номер является таким же, что и номер Syn в столбце таблицы, и с использованием соответствующих исходных материалов и, например, соединение с номером Syn в столбце таблицы, являющимся 1, получали тем же самым методом, что и метод для соединения из примера 1);

Str: химическая структурная формула;

DAT: физико-химические данные;

ESI+: величина отношения m/z в масс-спектрометрическом анализе (метод ионизации ESI, $[M+H]^+$ или $[M+Na]^+$, если не указано иное);

ESI-: величина отношения m/z в масс-спектрометрическом анализе (метод ионизации ESI, $[M-H]$, если не указано иное);

ЯМР DMSO- d_6 (400 МГц) или ЯМР DMSO- d_6 (500 МГц): δ величина химического сдвига (ppm) в 1H -ЯМР в DMSO- d_6 ;

ЯМР $CDCl_3$ (400 МГц) или ЯМР $CDCl_3$ (500 МГц): δ величина химического сдвига (ppm) в 1H -ЯМР в $CDCl_3$;

с: синглет (спектр);

д: дуплет (спектр);

т: триплет (спектр);

м: мультиплет (спектр);

уш: уширенный (спектр);

дд: двойной дуплет (спектр).

Если не указано иное, то соединение является оптическим изомером, имеющим абсолютную стереохимическую конформацию, описанную в химической структурной формуле. В структурной формуле HCl указывает на то, что данное соединение является моногидрохлоридом, 2HCl указывает на то, что данное соединение является дигидрохлоридом, и 3HCl указывает на то, что данное соединение является тригидрохлоридом.

Таблица 5-1

PEX	Str	PEX	Str
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

Таблица 5-2

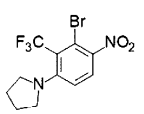
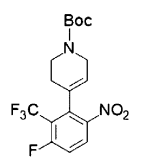
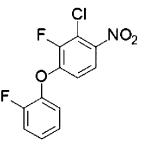
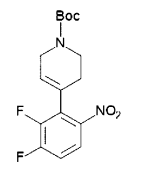
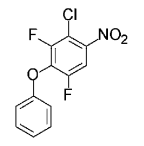
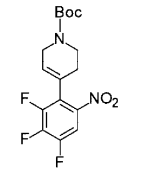
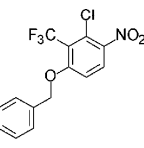
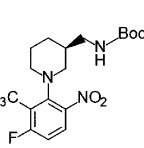
PEX	Str	PEX	Str
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

Таблица 5-3

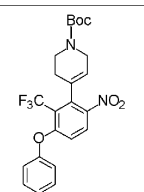
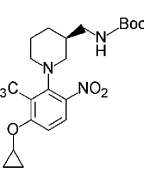
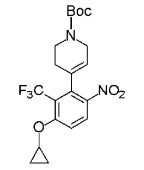
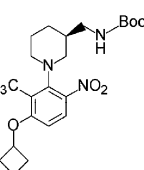
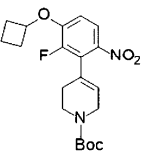
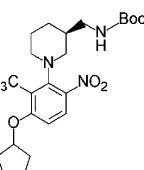
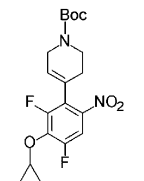
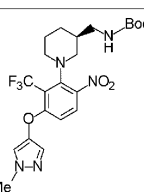
PEX	Str	PEX	Str
17		21	
18		22	
19		23	
20		24	

Таблица 5-4

PEX	Str	PEX	Str
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

Таблица 5-5

PEX	Str	PEX	Str
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

Таблица 5-6

PEX	Str	PEX	Str
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

Таблица 5-7

PEX	Str	PEX	Str
49		53	
50		54	
51		55	
52		56	

Таблица 5-8

PEX	Стр	PEX	Стр
57		61	
58		62	
59		63	
60		64	

Таблица 5-9

PEX	Стр	PEX	Стр
65		69	
66		70	
67		71	
68		72	

Таблица 5-10

PEX	Стр	PEX	Стр
73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

Таблица 5-11

PEX	Стр	PEX	Стр
81		85	
82		86	
83		87	
84		88	

Таблица 5-12

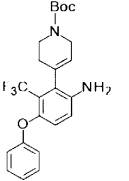
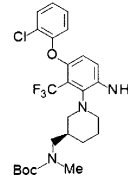
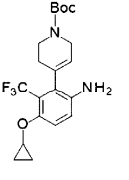
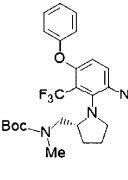
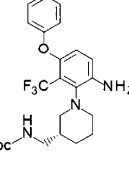
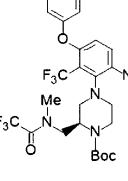
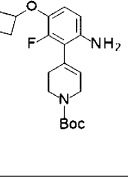
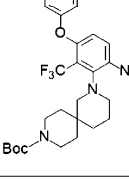
PEX	Стр	PEX	Стр
89		93	
90		94	
91		95	
92		96	

Таблица 5-13

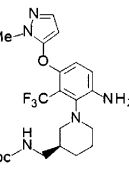
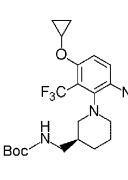
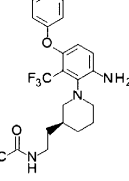
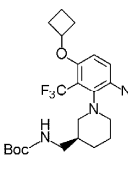
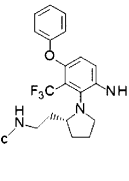
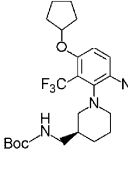
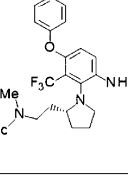
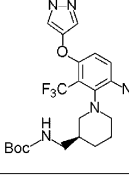
PEX	Стр	PEX	Стр
97		101	
98		102	
99		103	
100		104	

Таблица 5-14

PEX	Стр	PEX	Стр
105		109	
106		110	
107		111	
108		112	

Таблица 5-15

PEX	Стр	PEX	Стр
113		117	
114		118	
115		119	
116		120	

Таблица 5-16

PEX	Str	PEX	Str
121		125	
122		126	
123		127	
124		128	

Таблица 5-17

PEX	Str	PEX	Str
129		133	
130		134	
131		135	
132		136	

Таблица 5-18

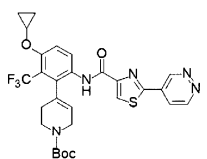
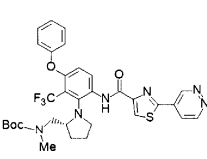
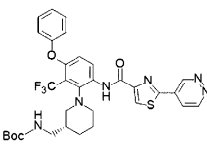
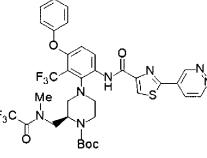
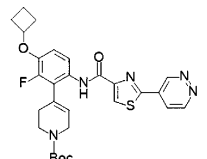
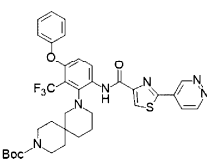
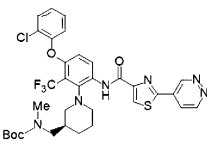
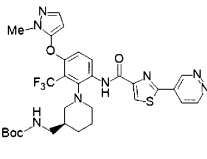
PEX	Стр	PEX	Стр
137		141	
138		142	
139		143	
140		144	

Таблица 5-19

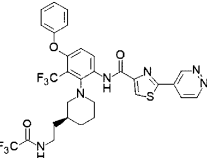
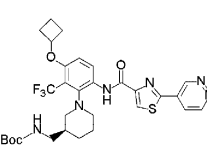
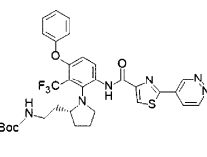
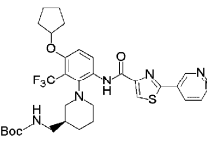
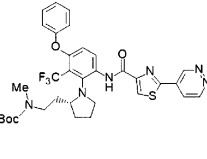
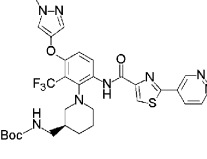
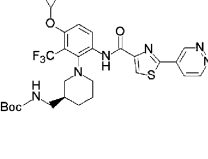
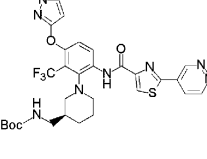
PEX	Стр	PEX	Стр
145		149	
146		150	
147		151	
148		152	

Таблица 5-20

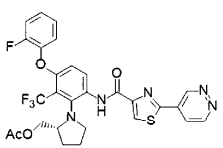
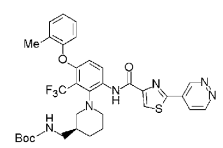
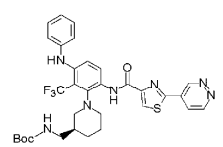
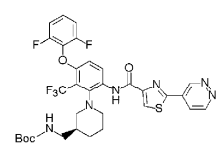
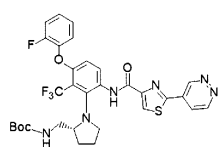
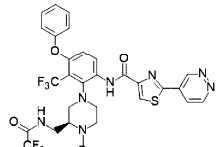
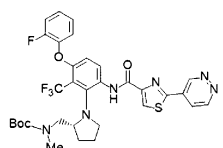
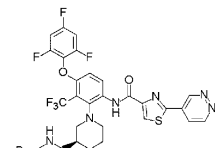
PEX	Стр	PEX	Стр
153		157	
154		158	
155		159	
156		160	

Таблица 5-21

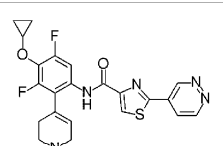
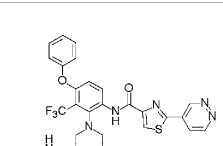
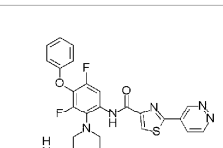
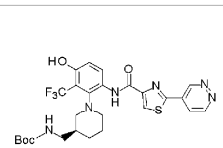
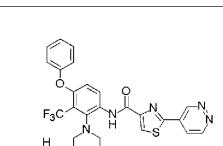
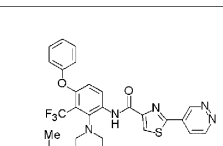
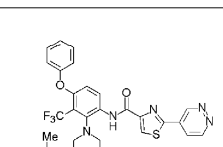
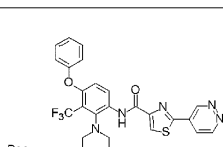
PEX	Стр	PEX	Стр
161		165	
162		166	
163		167	
164		168	

Таблица 5-22

PEX	Стр	PEX	Стр
169		173	
170		174	
171		175	
172		176	

Таблица 5-23

PEX	Стр	PEX	Стр
177		181	
178		182	
179		183	
180		184	

Таблица 5-24

PEX	Str	PEX	Str
185		189	
186		190	
187		191	
188			

Таблица 5-25

PEX	Str	PEX	Str
192		196-1	
193		196-2	
194		197	
195		198	

Таблица 5-26

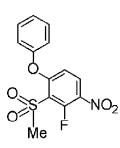
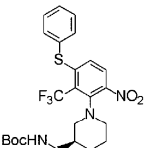
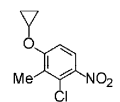
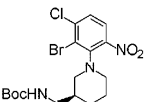
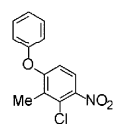
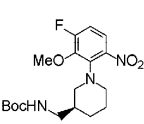
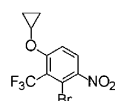
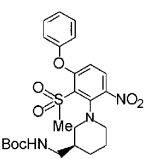
PEX	Стр	PEX	Стр
199		203	
200		204	
201		205	
202		206	

Таблица 5-27

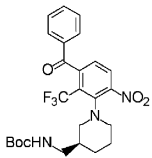
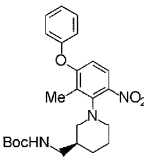
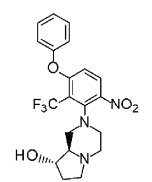
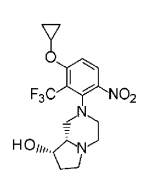
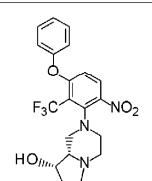
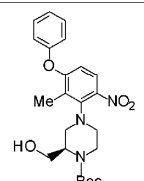
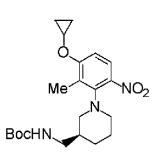
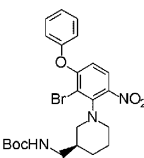
PEX	Стр	PEX	Стр
207		211	
208		212	
209		213	
210		214	

Таблица 5-28

PEX	Стр	PEX	Стр
215		219	
216		220	
217		221	
218		222	

Таблица 5-29

PEX	Стр	PEX	Стр
223		227	
224		228	
225		229	
226		230	

Таблица 5-30

PEX	Стр	PEX	Стр
231		235	
232		236	
233		237	
234		238	

Таблица 5-31

PEX	Стр	PEX	Стр
239		243	
240		244	
241		245	
242		246	

Таблица 5-32

PEX	Стр	PEX	Стр
247		251	
248		252	
249		253	
250		254	

Таблица 5-33

PEX	Стр	PEX	Стр
255		259	
256		260	
257		261	
258		262	

Таблица 5-34

PEX	Стр	PEX	Стр
263		267	
264		268	
265		269	
266		270	

Таблица 5-35

PEX	Стр	PEX	Стр
271		272	

Таблица 6-1

PEX	PSyn	DAT
1	1	ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 7,16-7,21 (3H, м), 7,26-7,32 (1H, м), 7,45-7,51 (2H, м), 8,15-8,20 (1H, м)
2	1	ESI+: 402,3
3	1	ЯМР CDCl3 (500 МГц): 6,73-6,85 (2H, м), 6,92-7,00 (1H, м), 7,01-7,05 (1H, м), 7,37-7,44 (1H, м), 7,69-7,73 (1H, м)
4	1	ЯМР CDCl3 (500 МГц): 6,90-6,94 (1H, м), 7,01-7,06 (2H, м), 7,10-7,16 (2H, м), 7,65-7,69 (1H, м)
5	1	ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 7,04-7,08 (1H, м), 7,36-7,40 (2H, м), 7,46-7,50 (1H, м), 7,68-7,71 (1H, м), 8,15-8,18 (1H, м)
6	1	ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 7,15-7,19 (1H, м), 7,32-7,36 (2H, м), 7,37-7,39 (1H, м), 7,49 (1H, т), 8,19-8,23 (1H, м)
7	1	ESI+: 387,1
8	1	ESI+: 365,1
9	1	ESI+: 341,2
10	1	ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 7,08-7,14 (1H, м), 7,30-7,53 (4H, м), 8,01 (1H, дд)
11	1	ЯМР CDCl3 (400 МГц): 6,98 (2H, д), 7,15-7,19 (1H, м), 7,33-7,39 (2H, м), 7,74 (1H, дд)
12	1	ЯМР CDCl3 (400 МГц): 5,28 (2H, с), 7,05 (1H, д), 7,34-7,44 (5H, м), 7,85 (1H, д)
13	13	ESI+: 413,1
14	13	ESI+: 363,3

15	13	ЯМР CDC13 (400 МГц): 1,50 (9H, c), 2,38 (2H, уш.с), 3,68 (2H, уш.с), 4,03 (2H, уш.с), 5,61 (1H, уш.с), 7,66-7,71 (1H, м)
16	16	ESI+: 422,3
17	17	ESI+: 487,2
18	17	ESI+: 451,2
19	17	ESI+: 415,3
20	17	ЯМР CDC13 (400 МГц): 0,69-0,74 (2H, м), 0,89-0,93 (2H, м), 1,50 (9H, c), 2,38 (2H, уш.с), 3,68 (2H, уш.с), 4,01 (2H, уш.с), 4,34-4,39 (1H, м), 5,55 -5,58 (1H, м), 7,61 (1H, д)

Таблица 6-2

PEX	PSyn	DAT
21	21	ESI+: 460,5
22	21	ESI+: 474,7
23	21	ESI+: 488,2
24	21	ESI+: 500,2
25	21	ESI+: 400,1
26	21	ESI+: 495,3
27	21	ESI+: 510,3
28	21	ESI+: 532,2
29	21	ESI+: 550,2
30	30	ЯМР CDC13 (400 МГц): 1,33-1,44 (1H, м), 1,68-1,79 (1H, м), 1,91-1,99 (2H, м), 2,21-2,27 (1H, м), 2,77-2,83 (1H, м), 2,88-2,94 (1H, м), 3,30-3,38 (2H, м), 3,61-3,71 (2H, м), 7,81-7,89 (4H, м)
31	31	ESI+: 265,4
32	32	ESI+: 347,4
33	33	ESI+: 225,4
34	34	ESI+: 496,2
35	34	ESI+: 536,4
36	34	ESI+: 536,4
37	34	ESI+: 536,4
38	34	ESI+: 530,2
39	34	ESI+: 552,3, 554,3
40	34	ESI+: 543,4
41	34	ESI+: 497,3
42	34	ESI+: 495,4
43	34	ESI+: 450,4
44	34	ESI+: 494,2
45	34	ЯМР CDC13 (400 МГц): 1,19-1,22 (1H, м), 1,68-1,85 (3H, м), 2,18 (1H, уш.с), 2,79-2,84 (1H, м), 3,02-3,09 (3H, м), 3,50-3,61 (2H, м), 5,18 (2H, c), 6,80 (1H, д), 7,31-7,42 (5H, м), 7,64 (1H, д), 7,69-7,72 (2H, м), 7,81-7,85 (2H, м)
46	34	ESI+: 496,4
47	34	ESI+: 560,4
48	34	ESI+: 482,2

Таблица 6-3

PEX	PSyn	DAT
49	34	ESI+: 520,3
50	34	ESI+: 558,4
51	34	ESI+: 506,3
52	34	ESI+: 518,4
53	34	ESI+: 522,2
54	34	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,46 (9H, c), 2,89-3,13 (4H, м), 3,28-3,33 (2H, м), 3,71-3,88 (3H, м), 4,88 (1H, уш.с), 6,73 (1H, д), 7,04-7,06 (2H, м), 7,22-7,24 (1H, м), 7,40-7,44 (2H, м), 7,63 (1H, д)
55	34	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,46 (9H, c), 2,90 (1H, д), 2,96-3,14 (3H, м), 3,27-3,34 (2H, м), 3,71-3,81 (2H, м), 3,87 (1H, д), 4,88 (1H, уш.с), 6,73 (1H, д), 7,04-7,06 (2H, м), 7,22-7,26 (1H, м), 7,40-7,44 (2H, м), 7,63 (1H, д)
56	34	ESI+: 534,4
57	34	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,14-1,20 (1H, м), 1,42 (9H, c), 1,57-1,75 (3H, м), 1,99-2,02 (1H, м), 2,71-2,83 (5H, м), 3,03-3,13 (4H, м), 6,96 (2H, д), 7,10-7,14 (1H, м), 7,31-7,35 (2H, м), 7,39 (1H, д)
58	1+34	ESI+: 500,3
59	1+34	ESI+: 401,3
60	60	ESI+: 550,4
61	60	ESI+: 566,4
62	60	ESI+: 518,4
63	60	ESI+: 550,4
64	60	ESI+: 532,4
65	60	ESI+: 514,2
66	60	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,46 (9H, c), 2,89-3,10 (7H, м), 3,29-3,43 (2H, м), 3,75-3,88 (3H, м), 6,73 (1H, д), 7,05 (2H, д), 7,22-7,26 (1H, м), 7,40-7,44 (2H, м), 7,63 (1H, д)
67	60	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,46 (9H, c), 2,89-3,11 (7H, м), 3,28-3,44 (2H, м), 3,74-3,99 (3H, м), 6,73 (1H, д), 7,05 (2H, д), 7,23-7,26 (1H, м), 7,40-7,44 (2H, м), 7,63 (1H, д)
68	68	ESI-: 494,3

Таблица 6-4

PEX	PSyn	DAT
69	69	ESI+: 511,4
70	70	ESI+: 629,4
71	71	ESI+: 603,4
72	72	ESI+: 443,2
73	73	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,08-1,18 (2H, м), 1,62-1,87 (3H, м), 2,54-2,64 (2H, м), 2,72-2,78 (1H, м), 2,97-3,09 (2H, м), 3,19-3,29 (1H, м), 6,84-6,97 (2H, м), 7,08-7,14 (1H, м), 7,31-7,40 (3H, м)
74	73	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,03-1,06 (1H, м), 1,65-1,88 (4H, м), 2,58-2,69 (3H, м), 2,95-3,19 (3H, м), 5,21 (2H, c), 6,82 (1H, д), 7,32-7,41 (5H, м), 7,66 (1H, д)
75	75	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,14-1,28 (2H, м), 1,42-1,43 (9H, м), 1,59-1,88 (3H, м), 2,74-3,24 (6H, м), 4,45-4,56 (1H, м), 6,83-6,98 (2H, м), 7,08-7,15 (1H, м), 7,31-7,40 (3H, м)
76	75	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,08-1,10 (1H, м), 1,43 (9H, c), 1,65-1,88 (4H, м), 2,65-2,71 (1H, м), 2,90-3,11 (5H, м), 4,53 (1H, уш.с), 5,21 (2H, c), 6,83 (1H, д), 7,32-7,41 (5H, м), 7,66 (1H, д)
77	77	ESI+: 466,3
78	77	ESI+: 498,4
79	77	ESI+: 484,4
80	77	ESI+: 500,2, 502,2
81	77	ESI+: 500,4, 502,3
82	77	ESI+: 491,4
83	77	ESI+: 467,4

84	77	ESI+: 443,4
85	77	ESI+: 420,5
86	77	ESI+: 530,3
87	77	ESI+: 484,5
88	77	ESI+: 452,3
89	77	ESI+: 457,2
90	77	ESI+: 421,4
91	77	ESI+: 466,4
92	77	ESI+: 385,4

Таблица 6-5

PEX	PSyn	DAT
93	77	ESI+: 514,4, 516,4
94	77	ESI+: 466,4
95	77	ESI+: 577,4
96	77	ESI+: 528,4
97	77	ESI+: 470,4
98	77	ESI+: 476,4
99	77	ESI+: 466,4
100	77	ESI+: 480,4
101	77	ESI+: 430,3
102	77	ESI+: 444,1
103	77	ESI+: 458,3
104	77	ESI+: 470,3
105	77	ESI+: 470,3
106	77	ESI+: 413,2
107	77	ESI+: 464,2
108	77	ESI+: 470,3
109	77	ESI+: 484,4
110	77	ESI+: 423,9
111	77	ESI+: 502,2
112	77	ESI+: 520,3
113	77	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 0,53-0,58 (2H, м), 0,85-0,90 (2H, м), 1,50 (9H, с), 2,31 (2H, уш.с), 3,63 (2H, т), 3,76 (2H, уш.с), 4,00-4,06 (1H, м), 4,06 (2H, уш.с), 5,76 (1H, уш.с), 6,24 (1H, дд)
114	77	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 0,96-1,04 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,43-1,82 (4H, м), 2,69-2,74 (1H, м), 2,93-3,03 (5H, м), 4,31 (2H, уш.с), 4,57 (1H, уш.с), 6,33 (1H, дд), 6,92 (2H, д), 7,02 (1H, т), 7,28 (2H, т)
115	77	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,43 (9H, с), 2,67-2,98 (2H, м), 3,11-3,26 (3H, м), 3,52-3,96 (4H, м), 6,72-6,84 (3H, м), 6,95-7,04 (2H, м), 7,24-7,30 (2H, м)
116	77	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,44 (9H, с), 2,75 (1H, д), 2,83 (1H, д), 2,94 (3H, с), 3,04-3,16 (1H, м), 3,28-3,49 (2H, м), 3,70-4,00 (4H, м), 4,23 (2H, уш.с), 6,74-6,85 (2H, м), 6,90 (2H, д), 7,00-7,05 (1H, м), 7,26-7,30 (2H, м)

Таблица 6-6

PEX	PSyn	DAT
117	77	ЯМР CDC13 (400 МГц): 1,46 (9H, c), 2,69-3,00 (2H, м), 3,15-3,28 (3H, м), 3,48-3,98 (4H, м), 6,74-6,79 (2H, м), 6,84-6,86 (1H, м), 6,97-7,06 (2H, м), 7,26-7,32 (2H, м)
118	77	ESI+: 390,3
119	77	ЯМР CDC13 (400 МГц): 1,44 (9H, c), 2,75 (1H, д), 2,84 (1H, д), 2,94 (3H, c), 3,02-3,17 (1H, м), 3,28-3,46 (2H, м), 3,67-3,99 (4H, м), 4,23 (2H, уш.с), 6,74-6,84 (2H, м), 6,90 (2H, д), 7,00-7,06 (1H, м), 7,28-7,30 (2H, м)
120	77	ЯМР CDC13 (400 МГц): 1,45 (9H, c), 1,64-1,69 (2H, м), 2,73-2,89 (2H, м), 2,96-3,17 (1H, м), 3,19-3,48 (3H, м), 3,63-4,00 (4H, м), 4,22 (1H, уш.с), 4,90 (1H, уш.с), 6,73-6,85 (2H, м), 6,88-6,94 (2H, м), 6,99-7,05 (1H, м), 7,28-7,33 (2H, м)
121	77	ESI+: 448,3
122	122	ESI+: 467,4
123	123	ESI+: 563,2
124	124	ESI+: 655,3
125	124	ESI+: 687,4
126	124	ESI+: 695,4
127	124	ESI+: 689,4
128	124	ESI+: 711,4, 713,4
129	124	ESI+: 702,4
130	124	ESI+: 678,4
131	124	ESI+: 632,4
132	124	ESI+: 609,2
133	124	ESI+: 697,5
134	124	ESI+: 673,4
135	124	ESI+: 641,3
136	124	ESI+: 624,2
137	124	ESI+: 588,2
138	124	ESI+: 655,4
139	124	ESI+: 574,4
140	124	ESI+: 703,4
141	124	ESI+: 655,4

Таблица 6-7

PEX	PSyn	DAT
142	124	ESI+: 788,4
143	124	ESI+: 717,4
144	124	ESI+: 659,4
145	124	ESI+: 665,3
146	124	ESI+: 677,4
147	124	ESI+: 669,4
148	124	ESI+: 619,3
149	124	ESI+: 633,3
150	124	ESI+: 647,3
151	124	ESI+: 659,3
152	124	ESI+: 659,5
153	124	ESI+: 602,3
154	124	ESI+: 654,2
155	124	ESI+: 659,3
156	124	ESI+: 673,3
157	124	ESI+: 669,3
158	124	ESI-: 689,2
159	124	ESI+: 752,3
160	124	ESI-: 707,1
161	124	ESI+: 578,3
162	124	ESI+: 623,3

163	124	ESI+: 679,3
164	124	ESI+: 693,3
165	124	ESI+: 679,3
166	124	ESI+: 601,1
167	124	ESI+: 693,2
168	124	ESI+: 693,2
169	124	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,18-1,31 (1H, м), 1,31 (9H, уш.с), 1,96-2,31 (4H, м), 2,75 (3H, с), 2,93-3,30 (6H, м), 6,95 (2H, д), 7,07 (1H, т), 7,31 (2H, т), 7,90-7,98 (1H, м), 8,37-8,40 (1H, м), 8,47 (1H, с), 9,40 (1H, уш.с), 9,80-9,85 (1H, м), 10,88 (1H, уш.с)
170	77+124	ESI+: 673,4
171	77+124	ESI+: 687,4
172	172	ESI+: 560,2

Таблица 6-8

PEX	PSyn	DAT
173	173	ESI+: 558,2
174	174	ESI+: 732,9
175	175	ESI+: 661,3
176	176	ESI+: 524,2
177	176	ESI+: 488,1
178	176	ESI+: 452,3
179	176	ESI+: 666,4
180	176	ESI+: 652,3
181	176	ESI+: 456,2
182	182	ESI+: 740,3
183	182	ESI+: 740,3
184	182	ESI+: 758,1
185	185	ESI+: 754,3
186	185	ESI+: 754,4
187	185	ESI+: 772,4
188	185	ESI+: 786,3
189	185	ESI+: 816,4
190	190	ESI+: 680,3
191	190	ESI+: 666,4

Таблица 6-9

PEX	PSyn	DAT
192	192	ЯМР DMSO-d6 (400 МГц): 7,00 (1H, д), 7,57-7,64 (5H, м), 7,97 (1H, д)
193	193	ЯМР DMSO-d6 (400 МГц): 3,52 (3H, с), 7,61 (1H, т), 8,55-8,61 (1H, м)
194	194	ESI+: 275,3
195	195	ЯМР DMSO-d6 (400 МГц): 7,60 (2H, т), 7,67 (1H, д), 7,75-7,81 (3H, м), 8,58 (1H, т)
196-1	196	ЯМР CDCl3 (400 МГц): 1,09 (9H, с), 1,61-1,70 (1H, м), 1,75-1,84 (1H, м), 3,47-3,54 (1H, м), 3,69-3,80 (2H, м), 4,01-4,07 (2H, м), 4,84-4,87 (1H, м), 6,00-6,01 (1H, м), 7,37-7,46 (6H, м), 7,67-7,74 (4H, м)
196-2	196	ЯМР CDCl3 (400 МГц): 1,00 (9H, с), 1,60-1,69 (2H, м), 3,37-3,43 (1H, м), 3,95-4,20 (4H, м), 4,81 (1H, уш.с), 6,43 (1H, уш.с), 7,37-7,46 (6H, м), 7,64-7,76 (4H, м)
197	197	ESI+: 143,1
198	197	ESI+: 143,1
199	1	ЯМР CDCl3 (400 МГц): 3,46 (3H, с), 6,75 (1H, дл), 7,16 (2H, д), 7,36 (1H, т), 7,51 (2H, т), 8,18 (1H, т)
200	1	ЯМР CDCl3 (400 МГц): 0,80-0,91 (4H, м), 2,29 (3H, с), 3,80-3,84 (1H, м), 7,20 (1H, д), 7,79 (1H, д)
201	1	ЯМР CDCl3 (400 МГц): 2,47 (3H, с), 6,73 (1H, д), 7,00-7,02 (2H, м), 7,20-7,24 (1H, м), 7,39-7,43 (2H, м), 7,65 (1H, д)
202	1	ЯМР CDCl3 (400 МГц): 0,83-0,97 (4H, м), 3,87-3,92 (1H, м), 7,48 (1H, д), 7,79 (1H, д)
203	34	ESI+: 535,1
204	34	ESI+: 449,9
205	34	ESI+: 384,1
206	34	ESI+: 506,3
207	34	ESI+: 530,0
208	34	ESI+: 424,2
209	34	ESI+: 424,3
210	34	ESI+: 406,3
211	34	ESI+: 442,4
212	34	ESI+: 388,2

Таблица 6-10

PEX	PSyn	DAT
213	34	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,49 (9H, c), 2,33 (3H, c), 2,88-3,44 (5H, м), 3,80-4,32 (4H, м), 6,61 (1H, д), 6,99 (2H, д), 7,14-7,22 (1H, м), 7,31-7,52 (3H, м)
214	1	ESI+: 508,2
215	1	ESI+: 458,6
216	216	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,79-1,84 (1H, м), 2,47-2,57 (4H, м), 2,96-2,99 (1H, м), 3,07-3,18 (3H, м), 3,32-3,39 (2H, м), 5,04-5,09 (1H, м), 6,70 (1H, д), 7,04 (2H, д), 7,23 (1H, т), 7,39-7,46 (4H, м), 7,54-7,58 (1H, м), 7,60 (1H, д), 8,03 (2H, д)
217	216	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,98-2,05 (1H, м), 2,17-2,26 (1H, м), 2,39-2,50 (3H, м), 3,06-3,14 (2H, м), 3,23-3,34 (2H, м), 3,39-3,44 (2H, м), 5,45-5,49 (1H, м), 6,71 (1H, д), 7,04 (2H, д), 7,23 (1H, т), 7,39-7,46 (4H, м), 7,54-7,59 (2H, м), 8,06 (2H, д)
218	34	ESI+: 424,3
219	34	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,70-1,78 (1H, м), 2,05-2,26 (3H, м), 2,32-2,37 (1H, м), 3,00-3,04 (2H, м), 3,19-3,23 (2H, м), 3,29-3,35 (2H, м), 4,16-4,19 (1H, м), 6,71 (1H, д), 7,05 (2H, д), 7,23 (1H, т), 7,39-7,44 (2H, м), 7,60 (1H, д)
220	220	ESI+: 468,1
221	221	ESI+: 553,3
222	221	ESI+: 553,2
223	221	ESI+: 553,2
224	221	ESI+: 553,3
225	221	ESI+: 517,3
226	68	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,48-1,51 (9H, м), 2,27 (3H, c), 2,93-3,16 (1H, м), 3,18-3,63 (4H, м), 3,85-4,13 (1H, м), 4,68-4,90 (1H, м), 6,61 (1H, д), 6,95-7,04 (2H, м), 7,15-7,22 (1H, м), 7,32-7,43 (2H, м), 7,48 (1H, д), 9,68-9,70 (1H, м)
227	69	ЯМР CDCl ₃ (400 МГц): 1,45-1,48 (9H, м), 2,25 (3H, c), 2,32 (3H, c), 2,71-3,65 (7H, м), 3,80-4,75 (2H, м), 6,53-6,66 (1H, м), 6,91-7,04 (2H, м), 7,13-7,21 (1H, м), 7,32-7,49 (3H, м)

Таблица 6-11

PEX	PSyn	DAT
228	70	ESI+: 575,5
229	73	ESI+: 423,3
230	73	ESI+: 423,2
231	73	ESI+: 423,3
232	73	ESI+: 387,3
233	75	ESI+: 523,4
234	75	ESI+: 523,3
235	75	ESI+: 523,4
236	75	ESI+: 487,3
237	60	ESI+: 537,3
238	60	ESI+: 501,4
239	30	ЯМР CDC13 (400 МГц): 2,30-2,31 (3H, м), 2,74-3,51 (12H, м), 6,59 (1H, д), 6,95-7,03 (2H, м), 7,14-7,22 (1H, м), 7,34-7,52 (3H, м)
240	190	ЯМР CDC13 (400 МГц): 2,29-2,30 (3H, м), 2,41-2,57 (4H, м), 2,61-2,74 (1H, м), 2,82-3,34 (9H, м), 3,67-4,05 (1H, м), 6,59 (1H, д), 6,97-7,03 (2H, м), 7,15-7,21 (1H, м), 7,35-7,46 (3H, м)
241	77	ESI+: 504,5
242	77	ESI+: 438,1
243	77	ESI+: 428,9
244	77	-
245	77	ESI+: 477,5
246	77	ESI+: 523,3
247	77	ESI+: 523,3
248	77	ESI+: 376,4
249	77	ESI+: 412,3
250	77	ESI+: 507,4
251	77	ESI+: 493,4
252	77	ESI+: 493,4
253	77	ESI+: 457,4
254	77	ESI+: 471,4

Таблица 6-12

PEX	PSyn	DAT
255	77	ЯМР CDC13 (400 МГц): 2,18 (3H, с), 2,40-2,66 (5H, м), 2,84-3,03 (3H, м), 3,18 (3H, с), 3,28-3,34 (1H, м), 3,39-3,82 (2H, м), 3,88-4,01 (1H, м), 6,59 (1H, д), 6,70 (1H, д), 6,83 (2H, д), 6,94-7,01 (1H, м), 7,22-7,34 (2H, м)
256	124	ESI+: 695,1
257	124	ESI+: 627,2
258	124	ESI+: 615,2
259	124	ESI+: 665,1
260	124	ESI+: 667,1
261	124	ESI+: 712,3
262	124	ESI+: 712,5
263	124	ESI+: 565,4
264	124	ESI+: 601,5
265	124	ESI+: 696,3
266	124	ESI+: 682,4
267	124	ESI+: 682,4
268	124	ESI+: 646,5
269	124	ESI+: 660,5
270	124	ЯМР CDC13 (400 МГц): 2,32 (3H, с), 2,59-3,89 (14H, м), 3,96-4,18 (1H, м), 6,88-6,96 (3H, м), 7,03-7,10 (1H, м), 7,28-7,37 (2H, м), 7,97 (1H, д), 8,43 (1H, д), 8,45 (1H, с), 9,42-9,48 (1H, м), 9,88-9,95 (1H, м), 10,53 (1H, уш.с)
271	271	ESI+: 725,3
272	272	ESI+: 725,2

Таблица 7-1

Ex	Str	Ex	Str
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

Таблица 7-2

Ex	Str	Ex	Str
9		1.3	
1.0		1.4	
1.1		1.5	
1.2		1.6	

Таблица 7-3

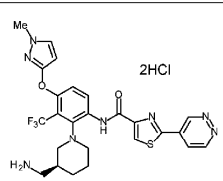
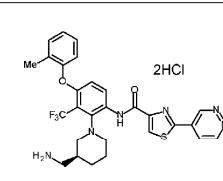
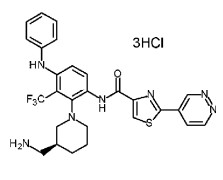
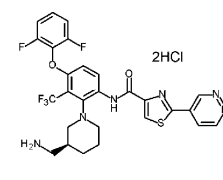
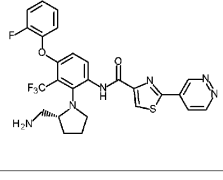
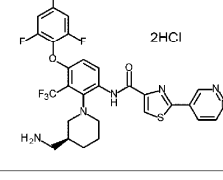
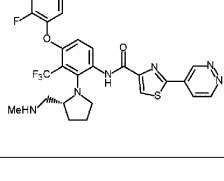
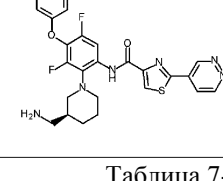
Ex	Стр	Ex	Стр
17		21	
18		22	
19		23	
20		24	

Таблица 7-4

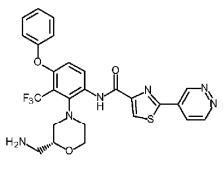
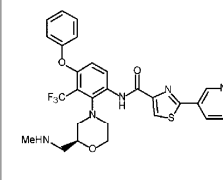
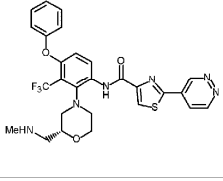
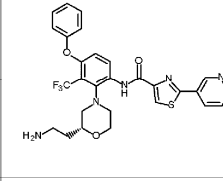
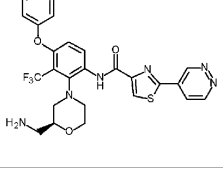
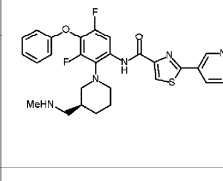
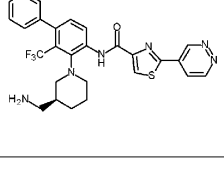
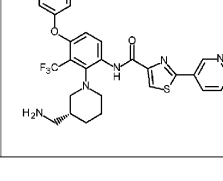
Ex	Стр	Ex	Стр
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

Таблица 7-5

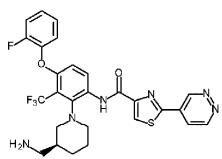
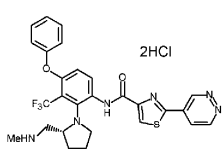
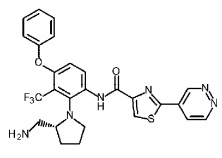
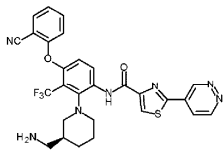
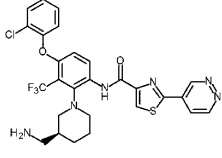
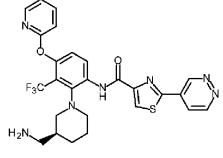
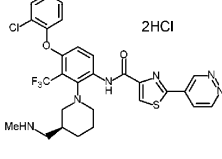
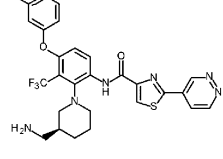
Ex	Стр	Ex	Стр
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

Таблица 7-6

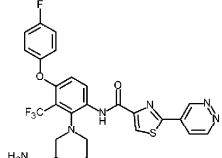
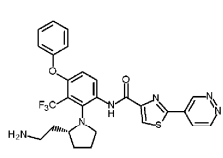
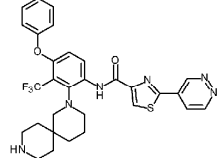
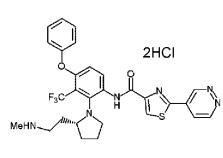
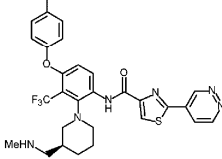
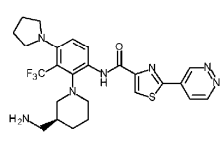
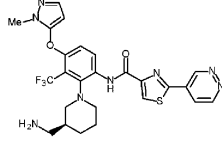
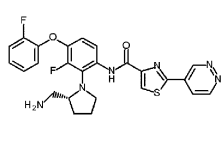
Ex	Стр	Ex	Стр
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

Таблица 7-7

Ex	Str	Ex	Str
49		53	
50		54	
51		55	
52		56	

Таблица 7-8

Ex	Str	Ex	Str
57		61	
58		62	
59		63	
60		64	

Таблица 7-9

Ex	Str	Ex	Str
65		69	
66		70	
67		71	
68		72	

Таблица 7-10

Ex	Str	Ex	Str
73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

Таблица 7-11

Ex	Str	Ex	Str
81		85	
82		86	
83		87	
84			

Таблица 8-1

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 611,4

2	1	ESI+: 604,2
3	1	ESI+: 568,1
4	1	ESI+: 532,3
5	1	ESI+: 536,2
6	6	ESI+: 584,2
7	6	ESI+: 569,4
8	6	ESI+: 570,4
9	9	ESI+: 555,3 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,03-1,24 (1H, м), 1,69-1,89 (1H, м), 1,96-2,16 (3H, м), 2,37-2,59 (2H, м), 2,72 (1H, т), 2,92-3,07 (2H, м), 3,12-3,22 (1H, м), 6,93-7,44 (6H, м), 8,19-8,86 (3H, м), 9,47-10,63 (3H, м)
10	9	ESI+: 587,4 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,09-1,29 (1H, м), 1,61-2,12 (3H, м), 2,37-2,47 (4H, м), 2,65-2,90 (3H, м), 2,99-3,04 (2H, м), 3,22-3,30 (1H, м), 6,98-7,45 (5H, м), 8,16-8,91 (5H, м), 9,52-10,50 (3H, м)
11	9	ESI+: 573,4 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,02-1,16 (1H, м), 1,70-2,16 (4H, м), 2,34-2,76 (3H, м), 2,94-3,06 (2H, м), 3,11-3,20 (1H, м), 6,74-7,46 (5H, м), 8,19-8,90 (3H, м), 9,46-10,70 (3H, м)
12	9	ESI+: 597,3
13	9	ESI+: 519,3
14	9	ESI+: 533,4
15	9	ESI+: 547,4
16	9	ESI+: 559,3
17	9	ESI+: 559,3
18	9	ESI+: 554,2
19	9	ESI+: 559,2
20	9	ESI+: 573,3
21	9	ESI+: 569,4
22	9	ESI+: 591,3
23	9	ESI+: 609,4

Таблица 8-2

Ex	Syn	DAT
24	9	ESI+: 523,4

25	9	ESI+: 557,4
26	9	ESI+: 571,4
27	9	ESI+: 557,4
28	9	ESI+: 539,4
29	9	ESI+: 571,2
30	9	ESI+: 571,2
31	9	ESI+: 537,2
32	9	ESI+: 555,3
33	9	ESI+: 573,4 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,02-1,20 (1H, м), 1,71-1,88 (1H, м), 1,96-2,17 (3H, м), 2,36-2,65 (2H, м), 2,73 (1H, v), 2,93-3,08 (2H, м), 3,12-3,19 (1H, м), 6,95-7,45 (5H, м), 8,18-8,84 (3H, м), 9,43-10,61 (3H, м)
34	9	ESI+: 541,2 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,96-2,17 (4H, м), 2,43-2,60 (2H, м), 3,04 (1H, c), 3,42-3,52 (2H, м), 7,00-7,04 (2H, м), 7,06 (1H, д), 7,12-7,19 (1H, м), 7,37-7,44 (2H, м), 8,18-8,24 (1H, м), 8,56-8,64 (1H, м), 8,79 (1H, c), 9,47-9,50 (1H, м), 9,81-9,84 (1H, м)
35	9	ESI+: 589,3, 591,4
36	9	ESI+: 603,4, 605,3
37	9	ESI+: 555,4
38	9	ESI+: 580,2
39	9	ESI+: 556,2
40	9	ESI+: 589,2, 591,2
41	9	ESI+: 573,3
42	9	ESI+: 595,4
43	9	ESI+: 587,3
44	9	ESI+: 559,4
45	9	ESI+: 555,4
46	9	ESI+: 569,4
47	9	ESI+: 532,4
48	9	ESI+: 509,2

Таблица 8-3

Ex	Syn	DAT
49	49	ESI+: 569,3
50	49	ESI+: 569,3
51	49	ESI+: 587,2
52	49	ESI+: 601,2
53	49	ESI+: 631,2
54	54	ESI+: 583,4
55	54	ESI+: 583,3
56	54	ESI+: 585,4
57	54	ESI+: 551,3
58	54	ESI+: 599,4
59	59	ESI+: 655,4 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,69-1,92 (2H, м), 1,99-2,22 (1H, м), 2,30-2,41 (1H, м), 2,83-3,41 (13H, м), 3,55-3,99 (4H, м), 6,97-7,03 (2H, м), 7,06-7,12 (1H, м), 7,14-7,20 (1H, м), 7,38-7,46 (2H, м), 8,24 (1H, д), 8,29-8,34 (1H, м), 8,82-8,83 (1H, м), 9,47-9,52 (1H, м), 9,90-9,96 (1H, м), 10,03-10,13 (2H, м)
60	59	ESI+: 641,4
61	59	ESI+: 653,4
62	62	ESI+: 653,4
63	63	ESI+: 615,2
64	64	ESI+: 569,3

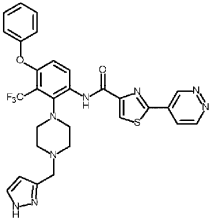
Таблица 8-4

Ex	Syn	DAT
65	6	ESI+: 530,3
66	9	ESI+: 603,3
67	9	ESI+: 527,3
68	9	ESI+: 517,3
69	9	ESI+: 565,2
70	9	ESI+: 567,0
71	9	ESI+: 465,2
72	9	ESI+: 501,3
73	9	ESI+: 596,5
74	9	ESI+: 582,4
75	9	ESI+: 582,3
76	9	ESI+: 546,4
77	9	ESI+: 560,3
78	78	ESI+: 582,3 ЯМР DMSO-d6(400 МГц): 1,25-1,34 (1H, м), 1,75-2,49 (6H, м), 2,87-3,58 (7H, м), 6,91-7,16 (4H, м), 7,36-7,41 (2H, м), 8,30-8,40 (1H, м), 8,51-8,74 (1H, м), 8,82 (1H, с), 9,41-9,50 (1H, м), 9,94-9,96 (1H, м), 10,13-10,40 (1H, м)
79	78	ESI+: 582,3
80	54	ESI+: 610,4 ЯМР DMSO-d6(400 МГц): 1,56-1,77 (2H, м), 1,96-2,35 (8H, м), 2,50-2,67 (2H, м), 2,89-3,63 (6H, м), 6,94-7,18 (4H, м), 7,37-7,43 (2H, м), 8,29-8,40 (1H, м), 8,50-8,69 (1H, м), 8,83-8,84 (1H, м), 9,43-9,49 (1H, м), 9,95-9,96 (1H, м), 10,15-10,39 (1H, м)
81	54	ESI+: 610,3
82	54	ESI+: 574,4
83	83	ESI+: 587,3 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,11-1,26 (1H, м), 1,54-2,12 (3H, м), 2,25-2,45 (4H, м), 2,55-2,84 (3H, м), 2,93-3,30 (3H, м), 6,30 (2H, с), 6,95-7,46 (5H, м), 8,15-8,85 (3H, м), 9,48-10,54 (3H, м) 2θ(°)=7,2, 8,8, 10,4, 10,7, 14,4, 15,1, 20,0, 21,7, 24,0, 26,7

Таблица 8-5

Ex	Syn	DAT
84	84	ESI+: 555,4 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,09-1,27 (1H, м), 1,54-2,38 (4H, м), 2,61-2,86 (3H, м), 2,93-3,30 (3H, м), 6,34 (2H, с), 6,94-7,44 (6H, м), 8,18-8,85 (3H, м), 9,47-10,60 (3H, м) 2θ(°)=5,4, 9,2, 10,4, 12,0, 14,1, 14,9, 16,4, 21,2, 23,7, 26,3
85	84	ESI+: 573,3 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,13-1,28 (1H, м), 1,55-2,40 (4H, м), 2,61-2,88 (3H, м), 2,93-3,33 (3H, м), 6,33 (2H, с), 6,75-7,46 (5H, м), 8,17-8,89 (3H, м), 9,48-10,63 (3H, м) 2θ(°)=9,3, 9,6, 10,4, 12,0, 13,9, 14,2, 15,2, 16,4, 22,4, 23,8
86	84	ESI+: 573,3
		ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,09-1,29 (1H, м), 1,53-2,41 (4H, м), 2,61-2,86 (3H, м), 2,93-3,30 (3H, м), 6,33 (2H, с), 6,95-7,46 (5H, м), 8,16-8,87 (3H, м), 9,46-10,60 (3H, м) 2θ(°)=9,3, 10,4, 12,1, 14,2, 14,9, 16,5, 18,0, 18,9, 23,9, 26,6
87	84	ESI+: 541,3 ЯМР DMSO-d6 (500 МГц): 1,92-2,30 (4H, м), 2,60-2,72 (2H, м), 3,05 (1H, уш.с), 3,47 (1H, уш.с), 3,62 (1H, уш.с), 6,41 (2H, с), 7,01-7,05 (2H, м), 7,06-7,14 (1H, м), 7,15-7,20 (1H, м), 7,39-7,45 (2H, м), 8,18-8,25 (1H, м), 8,67-8,80 (1H, м), 8,81 (1H, с), 9,45-9,54 (1H, м), 9,78-9,86 (1H, м) 2θ(°)=6,2, 6,6, 11,0, 13,3, 15,9, 16,6, 17,9, 19,7, 20,3, 25,4

Таблица 9

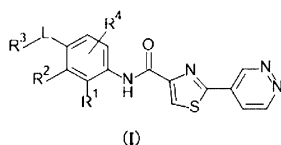
Сравнительный пример	Str	DAT
1		ESI+: 607,4

Промышленная применимость

Соединение по настоящему изобретению или его соль могут применяться в качестве ингибитора DGK ξ и могут применяться в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, например фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1/антитела против PD-L1.

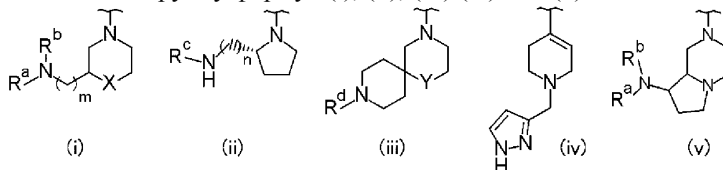
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 представляет собой группу формул (i), (ii), (iii) (iv) или (v):



R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-5} циклоалкил, $-O-(C_{1-6}$ алкил), метансульфонил, галоген- C_{1-6} алкил или галоген;

R^3 представляет собой:

i) фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из C_{1-6} алкила, циано и галогена,

ii) C_{3-8} циклоалкил,

iii) пиридил,

iv) пиразолил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из группы C_{1-6} алкила, или

v) пирролидинил,

R^4 представляет собой H или F;

L представляет собой химическую связь, CO, SO_2 , O или NH;

X представляет собой CH_2 , O или N-метил;

Y представляет собой CH_2 или O;

R^a представляет собой H или метил;

R^b представляет собой H, метил, этил или $-(CH_2)_2O-CH_3$;

R^c представляет собой H, метил или оксетанил;

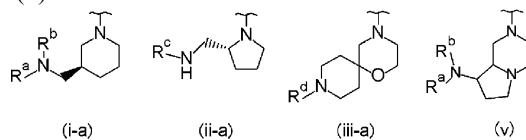
R^d представляет собой H, метил, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2O-CH_3$ или оксетанил;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 1 или 2.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R^2 представляет собой галоген- C_{1-6} алкил или галоген, L представляет собой химическую связь, O или NH, X представляет собой CH_2 или N-метил, R^c представляет собой H или метил, m представляет собой 1.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, где R^1 представляет собой группу формул (i-a), (ii-a), (iii-a) или (v):



4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью группы, выбранной из C₁₋₆алкила и галогена, или C₃₋₅циклоалкил.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.4, где R² представляет собой CF₃, R⁴ представляет собой H, R^b представляет собой H или метил и R^c представляет собой H.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(3-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[9-(2-метоксиэтил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-4-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{2-[(8R,8aS)-8-аминогексагидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид и

N-{2-[(8R,8aS)-8-(диметиламино)гексагидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(3-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];

N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат];

N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат] и

N-{2-[(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат].

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат].

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(3-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(3-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат].

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой N-{2-[(3S)-3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-(2-фторфенокси)-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат].

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой N-[4-(2-фторфенокси)-2-[(3S)-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-3-(трифторметил)фенил]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат].

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой N-{2-[(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой

N-{2-[(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил]-4-фенокси-3-(трифторметил)фенил}-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид моно[(2E)-бут-2-ендиоат].

18. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

19. Применение фармацевтической композиции по п.18 для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб)/антитела против PD-L1.

20. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для производства фармацевтической композиции для лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб)/антитела против PD-L1.

21. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 в качестве ингибитора DGK ξ (диацилглицеринкиназы ξ).

22. Способ лечения рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, или рака, сопровождающегося активацией клеток иммунной системы, который проявляет резистентность к терапии с использованием антитела против PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб)/антитела против PD-L1, который включает введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1.

