

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491207** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2024.09.04(22) Дата подачи заявки
2022.12.22(51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)(54) **СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC6**(31) **21217181.3; 21217182.1**(32) **2021.12.22**(33) **EP**(86) **PCT/EP2022/087613**(87) **WO 2023/118507 2023.06.29**(88) **2023.08.03**(71) Заявитель:
ОГУСТИН ТЕРАПЬЮТИКС (BE)

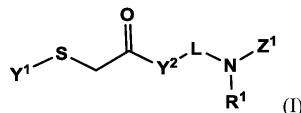
(72) Изобретатель:

**Селанир Сильвен, Дос Сантос
Карвало Хоао Фернандо, Ромбаутс
Фредерик Йан Рита (BE), Зеннхенн
Петер Кристиан (DE), Курчио
Микеле, Рейс Педро Хоана Катарина
(BE)**

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Данное изобретение относится к соединениям по формуле (I)



или их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам, где Y^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, Y^2 представляет собой 5-членный гетероарил, Z^1 выбран из $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})-\text{R}^9$ и $\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}^9$, L представляет собой линкер на основе алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила, и R^1 и R^9 могут представлять собой разные группы. Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению по формуле (I) в качестве ингибитора HDAC6, как правило, для применения при лечении и/или предотвращении HDAC6-ассоциированного заболевания, такого как рак, нейродегенеративные заболевания, нейропатии или сердечно-сосудистые заболевания.

A1**202491207****202491207****A1**

СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC6

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее изобретение относится к соединениям, полезным в качестве ингибиторов гистондеацетилазы подтипа 6 (HDAC6). В частности, настоящее изобретение относится к соединениям для применения при лечении и/или предотвращении пролиферативных заболеваний, таких как рак, нейродегенеративные заболевания, невропатии или сердечно-сосудистые заболевания.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] Ингибирование ферментов класса HDAC, особенно фермента HDAC6, играет решающую роль в экспрессии генов у человека. Таким образом, разработка активных ингибиторов HDAC имеет первостепенное клиническое значение при тяжелых заболеваниях, включая как серьезные, так и редкие заболевания (**Seidel C et al.**: «Histone deacetylase 6 in health and disease». Epigenomics. 2015, Vol. 7, No. 1, pp. 103-18). Ожидается, что ингибиторы HDAC6 будут полезны, например, в онкологии, неврологии, нейропсихиатрии, нейродегенерации, воспалении (например, нейровоспалении), нефропатии, невропатии и боли. Важными примерами ингибиторов HDAC6 с потенциальным медицинским применением при лечении пролиферативных заболеваний являются препараты класса гидроксаматов (гидроксамовая кислота и ее соли), которые включают вориностат (или «SANA», торговое название Zolinza®), трихостатин А (TSA), белиностат (торговое название Beleodaq®), панобиностат (Farydak®) или ромидеписин (Istodax®).

[003] Однако многие идентифицированные к настоящему времени ингибиторы HDAC6 не обладают высокой селективностью и могут вызывать значительные побочные эффекты. Плохая фармакокинетика и низкая биодоступность также ограничивают эффективность некоторых ингибиторов HDAC6. Таким образом, большинство ингибиторов HDAC6 имеют плохой профиль проявляемости даже для опасных для жизни применений в онкологии. Например, высокие дозы неселективных ингибиторов HDAC вызывают усталость и тошноту. Побочные эффекты могут быть, в частности, вызваны ингибированием HDAC класса I. Кроме того, сообщалось о проблемах мутагенности, связанных с функцией гидроксамата в одобренных ингибиторах HDAC (**Shen S. and Kozikowski A. P.** ChemMedChem 2016, № 11, стр. 15-21).

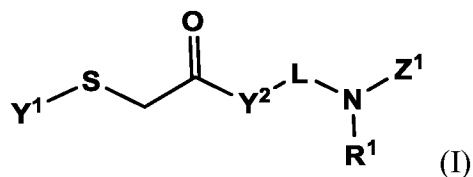
[004] Таким образом, существует острая необходимость в разработке высокоселективных ингибиторов HDAC6, преодолевающих ограничения некоторых современных ингибиторов HDCA6, таких как ингибиторы HDCA6 на основе гидроксамовой кислоты. Селективные

изоформные ингибиторы по сравнению с pan-HDAC потенциально выгодны как с точки зрения терапевтической эффективности, так и с точки зрения токсичности. В частности, селективное ингибирование цитоплазматического HDAC6 позволяет избежать токсичности, возникающей в результате ингибирования других HDAC.

[005] Заявитель неожиданно обнаружил, что соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, являются высокоселективными ингибиторами HDAC6. Использование этих соединений может также представлять собой значительные улучшения с точки зрения биодоступности, побочных эффектов, фармакокинетики и/или растворимости в воде по сравнению с лекарственными средствами предшествующего уровня техники, такими как гидроксаматы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[006] Настоящее изобретение относится к соединению для применения при лечении и/или предотвращении заболеваний, связанных с HDAC6; где указанное соединение представляет собой соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват; где Y^1 , Y^2 , L , R^1 и Z^1 описаны в формуле изобретения или в подробном описании.

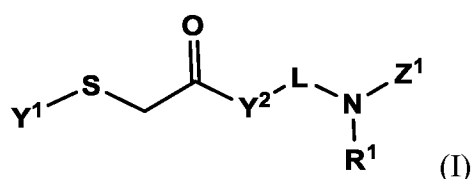
[007] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения при лечении и/или предотвращении HDAC6-ассоциированного заболевания, где указанная фармацевтическая композиция содержит соединение по изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[008] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание выбрано из воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, например, виды рака, нейродегенеративных заболеваний, болей, нейропатий, психиатрических заболеваний, расстройств нервно-психического развития, расстройств сна и сердечно-сосудистых заболеваний. В одном варианте осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой рак, выбранный из злокачественной меланомы, множественной миеломы, лейкоза, лимфомы, рака молочной железы и болезни Ходжкина. В одном варианте осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание, выбранное из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, лобно-височной деменции, болезни Пика,

синдрома Нимана-Пика, болезни Дауна, деменции с тельцами Леви, деменции при ВИЧ, бокового амиотрофического склероза (ALS) и рассеянного склероза. В одном варианте осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой нейропатию, выбранную из синдрома Гийена-Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), мультифокальной моторной нейропатии (MMN), болезни Шарко-Мари-Тута, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии, семейной амилоидотной полинейропатии, периферической нейропатии, вызванной химиотерапией (CIPN), с использованием химиотерапевтических противораковых средств, диабетической периферической нейропатии (DPN), невралгии, боли и/или нейропатической боли. В одном варианте осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, выбранное из сердечной недостаточности, кардиомиопатии и/или миокардита.

[009] Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из соединений, перечисленных в **таблице 2** настоящего документа, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

[010] Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват; где Y^1 , Y^2 , L , R^1 и Z^1 описаны в формуле изобретения или в подробном описании.

[011] Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из соединений, перечисленных в **таблице 1** настоящего документа, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

[012] Настоящее изобретение также относится к способу производства соединения согласно изобретению, где способ включает стадию введения в реакцию: (i) линейного или циклического амина с ацилхлоридом, карбоновой кислотой или сульфонилхлоридом; или (ii) галогенкетона с тиолом.

[013] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[014] Настоящее изобретение также относится к соединению согласно изобретению или фармацевтической композиции согласно изобретению для применения в качестве лекарственного препарата. Согласно одному варианту осуществления соединение или

фармацевтическая композиция предназначены для лечения и/или предотвращения HDAC6-ассоциированного заболевания. В одном варианте осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание выбрано из воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, таких как рак, нейродегенеративных заболеваний, болей, нейропатий, психиатрических заболеваний, нарушений развития нервной системы, нарушений сна и сердечно-сосудистых заболеваний.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[015] В настоящем изобретении следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное.

Химические определения

[016] Когда речь идет о сочетании групп, таких как, например, «алкилен-гетероарил», точка присоединения к основной структуре находится в группе, указанной слева. Таким образом, термин «алкилен-циклил» и его варианты (например, «алкилен-гетероарил», «алкилен-гетероцикл», «алкилен-циклоалкил», «алкилен-арил», «алкилен-гетероарил», «алкилен-гетероцикл» и «алкилен-циклоалкил») относятся к циклильной группе, которая присоединена через алкильный фрагмент к основной структуре. Другими словами, точкой присоединения является алкиленовая группа, а не циклильная группа.

[017] «Алкен» или «алкенил» относятся к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и обычно от 2 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этинил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил и его изомеры, 2-гексенил и его изомеры и 2,4-пентадиенил.

[018] «Алкил» относится к насыщенной линейной или разветвленной углеводородной цепи, обычно содержащей от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода. В настоящем изобретении алкильные группы могут быть одновалентными или поливалентными (т.е. «алкиленовые» группы, как они определены в данном документе, включены в определение «алкил»), но алкильные группы обычно являются одновалентными. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, *изо*пропил, *n*-бутил, *изо*бутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил, пентил и его изомеры (*например*, *n*-пентил, *изо*-пентил), а также гексил и его изомеры (*например*, *n*-гексил, *изо*гексил). Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, *n*-пропил, *i*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил.

[019] «Алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают метилен, этилен, *n*-пропилен, *изо*пропилен,

двухвалентный бутил, двухвалентный пентил и двухвалентный гексил. Предпочтительные алкиленовые группы включают метилен, этилен, *n*-пропилен, *n*-бутилен и *n*-пентил.

[020] «**Алкин**» или «**алкинил**» относятся к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройная связь и обычно от 2 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкинильных групп включают этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 2-пентинил и его изомеры и 2-гексинил и его изомеры.

[021] «**Амин**» относится к производным аммиака (NH_3), в которых один или несколько атомов водорода заменены заместителем, таким как, например, алкил или арил.

[022] «**Амино**» относится к группе $-\text{NH}_2$.

[023] «**Арил**» относится к циклической полиненасыщенной ароматической гидрокарбильной группе, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильные группы могут иметь одно кольцо (т.е., фенил) или несколько ароматических колец, конденсированных вместе (например, нафтил) или связанных ковалентно. Обычно арильные группы имеют от 5 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода. Ароматическое кольцо может необязательно включать одно-два дополнительных кольца (циклоалкила, гетероциклоалкила или гетероарила), конденсированных с ним. Предполагается также, что арил включает частично гидрированные производные карбоциклических систем, перечисленных в данном документе, при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, бифенил, бифениленил, 5- или 6-тетралинил, нафталин-1- или -2-ил, 4-, 5-, 6 или 7-инденил, 1-2-, 3-, 4- или 5-аценафтиленил, 3-, 4- или 5-аценафтенил, 1- или 2-пенталенил, 4- или 5-инданил, 5-, 6-, 7- или 8-тетрагидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,4-дигидронафтил, 1-, 2-, 3-, 4- или 5-пиренил. Предпочтительной арильной группой является фенил.

[024] «**Бициклический**», когда речь идет о циклической группе, означает, что циклическая группа состоит ровно из двух конденсированных колец. В одновалентных бициклических группах обозначение «**[x, y]**», где *x* и *y* представляют собой целые числа, используется в данном документе для обозначения того, что один цикл является *x*-членным, а другой цикл является *y*-членным и что точка присоединения к основной структуре находится в *x*-членном цикле. «**Трициклический**» и тому подобное следует истолковывать соответствующим образом.

[025] «**Циано**» относится к группе $-\text{CN}$.

[026] «**Циклил**» в совокупности относится к «циклоалкильным», «гетероциклоалкильным», «арильным» и «гетероарильным» группам, как определено в

данном документе.

[027] «**Циклоалкил**» относится к циклическому одновалентному алкилу, обычно содержащему от 3 до 11 атомов углерода, предпочтительно от 4 до 9 атомов углерода, более предпочтительно от 5 до 7 атомов углерода. Это определение охватывает полициклические циклоалкилы (например, бициклы) и мостиковые циклоалкильные структуры.

[028] «**(C_x-C_y)**» перед названием группы означает, что группа содержит от x до y атомов углерода в соответствии с общепринятой терминологией в области химии.

[029] «**Дифторметил**» относится к группе -CHF₂.

[030] «**Галогенид**», «**гало**» или «**галоген**» относится к атому фтора, хлора, брома или йода, обычно к атому хлора или брома.

[031] «**Гетероалкил**» относится к алкильной группе, определенной выше, в которой один или несколько атомов углерода заменены гетероатомом, выбранным из кислорода, азота и серы. В гетероалкильных группах гетероатомы связаны по алкильной цепи только с атомами углерода, т.е. каждый гетероатом отделен от любого другого гетероатома хотя бы одним атомом углерода. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероалкильные группы могут дополнительно включать одну или несколько оксо(=O) групп. Гетероалкил связан с другой группой или молекулой только через атом углерода, т.е. атом связывания не выбирается среди гетероатомов, входящих в гетероалкильную группу. При замещении одной или несколькими другими группами гетероалкил может быть замещен либо атомом углерода, либо гетероатомом (например, азотом), если не указано иное. Неограничивающие примеры гетероалкилов включают алкокси, простые и полиэферы, вторичные амины, третичные амины и тиоэферы.

[032] «**Гетероарил**» относится к ароматическим кольцам или системам ароматических колец, содержащим от 5 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода, имеющим одно или два кольца, которые конденсированы вместе или связаны ковалентно, при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и где один или несколько атомов углерода в одном или нескольких из этих колец заменены атомами кислорода, азота и/или серы. «Гетероарил» также можно рассматривать как «арильную» группу, как она определена в данном документе, в которой по меньшей мере один атом углерода в арильной группе заменен гетероатомом и где полученная молекула является химически стабильной. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают фуранил, тиофенил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил,

тетразолил, оксатриазолии, тиатриазолил, пиридинил, пиримидил, пиазинил, пиридазинил, оксазинил, диоксинил, тиазинил, триазинил, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолил, тиено[3,2-*b*]фуранил, тиено[3,2-*b*]тиофенил, тиено[2,3-*d*][1,3]тиазолил, тиено[2,3-*d*]имидазолил, тетразоло[1,5-*a*]пиридинил, индолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, изобензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, 1,3-бензоксазолил, 1,2-бензизоксазолил, 2,1-бензизоксазолили, 1,3-бензотиазолил, 1,2-бензоизотиазолил, 2,1-бензоизотиазолил, бензотриазолил, 1,2,3-бензоксадиазолил, 2,1,3-бензоксадиазолил, 1,2,3-бензотиадиазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, тиенопиридинил, пуринил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, 6-оксопиридазин-1-(6Н)-ил, 2-оксопиридин-1-(2Н)-ил, 6-оксо-пиридазин-1-(6Н)-ил, 2-оксопиридин-1-(2Н)-ил, 1,3-бензодиоксолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил и фталазинил.

[033] «**Гетероциклоалкил**» относится к циклическому одновалентному гетероалкилу, обычно содержащему от 2 до 7 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, более предпочтительно от 4 до 5 атомов углерода. Это определение охватывает полициклические гетероциклоалкилы (например, бициклы) и мостиковые гетероциклоалкильные структуры, включая циклы, связанные вместе через один атом («спиро») или через два атома. В одном варианте осуществления гетероциклоалкил связан с другой группой или молекулой через атом углерода, т.е. связывающий атом не выбран среди включенных в него гетероатомов. В другом варианте осуществления гетероциклоалкил связан с другой группой или молекулой через один из включенных в него гетероатомов. При замещении одной или несколькими другими группами гетероциклоалкил может быть замещен либо атомом углерода, либо гетероатомом (например, азотом), если не указано иное. Неограничивающие примеры гетероциклоалкила включают азиридин, пирролидин, пиперидин, пиперазин (также известный как «гексагидропиразин»), морфолин, тиоморфолин, азепан, азокан, октагидро-*1H*-изоиндол, декагидроизохинолин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тетрагидроизохинолин (например, 1,2,3,4-тетрагидроизохилин), гексагидропиридазин, гексагидропиримидин, декагидрохинолин, октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол, изоиндолин, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин и оксетан.

[034] «**Гидрокси**» относится к группе -ОН.

[035] «**Кетон**» относится к функциональной группе со связностью C-(C=O)-C.

[036] «**Оксо**» относится к группе =О, т.е. одному атому кислорода, имеющему двойную связь, обычно с атомом углерода.

[037] «**Трифторметил**» относится к группе -CF₃.

Общие определения

[038] «**Около**» используется в данном документе для обозначения приблизительно, примерно, около или в районе. Термин «около» перед цифрой означает плюс или меньше 10% значения цифры. Когда термин «около» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных числовых значений на 10%.

[039] «**Введение**» или его вариант (например, «**вводимый**») означает введение терапевтического средства (например, соединения по изобретению) отдельно или как часть фармацевтически приемлемой композиции пациенту, у которого имеется состояние, симптом или заболевание, которое необходимо лечить и/или предотвращать.

[040] «**Сайт связывания**» или «**карман связывания**» относится к определенному расположению аминокислот, расположенных на белке (например, на HDAC6), с которым связывается соединение (например, соединения по настоящему изобретению). Сайты связывания часто состоят из химически активных поверхностных групп аминокислот и имеют определенные трехмерные структурные характеристики, а также определенные характеристики заряда. Подобно эпитопам, сайты связывания могут быть линейными или конформационными, т.е. они могут включать последовательности аминокислот, которые не обязательно являются смежными в первичной структуре белка.

[041] «**Содержать**» или его вариант (например, «содержит», «содержащий») используется в данном документе в соответствии с общепринятой терминологией при составлении проектов патентных заявок. Следовательно, термин «содержит», которому предшествует объект и за которым следует компонент, означает, что присутствие компонента в объекте требуется (обычно как компонент композиции), но не исключает присутствия каких-либо дополнительных компонентов в объекте. Более того, любое появление слова «содержать» или его варианта в настоящем документе также охватывает более узкое выражение «по существу состоит из» или «состоит по сути из», дальнейшее более узкое выражение «состоит из» и любые его варианты (например, «состоит из», «состоящий из»).

[042] «**HDAC**» или «**гистондеацетилаза**» относится к классу ферментов, которые способны удалять ацетильные группы ($O=C-CH_3$) из аминокислоты ϵ -N-ацетиллизина на гистоне, позволяя гистонам более плотно обертывать ДНК и конденсировать хроматин. Экспрессия генов регулируется ацетилированием и деацетилированием гистонов и, следовательно, активностью HDAC. В настоящем изобретении HDAC обычно представляет собой «HDAC6», как определено в данном документе.

[043] «**HDAC-ассоциированное заболевание**» или «**заболевание, связанное с**

функцией HDAC6» или его вариант (например, **«HDAC6-ассоциированное заболевание»**) относится к заболеванию, которое вызвано или характеризуется нарушением регуляции и, в частности, повышением активности по меньшей мере одного фермента HDAC у субъекта, что приводит к аномальному профилю ацетилирования субстратов HDAC (например, гистонов, тубулина, Hsp90, кортактина). В настоящей заявке **«HDAC-ассоциированное заболевание»** и **«заболевание, связанное с функцией HDAC6»** являются синонимами и могут использоваться взаимозаменяемо. Как правило, HDAC-ассоциированные заболевания связаны, *среди прочего*, с измененной эпигенетической регуляцией экспрессии генов и/или подвижности клеток. Это определение охватывает заболевания, при которых снижение (ингибирование) нормальной активности HDAC лечит и/или предотвращает заболевания. Обычно HDAC-ассоциированное заболевание можно предотвратить и/или лечить посредством ингибирования HDAC. Неограничивающие примеры HDAC-ассоциированных заболеваний включают нейропатии, нейродегенеративные заболевания, пролиферативные заболевания (например, рак), метаболические нарушения, иммунные нарушения и воспалительные заболевания.

[044] **«HDAC6»**, **«фермент HDAC6»** или **«гистондеацетилаза подтипа 6»** относятся к ферменту HDAC, который кодируется геном HDAC6 у человека.

[045] **«Ген HDAC6»** относится к гену, кодирующему HDAC6 у человека. Ген HDAC6 также взаимозаменяемо обозначается как KIAA0901 или JM21.

[046] **«Человек»** относится к субъекту мужского или женского пола на любой стадии развития, включая новорожденного, младенца, несовершеннолетнего, подростка и взрослого.

[047] **«Пациент»** относится к животному, обычно теплокровному животному, предпочтительно млекопитающему (например, мыши, крысе, кошке, морской свинке, собаке, обезьяне или человеку), более предпочтительно человеку, который ожидает получения, получает медицинскую помощь или является/будет объектом медицинской процедуры. Пациент также может быть объектом профилактического ухода или процедуры.

[048] **«Фармацевтически приемлемый»** означает, что ингредиенты композиции совместимы друг с другом и не вредны для пациента, которому ее вводят.

[049] **«Фармацевтически приемлемый носитель»** относится к вспомогательному веществу, которое не вызывает нежелательной, аллергической или другой нежелательной реакции при введении животному, предпочтительно человеку. Он включает любые без исключения растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п. Для введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности,

пирогенности, общей безопасности и чистоты, которые требуются регулируемыми органами, такими как, например, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США или Европейское агентство лекарственных средств.

[050] «**Предотвращать**», «**предотвращающий**» и «**предотвращение**» относятся к задержке или предотвращению возникновения состояния и/или заболевания и/или любого из сопутствующих симптомов, предотвращению у пациента приобретения состояния или заболевания или снижению риска для пациента приобретения состояния и/или заболевания и/или любого из сопутствующих ему симптомов. Эффект, возникающий в результате «предотвращения» состояния и/или заболевания, называется «**профилактическим**».

[051] «**Пролекарство**» относится к фармакологически приемлемому производному терапевтического средства (например, соединению по изобретению), продукт биотрансформации которого *in vivo* является терапевтическим средством (активным лекарственным средством). Пролекарства обычно характеризуются повышенной биодоступностью и легко метаболизируются *in vivo* в активные соединения. Неограничивающие примеры пролекарств включают амидные пролекарства и пролекарства сложных эфиров карбоновой кислоты, в частности алкиловые эфиры, циклоалкиловые эфиры и арильные эфиры.

[052] «**Выбранный из**» используется в данном документе в соответствии с общепринятой терминологией составления заявок на патент, чтобы представить список элементов, среди которых выбирается элемент. Любое появление термина «выбран из» в описании может быть заменено на «выбран из группы, включающей или состоящей из» и соответственно без изменения его значения.

[053] «**Сольват**» относится к молекулярному комплексу, содержащему соединение вместе со стехиометрическими или субстехиометрическими количествами одной или нескольких молекул одного или нескольких растворителей, обычно растворитель представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, такой как, например, этанол. Термин «**гидрат**» относится к сольвату, когда растворителем является вода (H₂O).

[054] «**Терапевтическое средство**», «**активный фармацевтический ингредиент**» и «**активный ингредиент**» относятся к соединению, предназначенному для терапевтического применения и имеющему отношение к здоровью. В частности, терапевтическое средство (например, соединение по изобретению) может быть показано для лечения и/или предотвращения заболевания, предпочтительно инфекционного заболевания. Активный ингредиент также может быть показан для улучшения терапевтической активности другого терапевтического средства.

[055] «**Терапевтически эффективное количество**» (сокращенно «**эффективное**

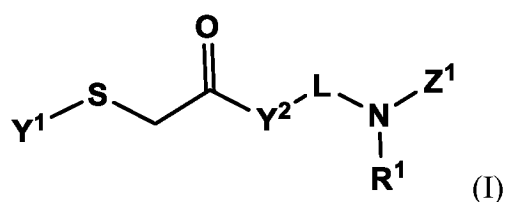
количество) относится к количеству терапевтического средства (например, соединения по изобретению), которого достаточно для достижения желаемого терапевтического или профилактического эффекта у пациента, которому его вводят.

[056] «Лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к облегчению, ослаблению или отмене состояния и/или заболевания и/или любого из сопутствующих ему симптомов, например, инфекционного заболевания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения

[057] Данное изобретение относится к соединению формулы (I)



где Y^1 , Y^2 , L , R^1 и Z^1 определены в подробном описании в данном документе.

[058] В соединениях формулы (I), как описано далее в подробном описании, если не указано иное, любая **алкильная группа** (которая включает алкиленовую группу) может быть «необязательно замещенной», *т.е.* каждый атом водорода, связанный с атомом углерода в алкильной группе, может быть необязательно заменен по меньшей мере одним низкомолекулярным заместителем, таким как, например, заместитель, выбранный из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила и $-\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила) $_2$. Это определение охватывает только замены, при которых полученная молекула является химически стабильной. Обычно (C_1-C_6) алкильная группа(-ы), присутствующая в заместителях, сама по себе не является дополнительно замещенной. Предпочтительные замещенные алкилы включают алкилы, замещенные одним или несколькими атомами фтора и/или гидроксид, такие как, например, трифторметил.

[059] В соединениях формулы (I), как описано далее в подробном описании, если не указано иное, любая **циклильная группа** (т.е. циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа) может быть «необязательно замещенной», *т.е.* каждый атом водорода связан с атомом углерода в циклильном фрагменте необязательно может быть заменен по меньшей мере одним низкомолекулярным заместителем, таким как, например, группа, выбранная из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2-\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила и $-\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$. Это определение охватывает только замены, при которых полученная молекула является химически стабильной. Обычно (C_1-C_6) алкильная

группа(-ы), присутствующая в заместителях, сама по себе не является дополнительно замещенной. Предпочтительные замещенные циклильные группы включают циклил, замещенный одним или несколькими атомами фтора и/или гидроксигруппой, такой как, например, дифторциклопропил.

[060] В представленных в данном документе формулах пунктирная линия ---- представляет точку присоединения изображенного фрагмента к основной молекулярной структуре.

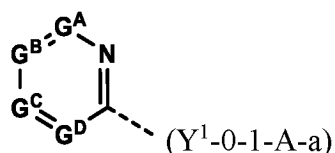
Определения Y^1

[061] В формуле (I) выше Y^1 представляет собой бициклический гетероарил. Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой 9–11-членный бициклический гетероарил. Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил. Согласно одному варианту осуществления Y^1 включает два конденсированных кольца, выбранных из 5-членных гетероариллов and 6-членных гетероариллов.

[062] Согласно одному варианту осуществления Y^1 два конденсированных кольца, причем указанные кольца состоят из:

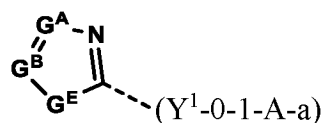
- первого 5- или 6-членного гетероарильного кольца, выбранного из:

* формула (Y^1 -0-1-A-a)



где G^A выбран из C- R^2 и N, G^B выбран из C- R^3 и N, а G^C и G^D независимо выбраны из C- R^2 , C- R^3 и N (где R^2 и R^3 независимо являются такими, как определено ниже), и

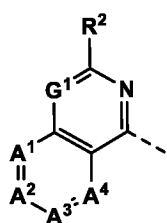
* формула (Y^1 -0-1-A-b)



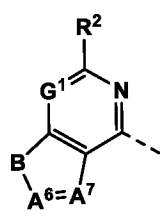
где G^A и G^B независимо выбраны из C- R^2 , C- R^3 и N, а G^E выбран из O, S и N- R^4 , в частности из O и N- R^4 (где R^2 , R^3 и R^4 независимо являются такими, как определено ниже), и

- второго кольца, выбранного из 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила и арила, причем второе кольцо конденсировано с G^A и G^B , G^B и G^C , G^C и G^D или G^B и G^E первого кольца с образованием 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила или арила.

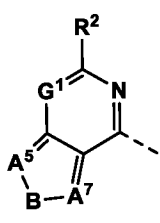
[063] Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из следующих групп формулы (Y^1 -I)



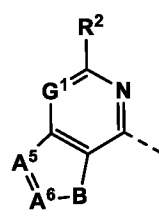
(Sc1)



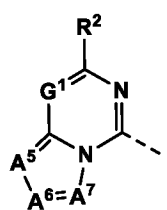
(Sc2)



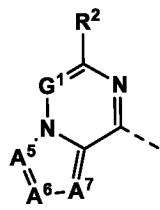
(Sc3)



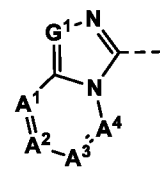
(Sc4)



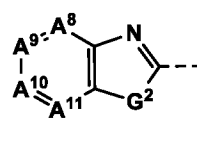
(Sc5)



(Sc6)



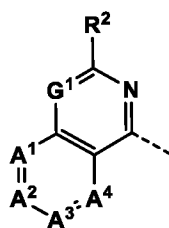
(Sc7)



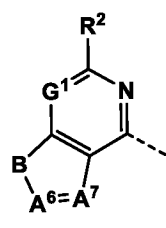
(Sc8)

где $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6$ и A^7 каждый независимо выбран из $C-R^7$ и N ; A^8, A^9, A^{10} и A^{11} каждый независимо выбран из $C-R^7$ и N ; G^1 выбран из $C-R^3$ и N ; G^2 выбран из O and $N-R^4$; и B выбран из O, S и $N-R^5$. «(ScX)» означает «(каркас n^oX)».

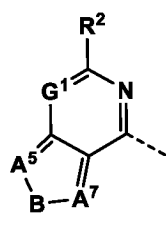
[064] Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из следующих групп формулы (Y^1-I')



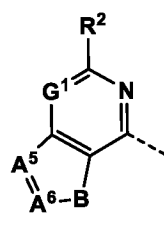
(Sc1)



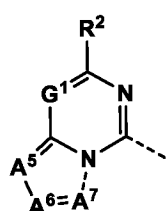
(Sc2)



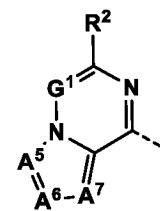
(Sc3)



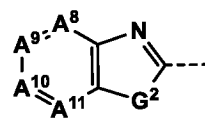
(Sc4)



(Sc5)



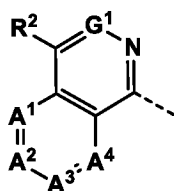
(Sc6)



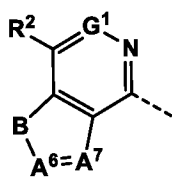
(Sc8)

где $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6$ и A^7 каждый независимо выбран из $C-R^7$ и N ; A^8, A^9, A^{10} и A^{11} каждый независимо выбран из $C-R^7$ и N ; G^1 выбран из $C-R^3$ и N ; G^2 выбран из O and $N-R^4$; и B выбран из O, S и $N-R^5$. «(ScX)» означает «(каркас n^oX)».

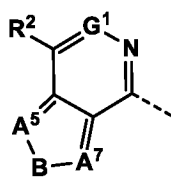
[065] Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из следующих групп формулы (Y^1-Ia)



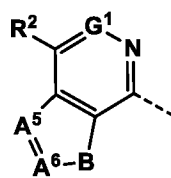
(Sc9)



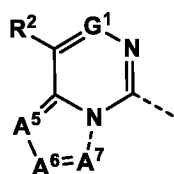
(Sc10)



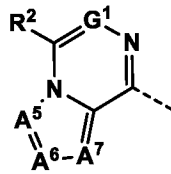
(Sc11)



(Sc12)



(Sc13)

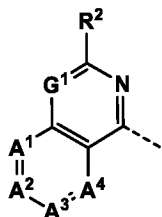


(Sc14)

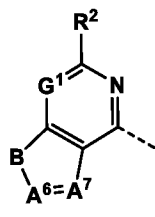
где $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6$ и A^7 каждый независимо выбран из $C-R^7$ и N ; A^8, A^9, A^{10} и A^{11} каждый независимо выбран из $C-R^7$ и N ; G^1 выбран из $C-R^3$ и N ; а B выбран из O, S и $N-R^5$. «(ScX)» означает «(каркас $n^{\circ}X$)».

[066] В одном варианте осуществления когда A^8, A^9, A^{10} и A^{11} присутствуют, по меньшей мере один из A^8, A^9, A^{10} или A^{11} представляет собой N . В одном варианте осуществления когда A^5 и A^6 присутствуют, когда A^5 и A^6 представляют собой $C-R^7$, то B не представляет собой S . В одном варианте осуществления когда A^5, A^6 и A^7 присутствуют, когда A^5, A^6 и A^7 представляют собой $C-R^7$, то B не представляет собой S . В одном варианте осуществления G^1 представляет собой N .

[067] Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из следующих групп формулы (Y^1 -I-1)



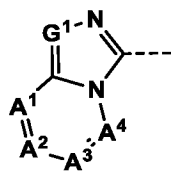
(Sc1)



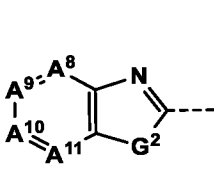
(Sc2)

где A^1-A^4, A^6, A^7, G^1 и R^2 независимо являются такими, как определено в данном документе.

[068] Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, выбранный из следующих групп формулы (Y^1 -I-2)



(Sc7)

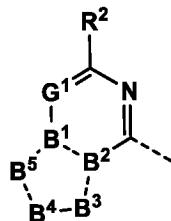


(Sc8)

где A^1-A^4, A^8-A^{11}, G^1 и G^2 независимо являются такими, как определено в данном

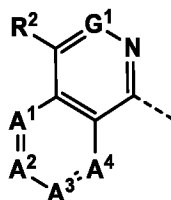
документе.

[069] Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил формулы (Y^1 -0-2)



При этом G^1 выбран из C- R^3 и N, B^1 - B^5 выбран из O, S и любого из A^5 , A^6 или A^7 , как определено в данном документе; и B^1 - B^5 вместе образуют 5-членный гетероарил, т.е. связи между B^1 - B^5 расположены так, что цикл является ароматическим, и по меньшей мере один из B^1 - B^5 выбран из O, S и N- R^5 .

[070] Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой 10-членный бициклический гетероарил формулы (Y^1 -Ia-1)



(Sc9)

где A^1 - A^4 , G^1 и R^2 представляет собой.

[071] В Y^1 , как определено в данном документе, R^2 выбран из водорода, галогена, циано, amino, гидроксид, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарил, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$.

[072] В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, такой как, например, метил, изопропил, этил или алкил, где алкил необязательно замещен по меньшей мере одним атомом фтора. Предпочтительные замещенные $-(C_1-C_6)$ алкилы включают дифторметил и трифторметил.

[073] В одном варианте осуществления R^2 представляет собой водород. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-(C_3-C_7)$ циклоалкил, такой как, например, циклопропил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из метила, гидрокси или атома фтора. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкил, такой как, например, тетрагидротиофен или тетрагидрофуран, необязательно замещенный по меньшей мере одним метилом. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой гетероарил, такой как, например, тиофен или фуран, необязательно замещенный по меньшей мере одним метилом или этилом. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкил, такой как, например, морфолин, необязательно замещенный по меньшей мере одним из метила, гидрокси или атома фтора.

[074] В Y^1 , как определено в данном документе, R^3 выбран из галогена, циано, amino, гидрокси, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарил, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$.

[075] В Y^1 , как определено в данном документе, R^4 выбран из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилена- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкиленарила, $-(C_1-C_6)$ алкиленгетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$ и $-(C_1-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$.

[076] В одном варианте осуществления R^4 представляет собой водород.

[077] В Y^1 , как определено в данном документе, R^5 выбран из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкиленарила, $-(C_1-C_6)$ алкиленгетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, and $-(C_1-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$.

[078] В одном варианте осуществления R^5 представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, такой как

метил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой арил, такой как, например, фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном или метилом.

[079] В Y^1 , как определено в данном документе, R^7 независимо выбран из водорода, галогена, amino, гидроксид, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-SO-R^{15}$, $-SO_2-R^{15}$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-OC(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$ или $-NR^{16}-C(O)OR^{15}$.

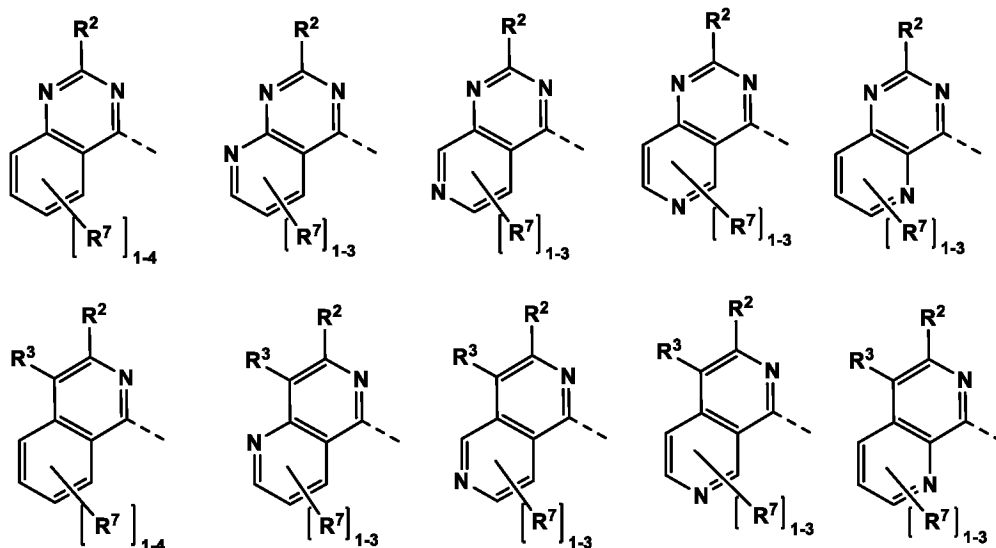
[080] В одном варианте осуществления R^7 представляет собой водород. В одном варианте осуществления R^7 представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, такой как, например, метил.

[081] В одном варианте осуществления R^7 представляет собой (C_3-C_7) гетероциклоалкил, такой как, например, необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный 1,4-оксазепанил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный пиперазинил или необязательно замещенный 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил. В одном варианте осуществления (C_3-C_7) гетероциклоалкил замещен одним или двумя $-(C_1-C_6)$ алкилами, такими как, например, один или два метила.

[082] В R^2 , R^3 , R^4 и R^7 , как определено в данном документе, R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} каждый независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилена- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкиленгетероарила и $-(C_1-C_6)$ алкиленарила; и/или две группы, выбранные из R^{15} , R^{16} , R^{17} and R^{18} , вместе образуют цикл, выбранный из $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[083] В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой 10-членный [6,6] бициклический гетероарил.

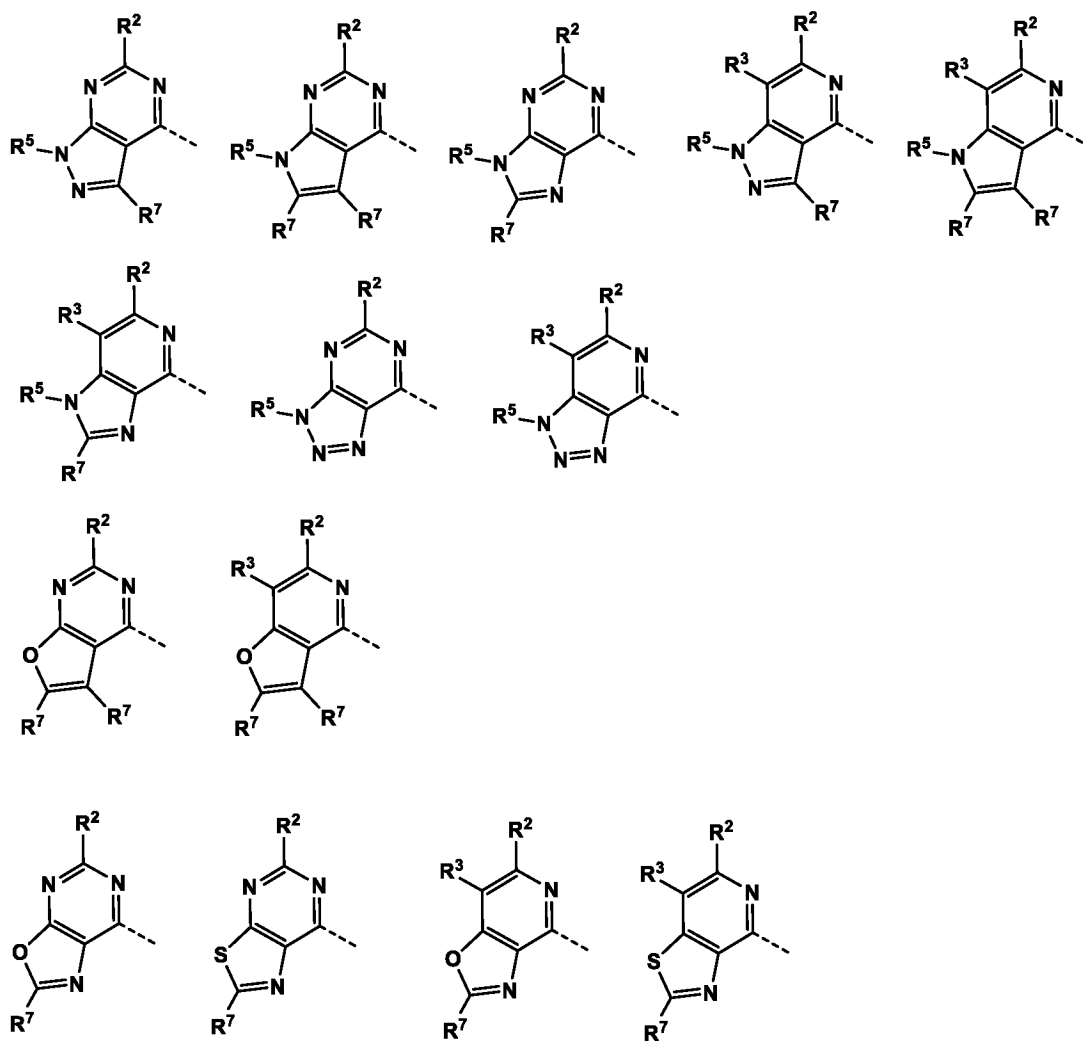
[084] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y^1-1)



где R^2 , R^3 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

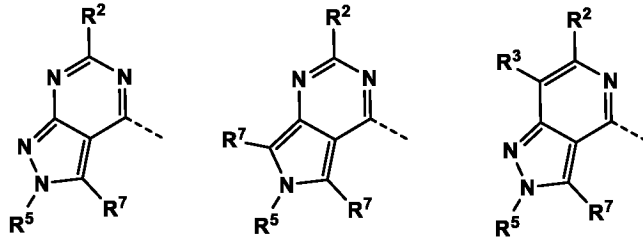
[085] В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой 9-членный бициклический [6,5] гетероарил.

[086] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y^1-2)



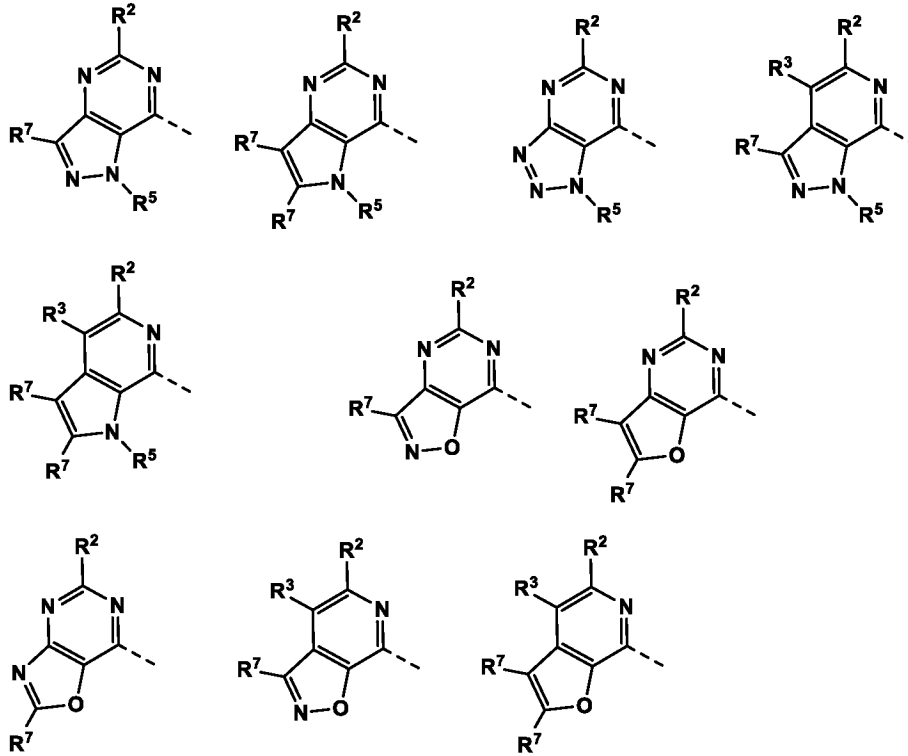
где R^2 , R^3 , R^5 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

[087] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y¹-3)



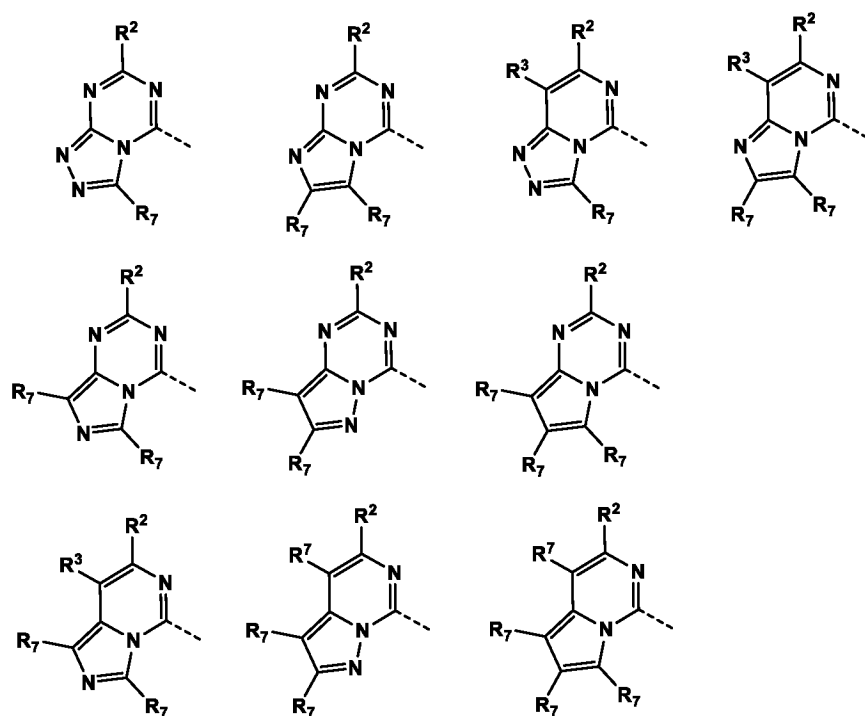
где R^2 , R^3 , R^5 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

[088] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y¹-4)



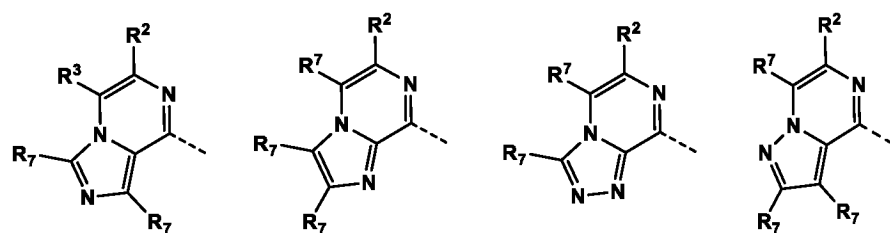
где R^2 , R^3 , R^5 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

[089] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y¹-5)



где R^2 , R^3 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

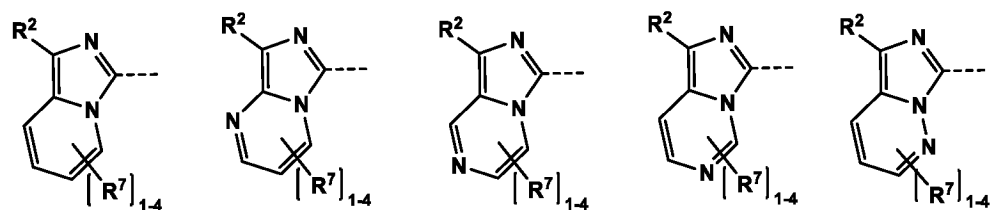
[090] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y^1 -6)



где R^2 , R^3 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

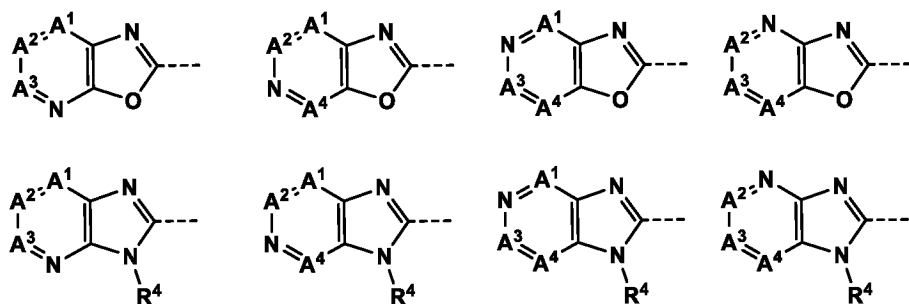
[091] В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой 9-членный бициклический [5,6] гетероарил.

[092] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y^1 -7)



где R^2 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

[093] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y^1 -8)

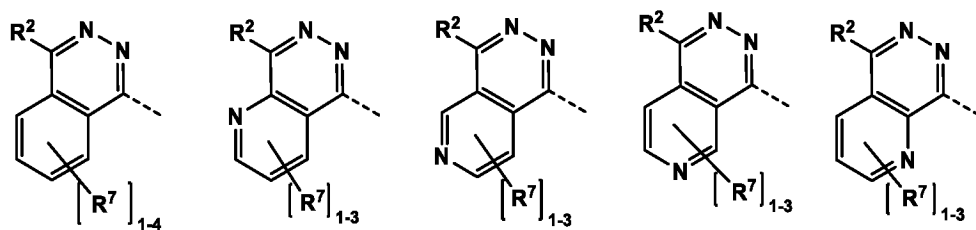


где A^1, A^2, A^3, A^4 и R^4 независимо являются такими, как определено ниже.

[094] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из необязательно замещенного нафтиридина (такого как, например, необязательно замещенный 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин или 2,7-нафтиридин), необязательно замещенного *1H*-пиразолопиримидина, необязательно замещенного *2H*-пиразолопиримидина, необязательно замещенного бензимидазола, необязательно замещенного бензоксазола, необязательно замещенного имидазо[1,2-а]пиразина, необязательно замещенного имидазо[1,5-а]пиразина, необязательно замещенного имидазо[4,5-б]пиридина, необязательно замещенного пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина, необязательно замещенного пиразоло[1,5-а]пиразина, необязательно замещенного пиридо[2,3-д]пиримидина, необязательно замещенного пиридо[3,2-д]пиримидина, необязательно замещенного пиридо[3,4-д]пиримидина, необязательно замещенного оксазола[4,5-б]пиридина, необязательно замещенного оксазола[4,5-с]пиридина, необязательно замещенного оксазола[5,4-б]пиридина, замещенного оксазола[5,4-с]пиридина, необязательно замещенного хиназолина, необязательно замещенного хинолина и необязательно замещенного фталазина.

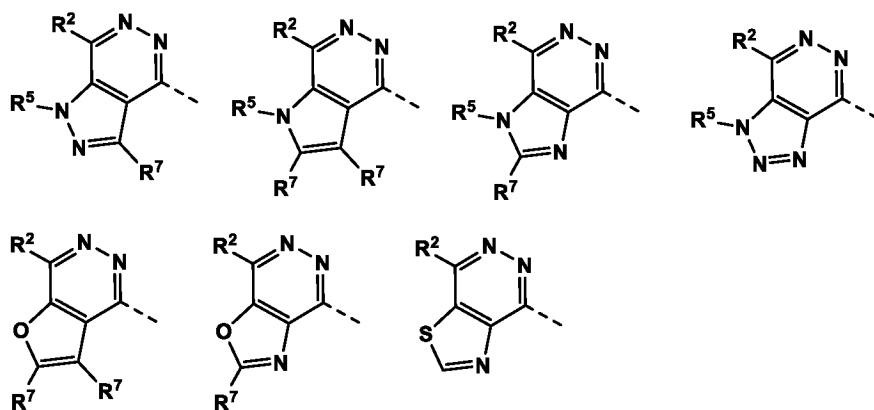
[095] В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой необязательно замещенный *1H*-пиразолопиримидин. В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой *1H*-пиразоло-пиримидин. В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой необязательно замещенный *2H*-пиразолопиримидин. В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой *2H*-пиразоло-пиримидин. В одном варианте осуществления Y^1 выбран из необязательно замещенного пиридо[2,3-д]пиримидина, необязательно замещенного пиридо[3,2-д]пиримидина и необязательно замещенного пиридо[3,4-д]пиримидина. Y^1 выбран из пиридо[2,3-д]пиримидин, пиридо[3,2-д]пиримидина и пиридо[3,4-д]пиримидина. В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой необязательно замещенный хиназолин. В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой хиназолин.

[096] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y^1 -1a)



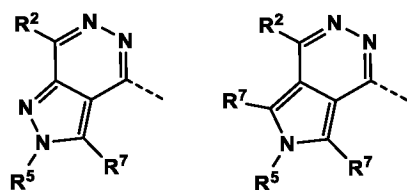
где R^2 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

[097] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y¹-2a)



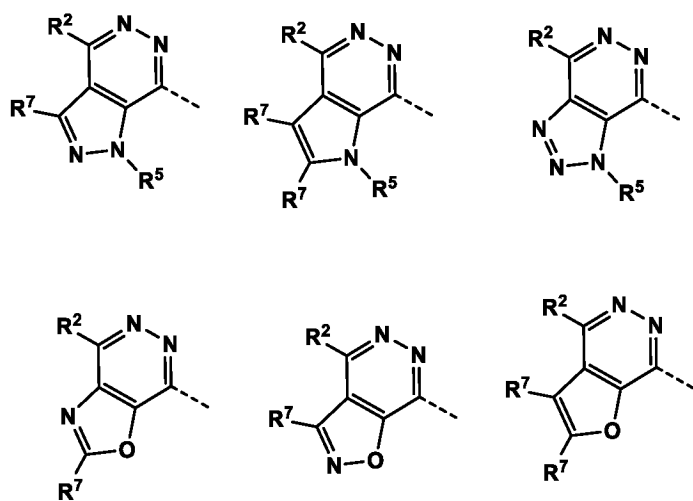
где R^2 , R^5 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

[098] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y¹-3a)



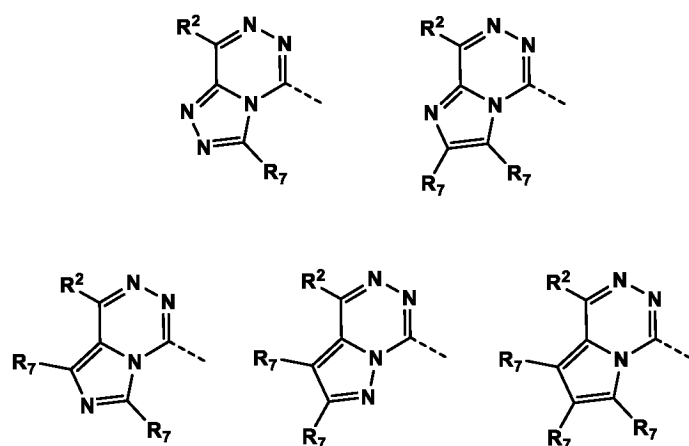
где R^2 , R^5 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

[099] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y¹-4a)



где R^2 , R^5 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

[100] В одном варианте осуществления Y^1 выбран из следующих групп формулы (Y¹-5a)



где R^2 и R^7 независимо являются такими, как определено ниже.

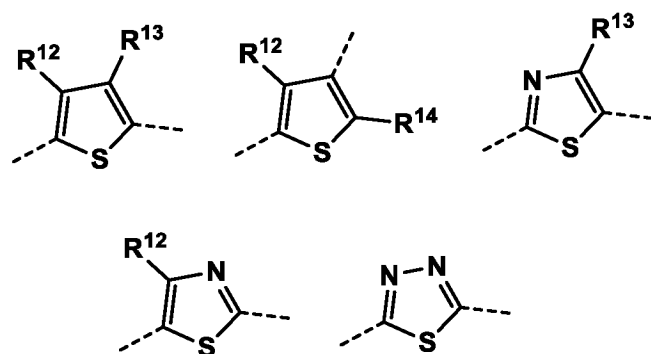
[101] В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой необязательно замещенный фталазин (такой как, например, фталазин-1-ил).

[102] В одном варианте осуществления бициклический гетероарил в Y^1 замещен одним или двумя $-(C_1-C_6)$ алкилами, такими как, например, один или два метила.

Определения Y^2

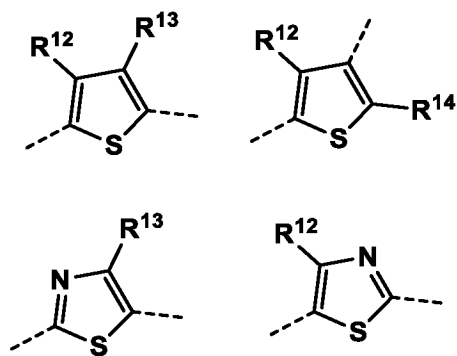
[103] В приведенной выше формуле (I) Y^2 представляет собой моноциклический гетероарил или арил. Согласно одному варианту осуществления Y^2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. Согласно одному варианту осуществления Y^2 представляет собой 5-членный гетероарил.

[104] Согласно одному варианту осуществления Y^2 выбран из следующих групп формулы (Y^2-0)



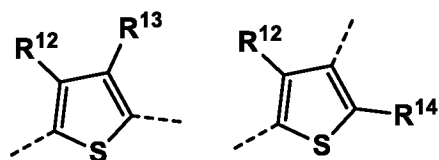
Где каждый из R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбран из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкил, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкил и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$.

[105] Согласно одному варианту осуществления Y^2 выбран из следующих групп формулы (Y^2-I)



Где каждый из R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбран из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкил, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил)₂, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкил и $-N-((C_1-C_6)$ алкил)₂.

[106] В одном варианте осуществления Y^2 выбран из следующих групп формулы (Y^2-1)



где R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо являются такими, как определено ниже.

[107] В одном варианте осуществления Y^2 выбран из необязательно замещенного тиадиазола, необязательно замещенного тиазола и необязательно замещенного тиофена. В одном варианте осуществления Y^2 выбран из тиофена, фтортиофена, тиадиазола и тиазола.

[108] В одном варианте осуществления R^{12} и R^{13} или R^{12} и R^{14} , выбраны из водорода и (C_1-C_3) алкила. В одном варианте осуществления каждый из R^{12} и R^{13} или R^{12} и R^{14} представляет собой водород, т.е. Y^2 представляет собой двухвалентный незамещенный тиофен.

Определения L

[109] В формуле (I) выше L выбран из $-(CR^{10}R^{11})_n$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила и $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, где n равно целому числу в диапазоне от 1 до 10; а R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксид, амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил)₂.

[110] Согласно одному варианту осуществления n равно целому числу, выбранному из 1, 2, 3 и 4.

[111] Согласно одному варианту осуществления R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксид, амино, $-(C_1-C_3)$ алкила, $-(C_1-C_2)$ галогеналкила, $-(C_1-C_2)$ гидроксилалкила, $-(C_1-C_2)$ аминоалкила, $-O-(C_1-C_4)$ алкила, $-NH-(C_1-C_3)$ алкила и $-N-((C_1-C_3)$ алкил)₂.

[112] В одном варианте осуществления L выбран из $-(C_4-C_7)$ циклоалкила и $-(C_4-C_7)$ гетероциклоалкила. В одном конкретном варианте осуществления L выбран из $-(C_5-$

C₆) циклоалкила и -(C₅-C₆) гетероциклоалкила.

[113] В одном варианте осуществления **n** равно целому числу, выбранному из 1, 2 и 3. В одном варианте осуществления **n** равно целому числу, выбранному из 1 и 2. В одном варианте осуществления **n** равно 1. В одном варианте осуществления **n** равно 2.

[114] В одном варианте осуществления **R**¹⁰ и **R**¹¹ каждый независимо выбран из водорода и (C₁-C₃) алкила. В одном варианте осуществления каждый **R**¹⁰ и **R**¹¹ независимо представляет собой водород.

Определения Z¹

[115] В формуле (I) выше **Z**¹ выбран из (C=O)-**R**⁹, S(O)-**R**⁹ и S(O₂)-**R**⁹. Согласно одному варианту осуществления **Z**¹ выбран из (C=O)-**R**⁹ и S(O₂)-**R**⁹,

[116] В **Z**¹, как определено в данном документе, **R**⁹ выбран из амино-, -(C₁-C₆) алкила, -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила, гетероарил, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкиленарила, -(C₁-C₆) алкиленгетероарила, -(C₁-C₆) алкилен-OR²¹, -(C₁-C₆) алкилен-NR²³R²⁴, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR²³R²⁴, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR²³R²⁴, -(C₁-C₆) алкилен-NR²²-C(O)-R²¹, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)OR²¹, -OR²¹, -NR²³R²⁴, -NR²²-(C₂-C₆) алкилен-OR²¹, -NR²²-(C₂-C₆) алкилен-NR²³R²⁴, -NR²²-(C₁-C₆) алкилен-C(O)OR²¹.

[117] В **R**⁹, как определено в данном документе, **R**²¹, **R**²², **R**²³ и **R**²⁴ каждый независимо выбран из водорода, -(C₁-C₆) алкила, -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) галогенциклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-гетероарила и -(C₁-C₆) алкиленарила; и/или две группы, выбранные из **R**²¹, **R**²², **R**²³ and **R**²⁴, вместе образуют цикл, выбранный из -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[118] В одном варианте осуществления **R**⁹ выбран из метила, *трет*-бутила, циклопропила, *О-трет*-бутил, гидроксиметила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-гидроксициклопропила, метоксиметила, пиридин-2-илметила, пиридин-3-илметила, пиридин-4-илметила, фенилметила, фенил 2,2-дифторциклопропила 2,2,3,3,3-пентафтор-пропила, H₂N-метила, *N*-метил-NH-метила, метилазетидинила, 1-гидроксиэтила (*например*, (*S*)-1-гидроксиэтила или (*R*)-1-гидроксиэтил) и пирролидинила. В одном варианте осуществления **R**⁹ выбран из циклопропила, гидроксиметила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-гидроксициклопропила, 2,2-дифторциклопропила и 2,2,3,3,3-пентафтор-пропила.

Определения R¹

[119] В приведенной выше формуле (I) **R**¹ представляет собой либо одиночный

нециклический фрагмент, либо R^1 слит с другим фрагментом в формуле (I) с образованием гетероциклоалкила, содержащего по меньшей мере один атом азота.

[120] Согласно первому варианту осуществления изобретения R^1 выбран из водорода, -(C₁-C₆) алкила, -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-OR¹⁹ и -(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁹R²⁰, где каждый из R^{19} и R^{20} независимо выбран из водорода, -(C₁-C₆) алкила и -(C₃-C₇) циклоалкила; или R^{19} и R^{20} вместе образуют цикл, выбранный из -(C₃-C₇) циклоалкила и -(C₃-C₇) гетероциклоалкила.

[121] Согласно второму варианту осуществления изобретения R^1 и один из R^{10} или R^{11} вместе образуют (C₃-C₇)гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один атом азота;

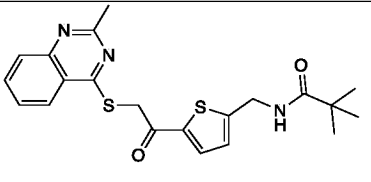
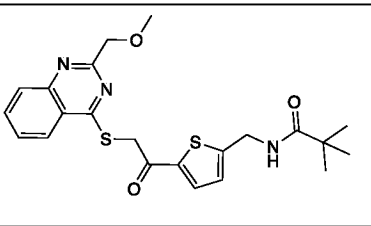
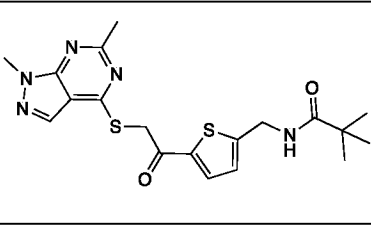
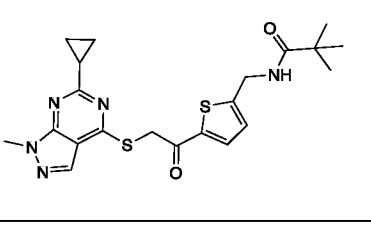
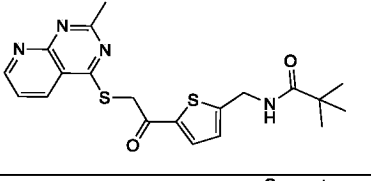
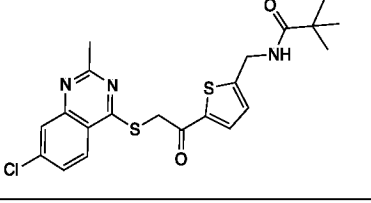
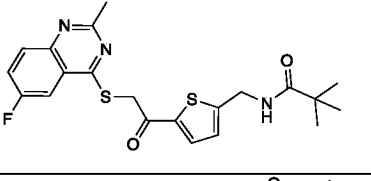
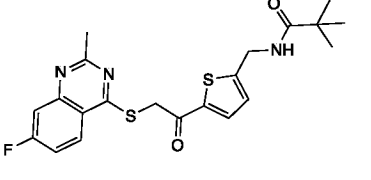
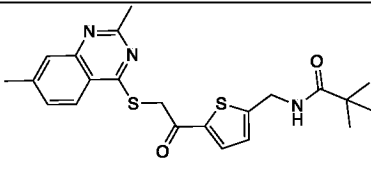
[122] Согласно третьему варианту осуществления изобретения R^1 и R^9 (как определено в данном документе в определении R^9) вместе образуют (C₃-C₇)гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один атом азота.

[123] В одном варианте осуществления R^1 выбран из водорода и (C₁-C₃) алкила, предпочтительно R^1 представляет собой водород или метил. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой водород. В одном варианте осуществления R^1 и один из R^{10} или R^{11} вместе образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один атом азота. В одном варианте осуществления R^1 и один из R^{10} или R^{11} вместе образуют пирролидин. В одном варианте осуществления R^1 и R^9 вместе образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один атом азота. В одном варианте осуществления R^1 и R^9 вместе образуют пирролидинон или морфолин-3-он.

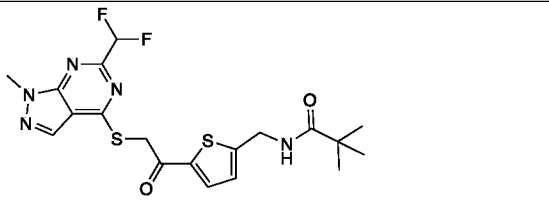
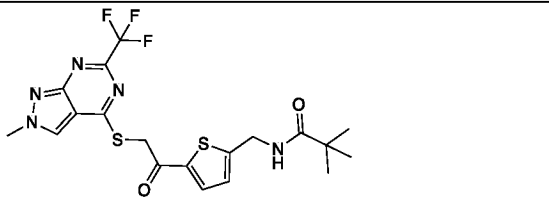
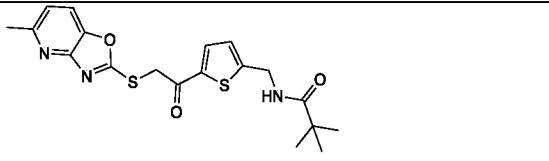
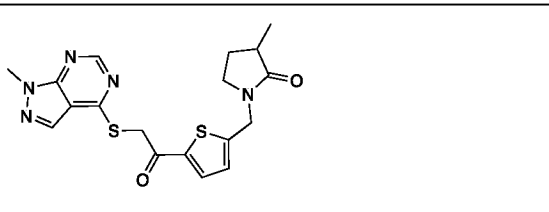
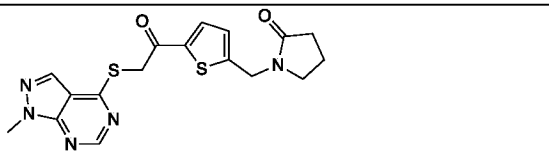
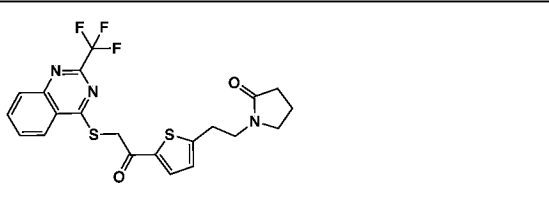
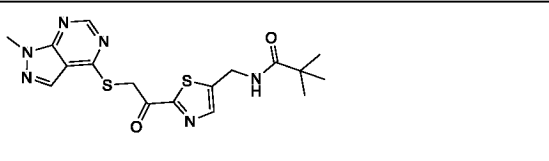
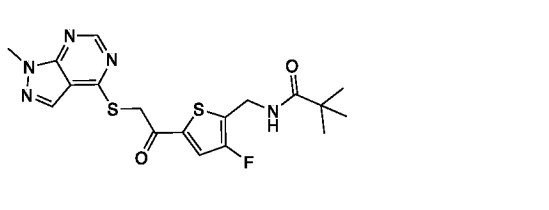
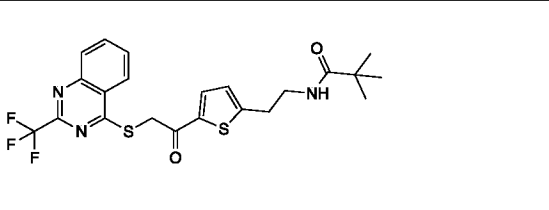
Конкретные соединения

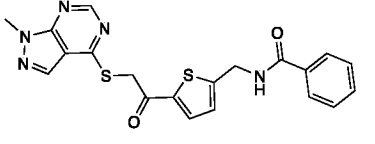
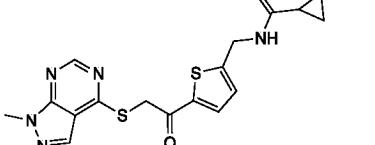
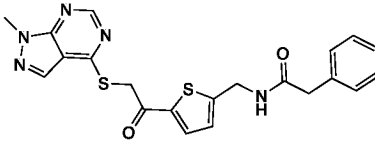
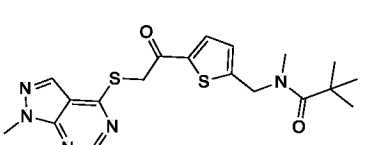
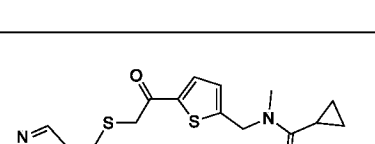

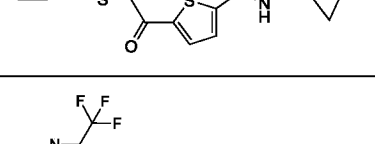
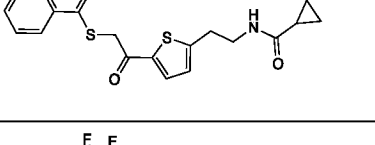
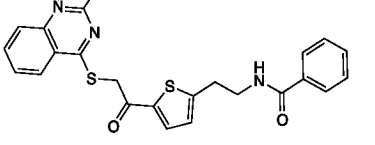
[124] Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) выбран из соединений, представленных в **Таблице 1** ниже.

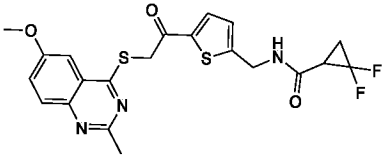
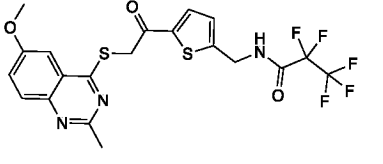
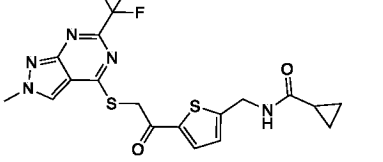
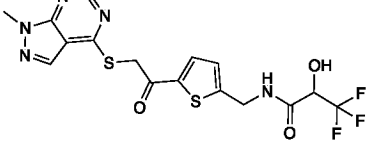
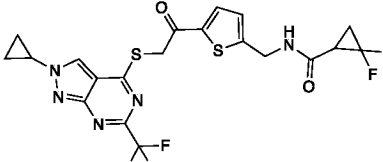
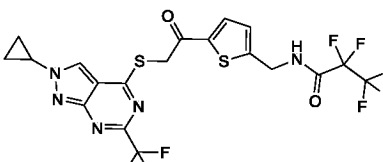
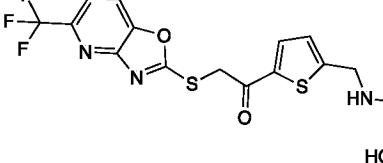
| № соед. | Структура | Название |
|---------|-----------|--|
| 1 | | N-((5-(2-((2-изопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 2 | | N-((5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |

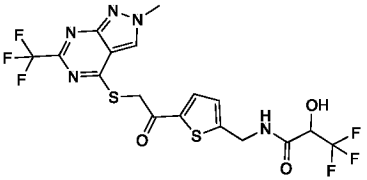
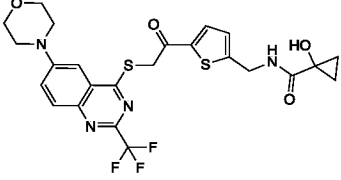
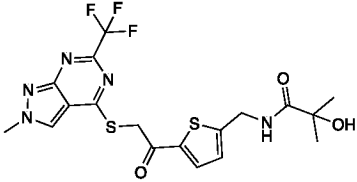
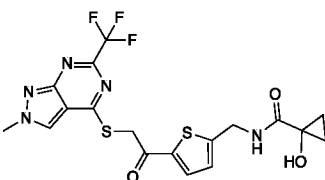
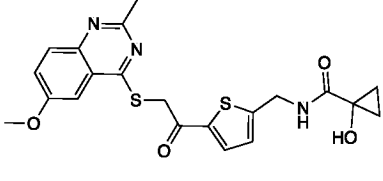
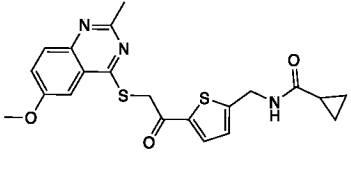
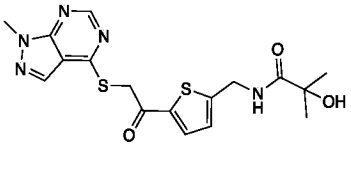
| | | |
|----|---|---|
| 3 |  | N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 4 |  | N-((5-(2-((2-(метоксиметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 5 |  | N-((5-(2-((1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 6 |  | N-((5-(2-((6-циклопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 7 |  | N-((5-(2-((2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 8 |  | N-((5-(2-((7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 9 |  | N-((5-(2-((6-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 10 |  | N-((5-(2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 11 |  | N-((5-(2-((2,7-диметилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |

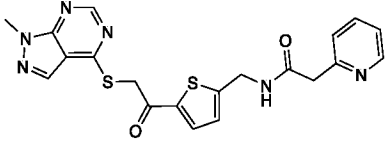
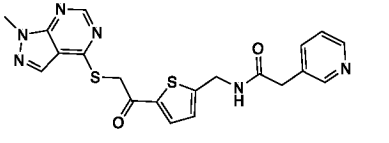
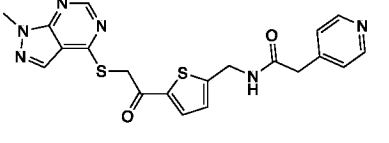
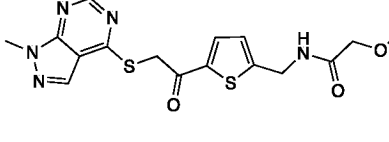
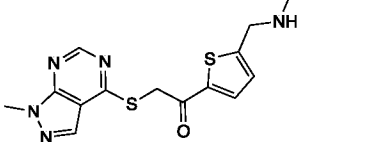
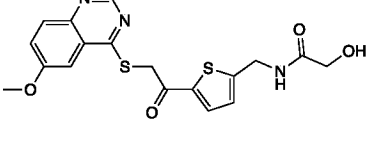
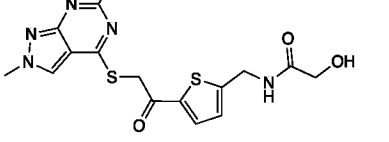
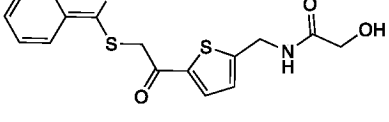
| | | |
|----|--|---|
| 12 | | N-((5-(2-((7-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 13 | | N-((5-(2-((2-этилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 14 | | N-((5-(2-((2-циклобутилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 15 | | N-((5-(2-((8-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 16 | | N-((5-(2-((2-(диметиламино)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 17 | | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 18 | | N-((5-(2-((2-метилпиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 19 | | N-((5-(2-((2-(дифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 20 | | N-((5-(2-((1-метил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |

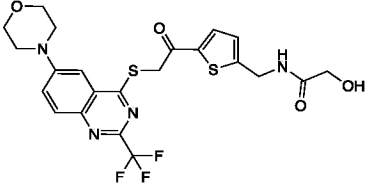
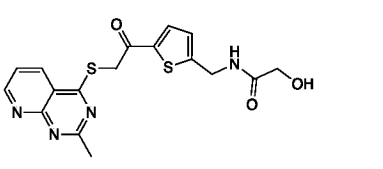
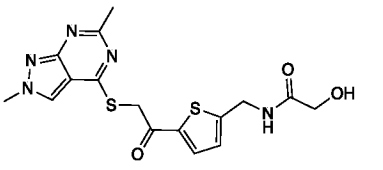
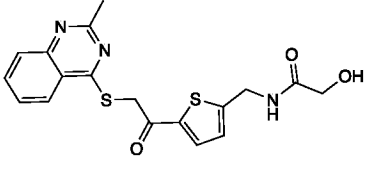
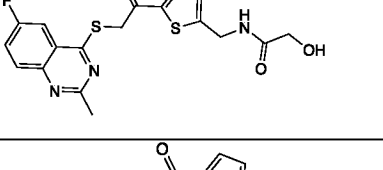
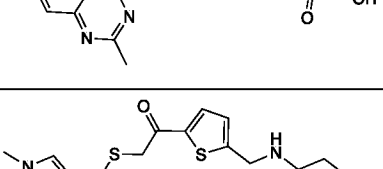
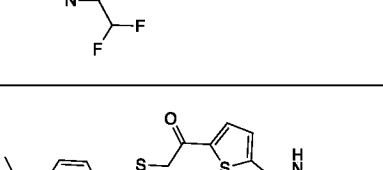
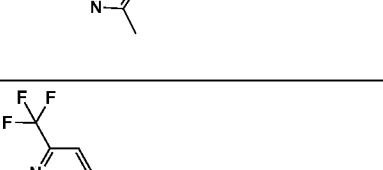
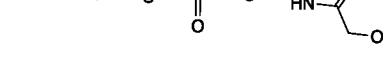
| | | |
|----|---|---|
| 21 |  | N-((5-(2-((6-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 22 |  | N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 23 |  | N-((5-(2-((5-метилоксазол[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 24 |  | 3-метил-1-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 25 |  | 1-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 26 |  | 1-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)пирролидин-2-он |
| 27 |  | N-((2-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиазол-5-ил)метил)пиваламид |
| 28 |  | N-((3-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 29 |  | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)пиваламид |

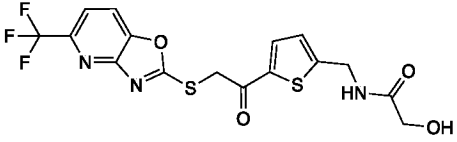
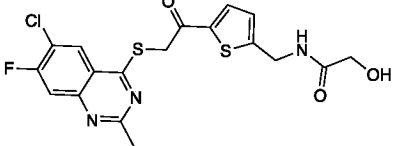
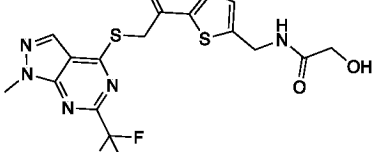
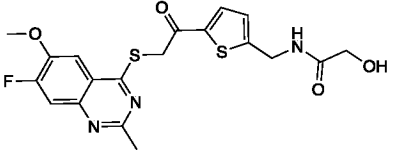
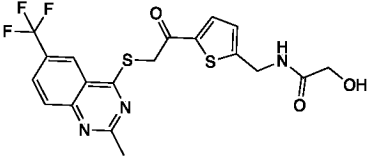
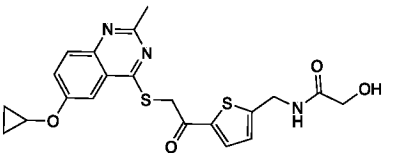
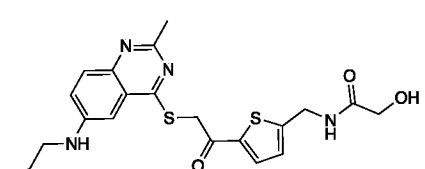
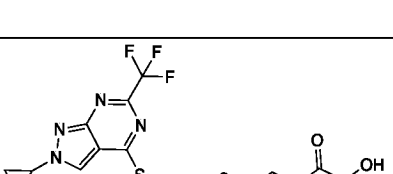
| | | |
|----|---|--|
| 30 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)бензамид |
| 31 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 32 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-фенилацетамид |
| 33 |  | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид |
| 34 |  | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 35 |  | N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 36 |  | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)циклопропанкарбоксамид |
| 37 |  | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)бензамид |
| 38 |  | N-((5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)метил)пиваламид |

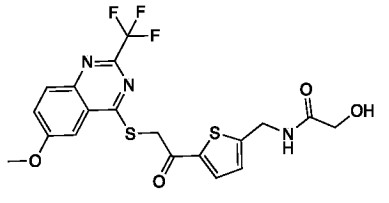
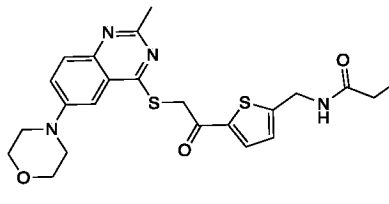
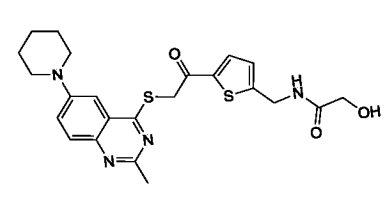
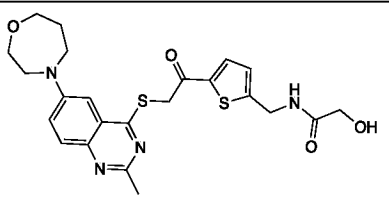
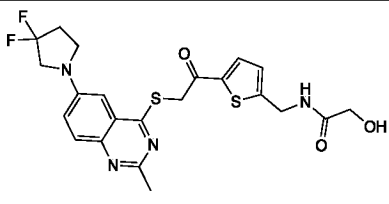
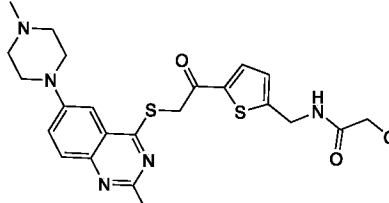
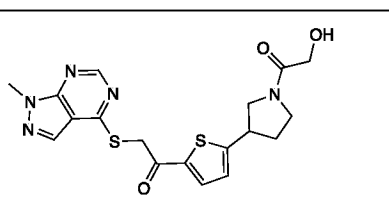
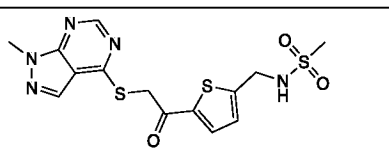
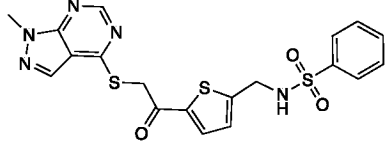
| | | |
|----|---|---|
| 39 |  | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 40 |  | 2,2,3,3,3-пентафтор-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пропанамид |
| 41 |  | N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 42 |  | 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пропанамид |
| 43 |  | N-((5-(2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид |
| 44 |  | N-((5-(2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2,2,3,3,3-пентафторпропанамид |
| 45 |  | 1-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |

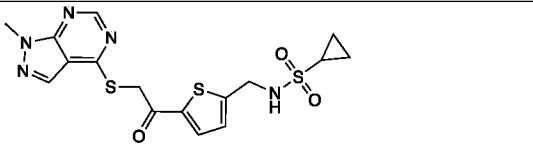
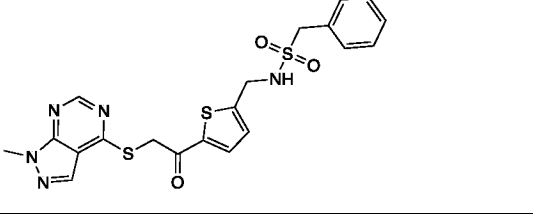
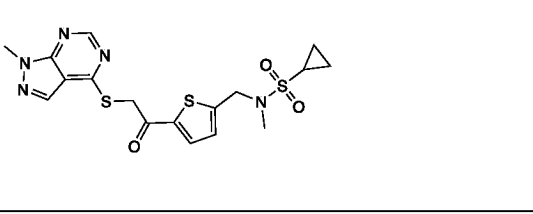
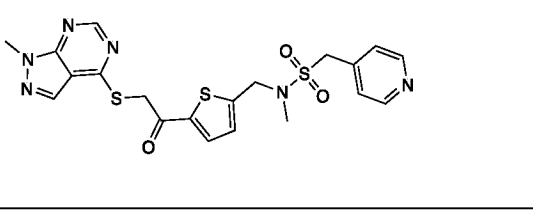
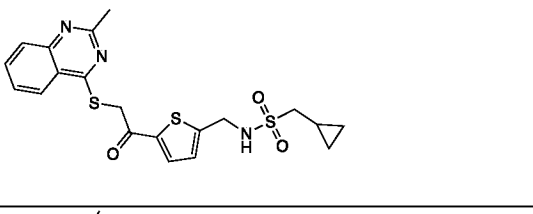
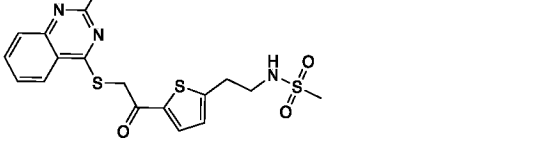
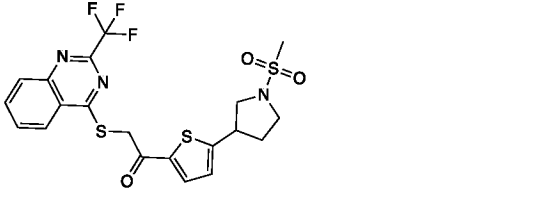
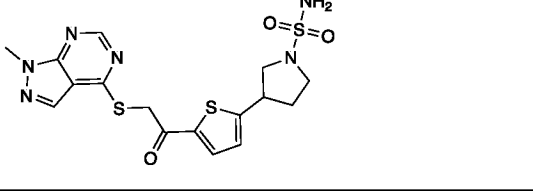
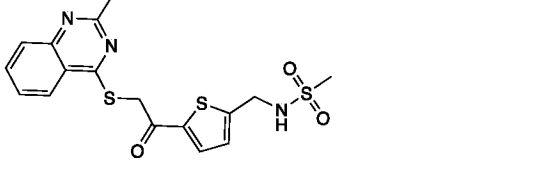
| | | |
|----|---|--|
| 46 |  | 3,3,3-трифтор-2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пропанамида |
| 47 |  | 1-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((6-морфолино-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 48 |  | 2-гидрокси-2-метил- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пропанамида |
| 49 |  | 1-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 50 |  | 1-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 51 |  | <i>N</i> -((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 52 |  | 2-гидрокси-2-метил- <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пропанамида |

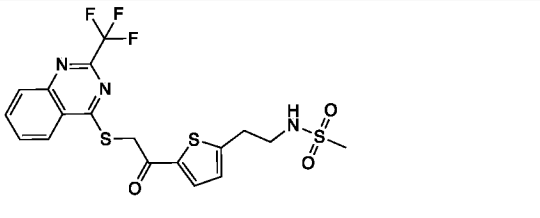
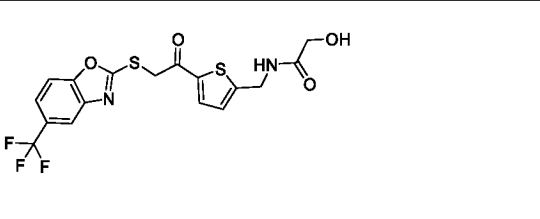
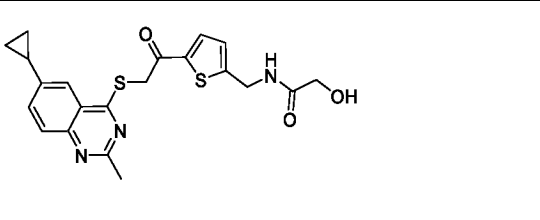
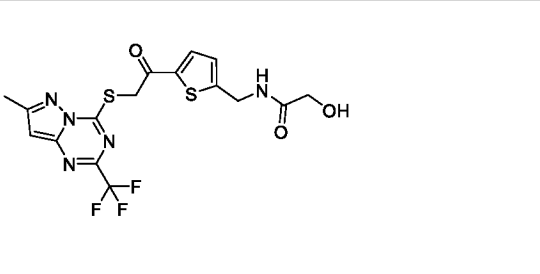
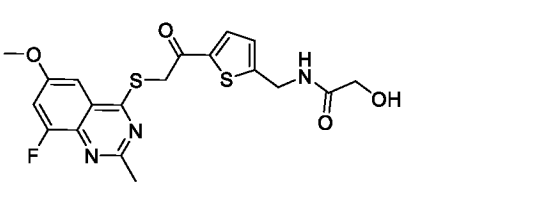
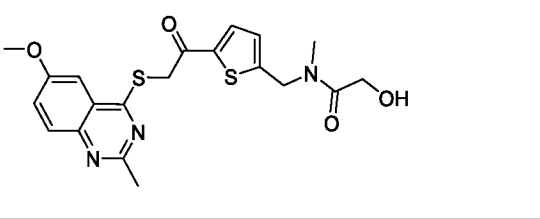
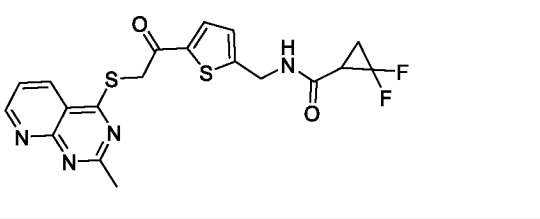
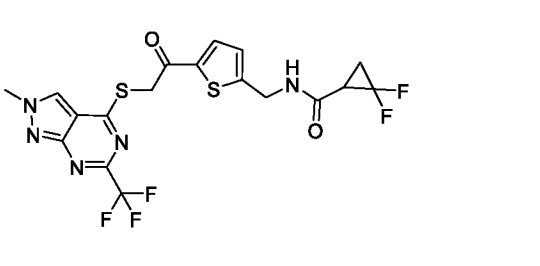
| | | |
|----|---|--|
| 55 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид |
| 56 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид |
| 57 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид |
| 58 |  | 2-метокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 59 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 60 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 61 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 62 |  | N-((5-(2-((2-этилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

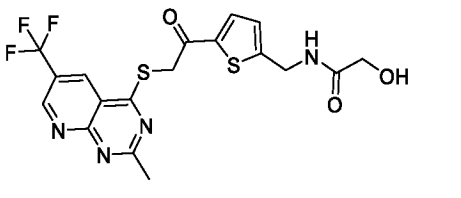
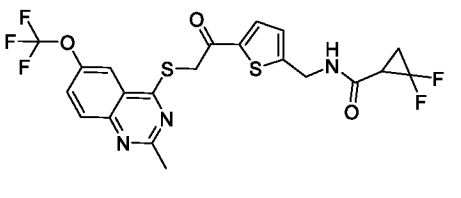
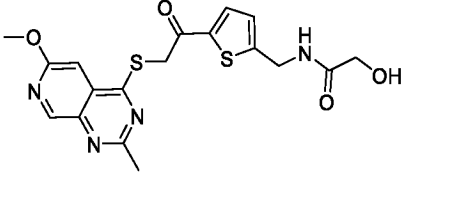
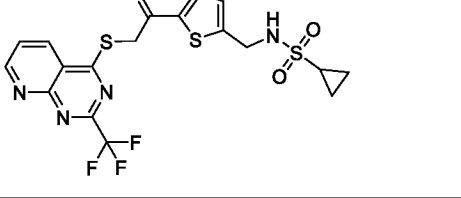
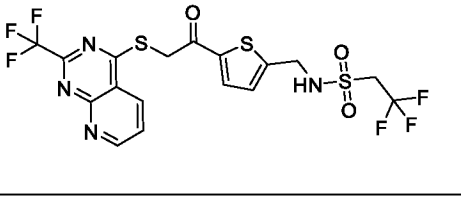
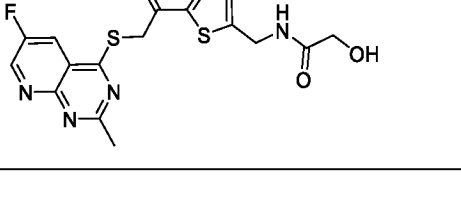
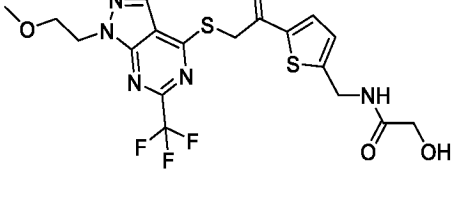
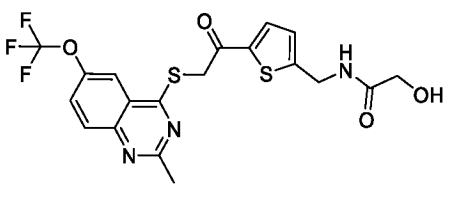
| | | |
|----|---|--|
| 63 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-морфолино-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 64 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 65 |  | N-((5-(2-((2,6-диметил-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 66 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 67 |  | N-((5-(2-((6-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 68 |  | N-((5-(2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 69 |  | N-((5-(2-((6-(дифторметил)-2-метил-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 70 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((7-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 71 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-(трифторметил)оксазоло[5,4-с]пиримидин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

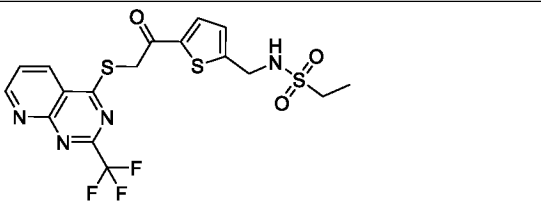
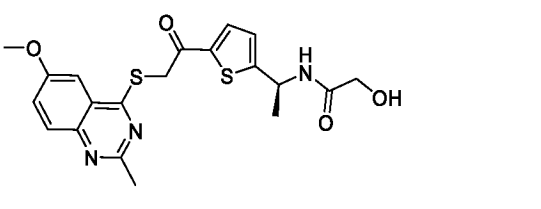
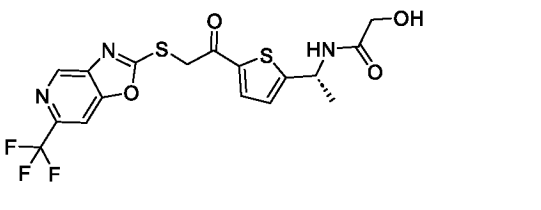
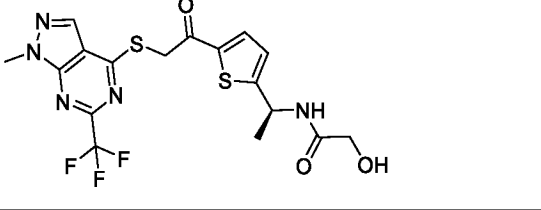
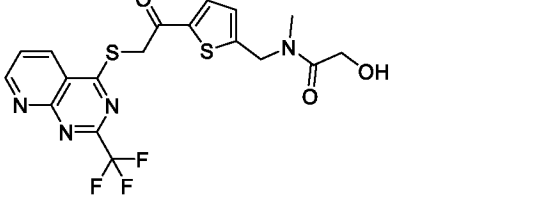
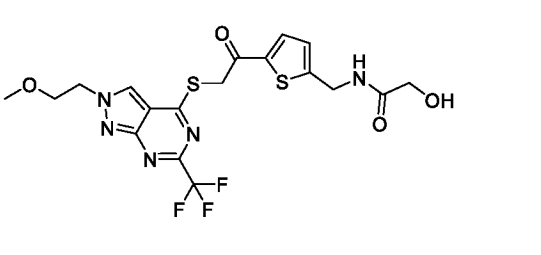
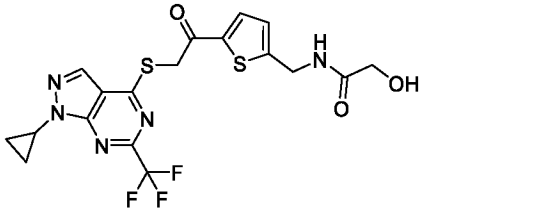
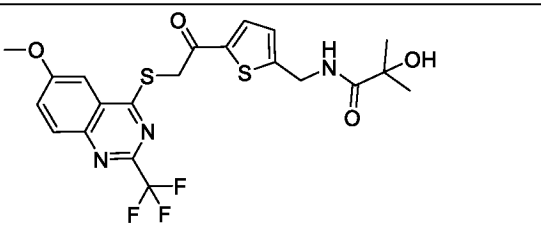
| | | |
|----|---|---|
| 72 |  | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((5-(трифторметил)оксазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 73 |  | <i>N</i> -((5-(2-((6-хлор-7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 74 |  | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-6-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 75 |  | <i>N</i> -((5-(2-((7-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 76 |  | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 77 |  | <i>N</i> -((5-(2-((6-циклопропороху-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 78 |  | <i>N</i> -((5-(2-((6-((циклопропилметил)амино)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 79 |  | <i>N</i> -((5-(2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

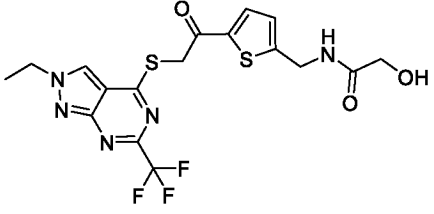
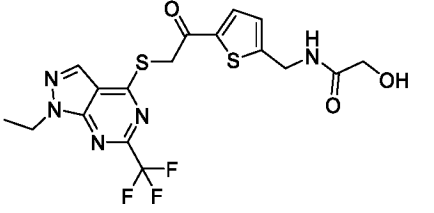
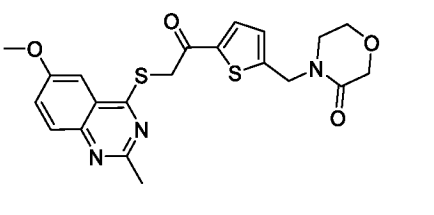
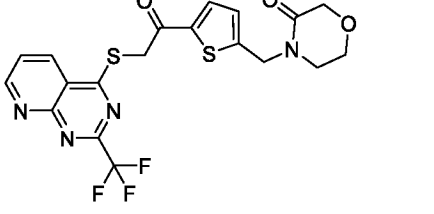
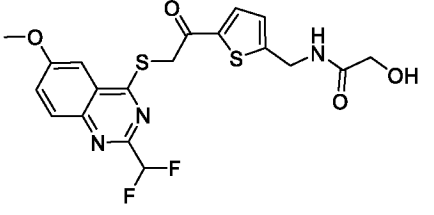
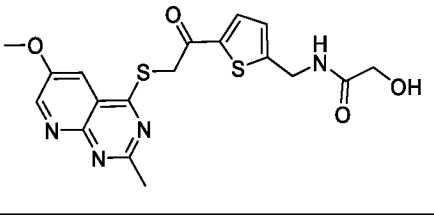
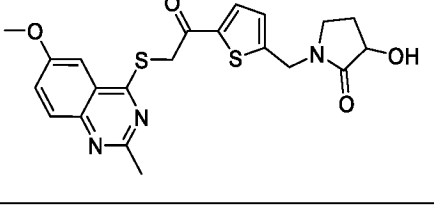
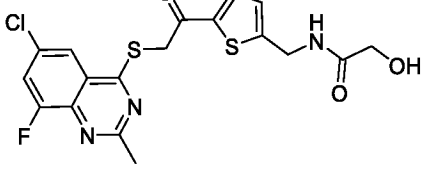
| | | |
|----|---|---|
| 80 |  | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 81 |  | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-морфолинохиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 82 |  | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 83 |  | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 84 |  | <i>N</i> -((5-(2-((6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 85 |  | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 86 |  | 2-гидрокси-1-(3-(5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он |
| 87 |  | <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамид |
| 88 |  | <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)бензолсульфонамид |

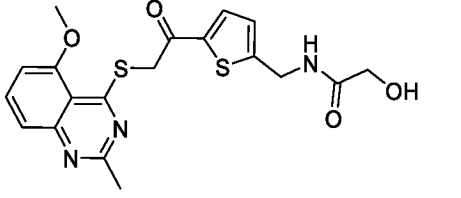
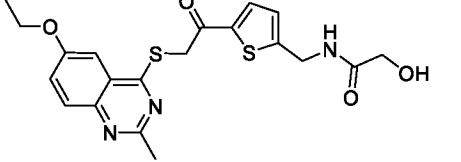
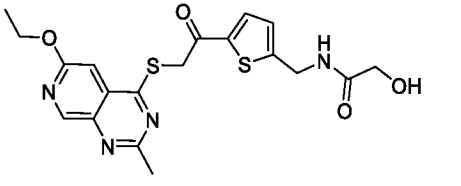
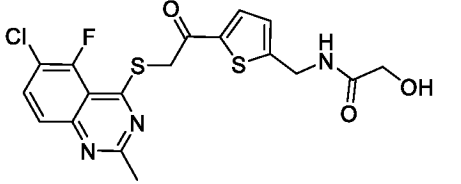
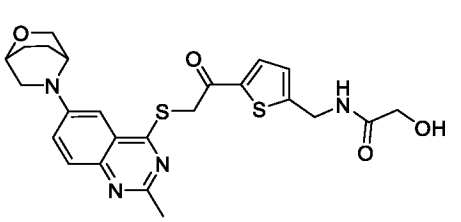
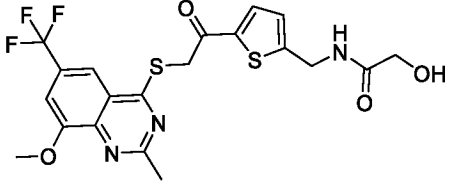
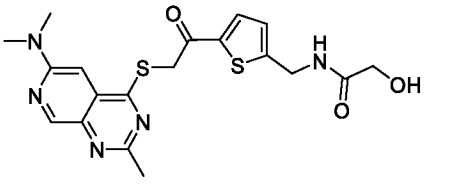
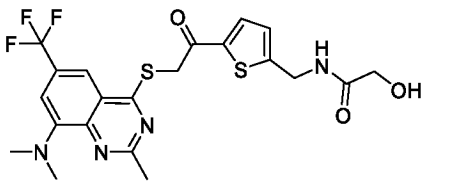
| | | |
|----|---|---|
| 89 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропансульфонамид |
| 90 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-1-фенилметансульфонамид |
| 91 |  | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропансульфонамид |
| 92 |  | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-1-(пиридин-4-ил)метансульфонамид |
| 93 |  | 1-циклопропил-N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)метансульфонамид |
| 94 |  | N-(2-(5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)метансульфонамид |
| 95 |  | 1-(5-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)тио)фен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он |
| 96 |  | 3-(5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)пирролидин-1-сульфонамид |
| 97 |  | N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)метансульфонамид |

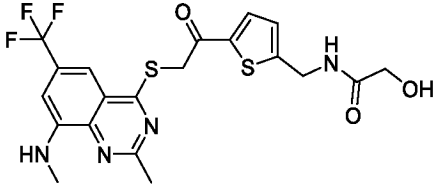
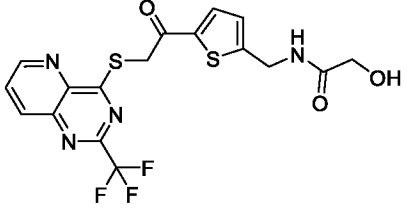
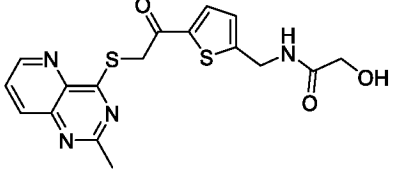
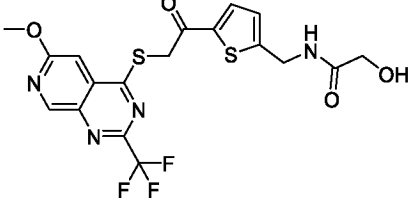
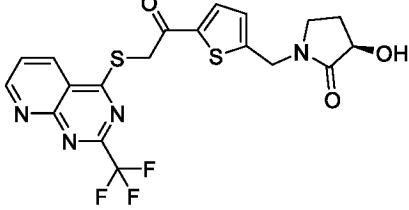
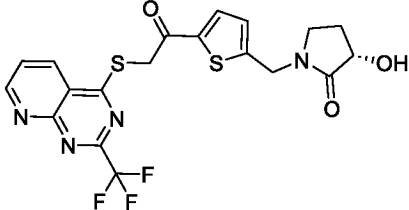
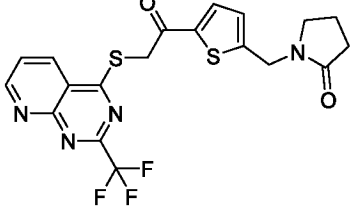
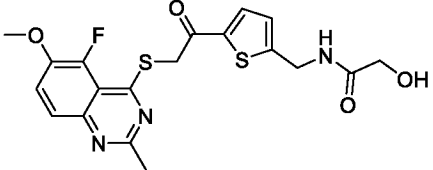
| | | |
|-----|---|---|
| 98 |  | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)метансульфонамид |
| 105 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 106 |  | N-((5-(2-((6-циклопропил-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 107 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((7-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 108 |  | N-((5-(2-((8-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 109 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-N-метилацетамид |
| 110 |  | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 111 |  | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |

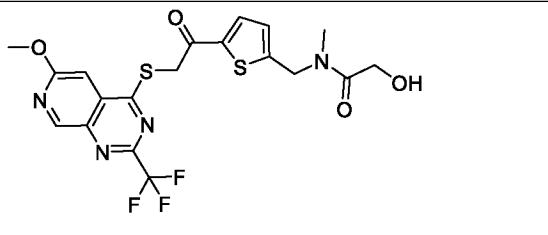
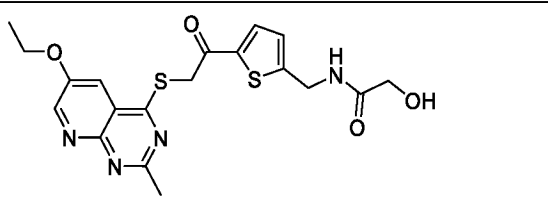
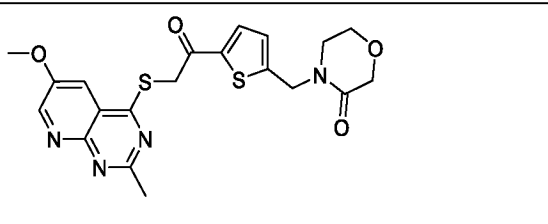
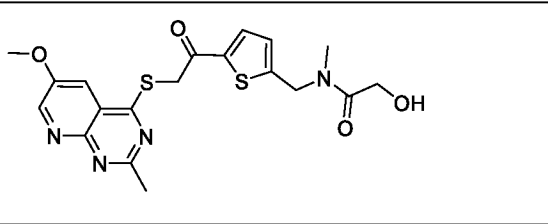
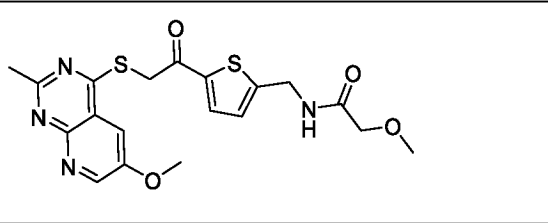
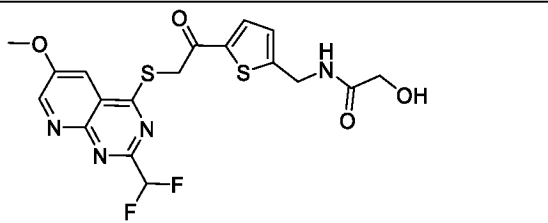
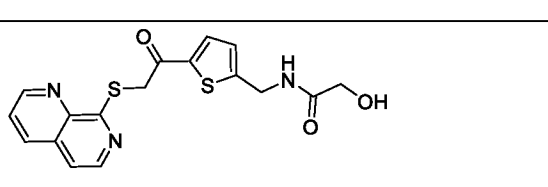
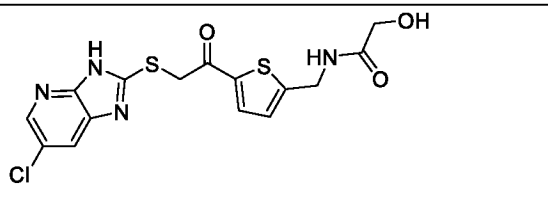
| | | |
|-----|---|--|
| 119 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 120 |  | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметокси)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 121 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 122 |  | N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)циклопропансульфонамид |
| 123 |  | 2,2,2-трифтор-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)этан-1-сульфонамид |
| 124 |  | N-((5-(2-((6-фтор-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 125 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 126 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметокси)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |

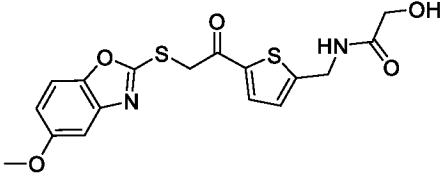
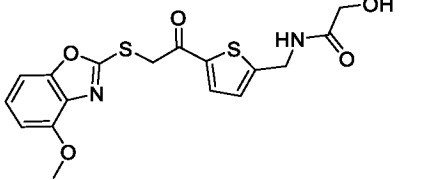
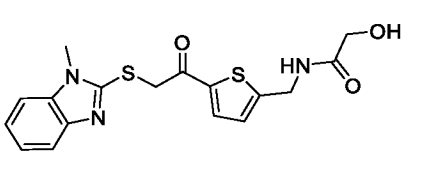
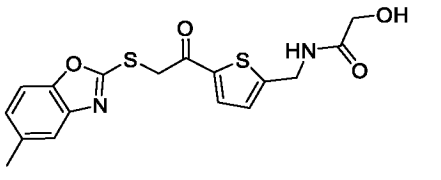
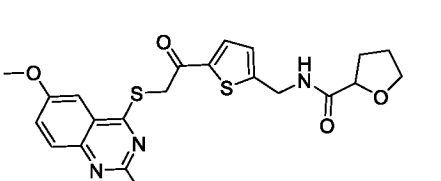
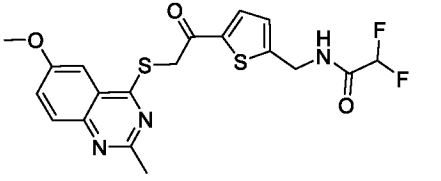
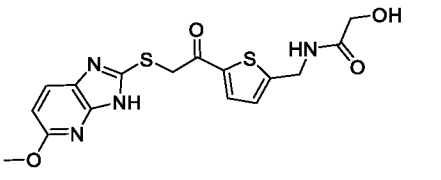
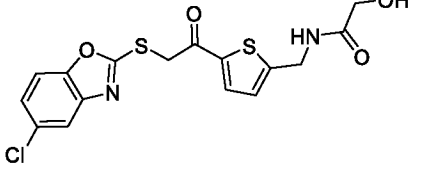
| | | |
|-----|---|--|
| 127 |  | N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)этансульфонамид |
| 128 |  | (S)-2-гидрокси-N-(1-(5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)ацетамид |
| 129 |  | (S)-2-гидрокси-N-(1-(5-(2-((6-(трифторметил)оксазоло[4,5-c]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)ацетамид |
| 130 |  | (S)-2-гидрокси-N-(1-(5-(2-((1-метил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)ацетамид |
| 131 |  | 2-гидрокси-N-метил-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 132 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 133 |  | N-((5-(2-((1-циклопропил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 134 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-метилпропанамид |

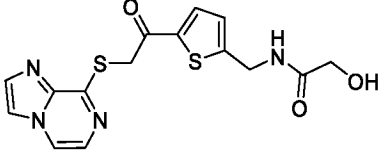
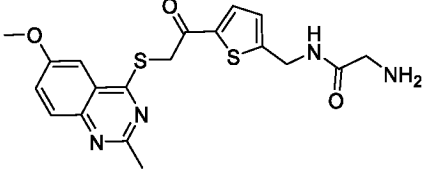
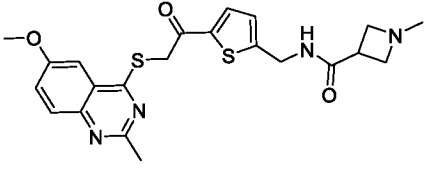
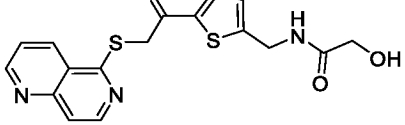
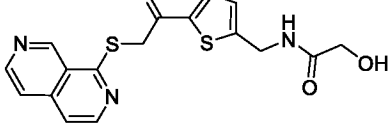
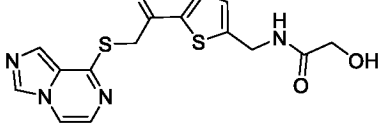
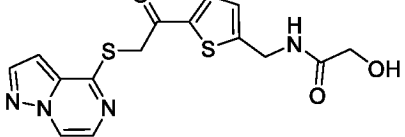
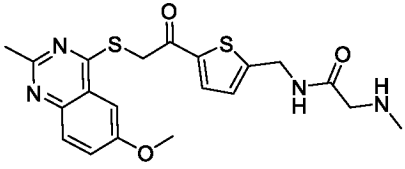
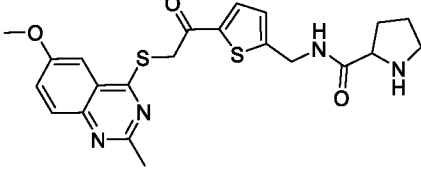
| | | |
|-----|---|---|
| 135 |  | N-((5-(2-((2-этил-6-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 136 |  | N-((5-(2-((1-этил-6-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 137 |  | 4-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)морфолин-3-он |
| 138 |  | 4-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)морфолин-3-он |
| 139 |  | N-((5-(2-((2-(дифторметил)-6-метоксихиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 140 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 141 |  | 3-гидрокси-1-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 142 |  | N-((5-(2-((6-хлор-8-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

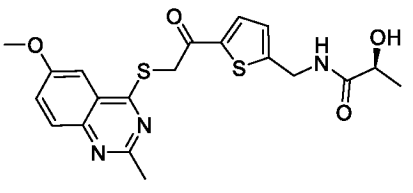
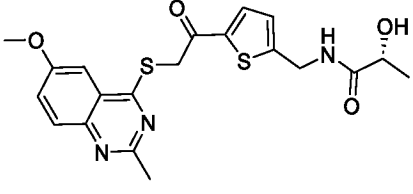
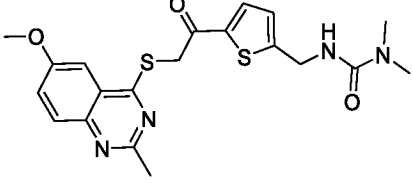
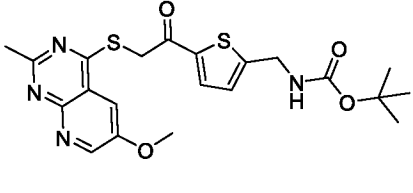
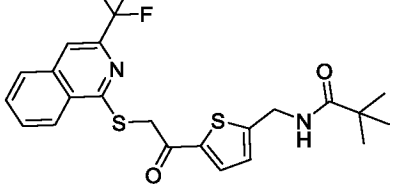
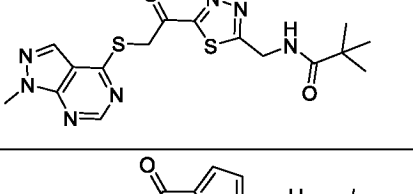
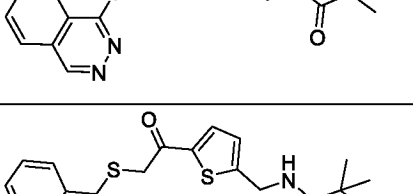
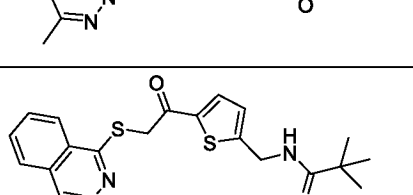

| | | |
|-----|---|--|
| 143 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 144 |  | N-((5-(2-((6-этокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 145 |  | N-((5-(2-((6-этокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 146 |  | N-((5-(2-((6-хлор-5-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 147 |  | N-((5-(2-((6-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 148 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((8-метокси-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 149 |  | N-((5-(2-((6-(диметиламино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 150 |  | N-((5-(2-((8-(диметиламино)-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

| | | |
|-----|---|---|
| 151 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-8-(метиламино)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 152 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 153 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 154 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 155 |  | (S)-3-гидрокси-1-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 156 |  | (R)-3-гидрокси-1-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 157 |  | 1-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 158 |  | N-((5-(2-((5-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

| | | |
|-----|---|---|
| 159 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-N-метилацетамид |
| 160 |  | N-((5-(2-((6-этоксипиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 161 |  | 4-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)морфолин-3-он |
| 162 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-N-метилацетамид |
| 163 |  | 2-метокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 164 |  | N-((5-(2-((2-(дифторметил)-6-метоксипиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 165 |  | N-((5-(2-((1,7-нафтиридин-8-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 166 |  | N-((5-(2-((6-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиримидин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

| | | |
|-----|---|---|
| 167 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 168 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 169 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 170 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 171 |  | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид |
| 172 |  | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 173 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метокси-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 174 |  | N-((5-(2-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

| | | |
|-----|---|--|
| 176 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-(имидазо[1,2-а]пирозин-8-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 177 |  | 2-амино-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 178 |  | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид |
| 179 |  | N-((5-(2-((1,6-нафтиридин-5-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 180 |  | N-((5-(2-((2,7-нафтиридин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 181 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-(имидазо[1,5-а]пирозин-8-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 182 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-(пиразоло[1,5-а]пирозин-4-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 183 |  | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-(метиламино)ацетамид |
| 184 |  | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидине-2-карбоксамид |

| | | |
|-----|---|---|
| 185 |  | (S)-2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанами́д |
| 186 |  | (R)-2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанами́д |
| 189 |  | 3-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-1,1-диметилмочеви́на |
| 190 |  | трет-бутил ((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)карбама́т |
| 191 |  | N-((5-(2-((3-(трифторметил)изохинолин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пивалами́д |
| 192 |  | N-((5-(2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пивалами́д |
| 193 |  | N-((5-(2-((фталазин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пивалами́д |
| 194 |  | N-((5-(2-((4-метилфталазин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пивалами́д |
| 195 |  | N-((5-(2-((4-(трифторметил)фталазин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пивалами́д |

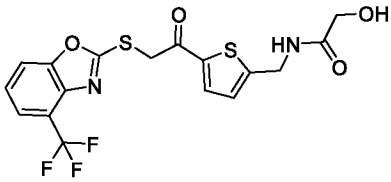
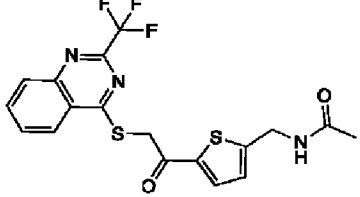
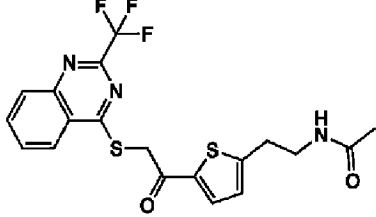
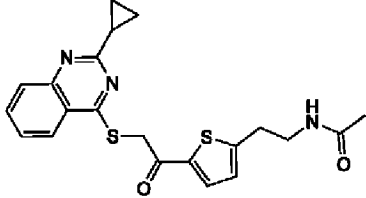
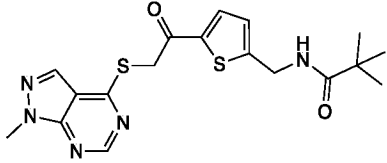
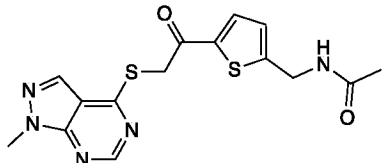
| | | |
|-----|---|--|
| 196 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((4-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
|-----|---|--|

Таблица 1

[125] Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) выбран из соединений, представленных в Таблице 2 ниже.

| № соед. | № CAS | Структура | Название |
|---------|--------------|---|--|
| 99 | 1287068-38-5 |  | N-((5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 100 | 1147354-39-9 |  | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид |
| 101 | 1010596-81-2 |  | N-(2-(5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид |
| 102 | 1210761-93-5 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 103 | 1011002-97-3 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

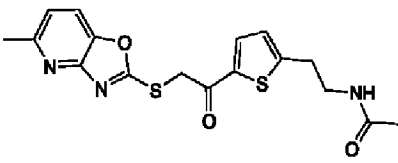
| | | | |
|-----|--------------|---|---|
| 104 | 2419446-18-5 |  | N-(2-(5-(2-((5-метилоксазоло[4,5- b]пиридин-2- ил)тио)ацетил)тио)фен-2- ил)этил)ацетамид |
|-----|--------------|---|---|

Таблица 2

Соединениям **таблицы 1** и **таблицы 2** присвоены названия с использованием ChemDraw® Professional 15.0 (PerkinElmer).

[126] Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) выбрано из соединений **Таблицы 1** или **Таблицы 2** данного документа.

Альтернативные соединения

[127] Все ссылки в данном документе на соединение по изобретению (например, «соединение формулы (I)») включают ссылки на соли – предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, сольваты, многокомпонентные комплексы и их жидкие кристаллы. Все ссылки в данном документе на соединение по изобретению включают ссылки на его полиморфы и формы кристаллов. Все ссылки на соединение по изобретению включают ссылки на его фармацевтически приемлемые пролекарства. Все ссылки на соединение по изобретению включают ссылки на меченные изотопами соединения, включая дейтерированные соединения.

[128] Соединение по настоящему изобретению (например, «соединение формулы (I)») и его подформулы могут содержать по меньшей мере один асимметричный центр(-ы) и, таким образом, могут существовать в виде различных стереоизомерных форм. Соответственно, все ссылки на соединение по изобретению включают ссылки на все возможные стереоизомеры и включают не только рацемические соединения, но также отдельные энантиомеры и их нерацемические смеси. Если соединение желательно в виде одного энантиомера, такой одиночный энантиомер может быть получен стереоспецифическим синтезом, разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного продукта или методами хиральной хроматографии, каждый из которых известен в данной области техники. Разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала можно осуществлять любым подходящим способом, известным в данной области техники.

[129] Соединения по настоящему изобретению (например, «соединение формулы (I)») могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли включают их соли присоединения кислоты и основные соли. Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли.

Примеры включают ацетат, адипат, аспарат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидроиодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинафоат. Подходящие основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, диоламина, этаноламина, глицина, 4-(2-гидроксиэтил)-морфолина, лизина, магния, меглумина, морфолина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Также могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например, полусульфатные и полукальциевые соли. Когда соединение содержит кислотную группу, а также основную группу, соединение может также образовывать внутренние соли, и такие соединения входят в объем изобретения. Когда соединение содержит гетероатом, отдающий водород (например, NH), изобретение также охватывает соли и/или изомеры, образованные переносом указанного атома водорода на основную группу или атом внутри молекулы. Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению могут быть получены одним или несколькими из этих способов: (i) путем введения в реакцию соединения с необходимой кислотой; (ii) путем введения в реакцию соединения с необходимым основанием; (iii) путем удаления защитной группы, неустойчивой к кислоте или основанию, из подходящего предшественника соединения или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием необходимой кислоты; и/или (iv) путем превращения одной соли соединения в другую путем реакции с соответствующей кислотой или с помощью подходящей ионообменной колонки. Все эти реакции обычно проводят в растворе. Соль может выпадать в осадок из раствора и собираться фильтрацией или может быть выделена выпариванием растворителя. Степень ионизации соли может варьироваться от полностью ионизированной до практически неионизированной.

Дополнительные определения соединений

[130] Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1287068-38-5: N-((5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 2182075-55-2: N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-

ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1147354-39-9: N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1010596-74-3: N-(2-(5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 871674-28-1: N-((5-(2-((2-(тиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1147537-22-1: N-((5-(2-((2-(фуран-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1009199-55-6: N-(2-(5-(2-((2-(тиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1010596-81-2: N-(2-(5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1089547-51-2: N-(2-(5-(2-((2-(фуран-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1321173-73-2: N-((5-(2-((2-(морфолинометил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1320446-60-3: N-(2-(5-(2-((2-(морфолинометил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[131] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) не выбрано из следующего:

№ CAS 2182075-55-2: N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид,

№ CAS 1010596-74-3: N-(2-(5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид,

№ CAS 871674-28-1: N-((5-(2-((2-(тиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид,

№ CAS 1147537-22-1: N-((5-(2-((2-(фуран-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид,

№ CAS 1009199-55-6: N-(2-(5-(2-((2-(тиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид,

№ CAS 1089547-51-2: N-(2-(5-(2-((2-(фуран-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид,

№ CAS 1321173-73-2: N-((5-(2-((2-(морфолинометил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид,

№ CAS 1320446-60-3: N-(2-(5-(2-((2-(морфолинометил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид, и

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

[132] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) не выбрано из следующего:

№ CAS 1287068-38-5: N-((5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 2182075-55-2: N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 1147354-39-9: N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 1010596-74-3: N-(2-(5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид

№ CAS 871674-28-1: N-((5-(2-((2-(тиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 1147537-22-1: N-((5-(2-((2-(фуран-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 1009199-55-6: N-(2-(5-(2-((2-(тиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид

№ CAS 1010596-81-2: N-(2-(5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 1089547-51-2: N-(2-(5-(2-((2-(фуран-2-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 1321173-73-2: N-((5-(2-((2-(морфолинометил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 1320446-60-3: N-(2-(5-(2-((2-(морфолинометил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид, и
или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

[133] Согласно одному варианту осуществления, когда Y^1 представляет собой необязательно замещенный хиназолинил (например, хиназолин-4-ил), тогда R^2 не представляет собой необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил, такой как, например, метил или трифторметил. В одном варианте осуществления, когда Y^1 представляет собой необязательно замещенный хиназолинил (например, хиназолин-4-ил), тогда R^2 не представляет собой необязательно замещенный (C_3-C_7)циклоалкил, такой как, например, циклопропил. В одном варианте осуществления, когда Y^1 представляет собой необязательно замещенный хиназолинил (например, хиназолин-4-ил), тогда R^2 не представляет собой необязательно замещенный гетероарил, такой как, например, фуранил или тиофенил. В одном варианте осуществления, когда Y^1 представляет собой необязательно замещенный хиназолинил, такой как хиназолин-4-ил, тогда R^2 не представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкил, такой как, например, $-CH_2$ -морфолинил.

[134] В одном варианте осуществления Y^1 не является необязательно замещенным хиназолин-4-илом. В одном конкретном варианте осуществления Y^1 не является необязательно замещенным хиназолинилом.

[135] Согласно одному варианту осуществления, когда Y^1 представляет собой необязательно замещенный хиназолинил (например, хиназолин-4-ил) и R^1 представляет собой водород, тогда Z^1 не является необязательно замещенным $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкилом, таким как, например, $-C(O)$ -метил.

[136] Согласно одному варианту осуществления, когда Y^1 представляет собой необязательно замещенный хиназолинил (например, хиназолин-4-ил) и R^1 представляет собой водород, тогда Z^1 не представляет собой необязательно замещенный $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ алкил, такой как, например, $-S(O)_2$ -метил.

[137] Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1210761-93-5: N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1011056-89-5: N-(2-(5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1060780-01-9: N-(2-(5-(2-((1-фенил-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой N-(2-(5-(2-((1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид [№ CAS 1326255-51-9] или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 920953-29-3: N-(2-(5-(2-((1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1324562-11-9: N-(2-(5-(2-((1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1011002-97-3: N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид и/или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1030737-65-5: N-((5-(2-((1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[138] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) не выбрано из следующего:

№ CAS 1011056-89-5: N-(2-(5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид,

№ CAS 1060780-01-9: N-(2-(5-(2-((1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид,

№ CAS 1326255-51-9: N-(2-(5-(2-((1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид,

№ CAS 920953-29-3: N-(2-(5-(2-((1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид,

№ CAS 1324562-11-9; N-(2-(5-(2-((1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид,

№ CAS 1030737-65-5: N-((5-(2-((1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид, и

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

[139] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) не выбрано из следующего:

№ CAS 1210761-93-5: N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид

№ CAS 1011056-89-5: N-(2-(5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 1060780-01-9: N-(2-(5-(2-((1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 1326255-51-9: N-(2-(5-(2-((1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид

№ CAS 920953-29-3: N-(2-(5-(2-((1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 1324562-11-9: N-(2-(5-(2-((1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид

№ CAS 1011002-97-3: N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 1030737-65-5: N-((5-(2-((1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид, и

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

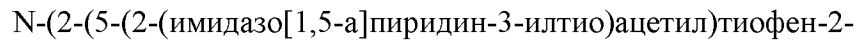
[140] Согласно одному варианту осуществления, когда Y^1 необязательно замещен 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинилом (например, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил), тогда R^5 не является необязательно замещенным (C_1 - C_6)алкилом, таким как, например, метил. В одном варианте осуществления, когда Y^1 необязательно замещен 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинилом (например, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил), тогда R^5 не является необязательно замещенным арилом, таким как, например, фенил или фторфенил (например, 4-фторфенил).

[141] В одном варианте осуществления Y^1 необязательно замещен 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинилом. В одном конкретном варианте осуществления Y^1 необязательно замещен 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинилом.

[142] Согласно одному варианту осуществления, когда Y^1 необязательно замещен 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинилом (например, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил) и R^1 представляет собой водород, тогда Z^1 не представляет собой необязательно замещенный -C(O)-(C₁-C₆)алкил, такой как, например, -C(O)-метил и -C(O)-*трет*-бутил.

[143] Согласно одному варианту осуществления, когда Y^1 необязательно замещен 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинилом (например, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил) и R^1 представляет собой водород, тогда Z^1 не представляет собой необязательно замещенный -S(O)₂-(C₁-C₆)алкил, такой как, например, -SO₂-метил.

[144] Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1325066-46-3: N-((5-(2-(имидазо[1,5-a]пиридин-3-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1324658-47-0:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1325082-97-0: N-((5-(2-(имидазо[1,5-a]пиридин-3-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 949826-51-1:



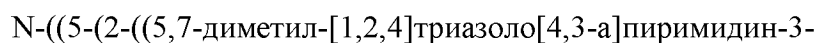
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1099735-84-8: N-((5-(2-((2,4-диметил-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-7-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1009471-75-3: N-(2-(5-(2-((2,4-диметил-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-7-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1118826-22-4: N-(2-(5-(2-((6,8-дихлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-

ил)этил)метансульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1299961-73-1: N-((5-(2-((8-хлор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1302276-01-2: N-(2-(5-(2-((8-хлор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1293687-72-5: N-((5-(2-((5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-

ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 878598-17-5:



или его фармацевтически приемлемую соль

или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 2184821-90-5: N-(2-(5-(2-((8-хлор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1297565-13-9: N-(2-(5-(2-((6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 919869-52-6: N-(2-(5-(2-((5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1001791-67-8: 2-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-1-(5-(2-морфолино-2-оксоэтил)тиофен-2-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 874609-73-1: N-((5-(2-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 1010352-07-4: N-(2-(5-(2-((6-(N,N-диэтилсульфамоил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[145] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) не выбрано из следующего:

№ CAS 1325066-46-3: N-((5-(2-(имидазо[1,5-а]пиридин-3-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 1324658-47-0: N-(2-(5-(2-(имидазо[1,5-а]пиридин-3-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид

№ CAS 1325082-97-0: N-(2-(5-(2-(имидазо[1,5-а]пиридин-3-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 949826-51-1: 2-(5-(2-((2,4-диметил-5-фенилимидазо[1,5-б]пиридазин-7-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)ацетамид

№ CAS 1099735-84-8: N-((5-(2-((2,4-диметил-5-фенилимидазо[1,5-б]пиридазин-7-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 1009471-75-3: N-(2-(5-(2-((2,4-диметил-5-фенилимидазо[1,5-б]пиридазин-7-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 1118826-22-4: N-(2-(5-(2-((6,8-дихлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-

ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид

№ CAS 1299961-73-1: N-((5-(2-((8-хлор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 1302276-01-2: N-(2-(5-(2-((8-хлор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид

№ CAS 1293687-72-5: N-((5-(2-((5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 878598-17-5: N-((5-(2-((5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид

№ CAS 2184821-90-5: N-(2-(5-(2-((8-хлор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 1297565-13-9: N-(2-(5-(2-((6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 919869-52-6: N-(2-(5-(2-((5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид

№ CAS 1001791-67-8: 2-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-1-(5-(2-морфолино-2-оксоэтил)тиофен-2-ил)этан-1-он

№ CAS 874609-73-1: N-((5-(2-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид

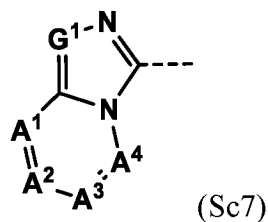
№ CAS 1010352-07-4: N-(2-(5-(2-((6-(N,N-диэтилсульфамоил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид, и

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

[146] В одном варианте осуществления Y^1 не является необязательно замещенным имидазо[1,5-а]пиридин-3-илом. В одном конкретном варианте осуществления Y^1 не представляет собой необязательно замещенный имидазо[1,5-а]пиридинил. В одном варианте осуществления Y^1 не является необязательно замещенным имидазо[1,5-б]пиридазин-7-илом. В одном конкретном варианте осуществления Y^1 не представляет собой необязательно замещенный имидазо[1,5-б]пиридазинил. В одном варианте осуществления Y^1 не представляет собой необязательно замещенный [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил. В одном конкретном варианте осуществления Y^1 не представляет собой необязательно замещенный [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинил. В одном варианте осуществления Y^1 не представляет собой необязательно замещенный [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил. В одном конкретном варианте осуществления Y^1 не представляет собой необязательно замещенный [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидинил. В одном варианте осуществления Y^1 не представляет собой необязательно замещенный [1,2,4]триазоло[4,3-

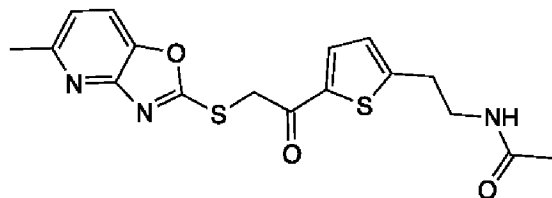
a) пиридин-3-ил. В одном конкретном варианте осуществления Y^1 не представляет собой необязательно замещенный [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинил.

[147] В одном конкретном варианте осуществления Y^1 не представляет собой ни группу формулы (Sc7)



где A^1 - A^4 and G^1 независимо являются такими, как определено ниже.

[148] Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) не представляет собой № CAS 2419446-18-5: N-(2-(5-(2-((5-метилоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)ацетамид [назван с использованием ChemDraw® Professional 15.0 (PerkinElmer)]



ни их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

[149] Согласно одному варианту осуществления Y^1 не является необязательно замещенным оксазоло[4,5-b]пиридин-2-илом, таким как, например, 5-метилоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил. В одном конкретном варианте осуществления Y^1 не представляет собой необязательно замещенный оксазоло[4,5-b]пиридинил, такой как, например, 5-метилоксазоло[4,5-b]пиридинил.

[150] Согласно одному варианту осуществления, когда Y^1 представляет собой необязательно замещенный оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил (например, 5-метилоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил) и R^1 представляет собой водород, тогда Z^1 не является необязательно замещенным -C(O)-(C₁-C₆)алкилом, таким как, например, -C(O)-метил и -C(O)-*трет*-бутил

Производственный процесс

[151] Настоящее изобретение также относится к способу производства соединения по изобретению, как описано в данном документе. Согласно одному варианту осуществления способ включает стадию введения в реакцию: (i) линейного или циклического амина с ацилхлоридом, карбоновой кислотой или сульфонилхлоридом; или (ii) галогенкетона с тиолом.

Фармацевтические композиции

[152] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции,

содержащей соединение по изобретению, как описано в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[153] Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция не содержит никакого терапевтического средства, кроме соединения по изобретению. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере другое терапевтическое средство. В одном варианте осуществления по меньшей мере другое терапевтическое средство выбрано из терапевтического средства, известного в данной области техники, для лечения воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний (таких как виды рака), нейродегенеративных заболеваний, болей, нейропатий, психиатрических заболеваний, расстройств нервно-психического развития, расстройств сна, сердечно-сосудистых заболеваний, расстройств, связанных с зависимостью, желудочно-кишечных заболеваний, легочных заболеваний, метаболических или гормональных расстройств, иммунных расстройств, заболеваний, связанных со старением, и/или идиопатических заболеваний.

[154] Соединение по изобретению может быть составлено отдельно или вместе в подходящих стандартных дозированных препаратах, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и среды-носители, подходящие для каждого пути введения.

Медицинское применение и способы лечения

[155] Настоящее изобретение также относится к соединению по изобретению, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции по изобретению, как описано в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

[156] Согласно одному конкретному варианту осуществления соединение или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначены для лечения и/или предотвращения HDAC6-ассоциированного заболевания, как определено в настоящем документе.

[157] Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования фермента HDAC6. Согласно одному варианту осуществления ингибирование фермента HDAC6 лечит и/или предотвращает HDAC6-ассоциированное заболевание. Согласно одному варианту осуществления способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции по изобретению, как описано в данном документе.

[158] Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения

HDAC6-ассоциированного заболевания, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции по изобретению, как описано в данном документе. Настоящее изобретение также относится к применению соединения по изобретению, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции по изобретению, как описано в данном документе, при производстве лекарственного препарата для лечения и/или предотвращения HDAC6-ассоциированного заболевания. Настоящее изобретение также относится к применению соединения по изобретению, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции по изобретению, как описано в данном документе, при лечении и/или предотвращении HDAC6-ассоциированного заболевания.

[159] Преимущественно соединение по изобретению проявляет превосходную ингибирующую активность в отношении фермента HDAC (*например*, фермента HDAC класса II, предпочтительно фермента HDAC6) по сравнению с соединениями современного уровня техники для лечения и/или предотвращения HDAC-ассоциированных заболеваний. Преимущественно соединение по изобретению демонстрирует низкую токсичность (*например*, острую токсичность, хроническую токсичность, генетическую токсичность, гематотоксичность, репродуктивную токсичность, кардиотоксичность, канцерогенность) в отношении фермента HDAC (*например*, фермента HDAC класса II, предпочтительно фермента HDAC6) по сравнению с современными соединениями для лечения и/или предотвращения HDAC-ассоциированных заболеваний. В частности, соединение по изобретению демонстрирует низкую генетическую токсичность.

[160] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний (таких как виды рака), нейродегенеративных заболеваний, болей, нейропатий, психиатрических заболеваний, расстройств нервно-психического развития, расстройств сна, сердечно-сосудистых заболеваний, расстройств, связанных с зависимостью, желудочно-кишечных заболеваний, легочных заболеваний, метаболических или гормональных расстройств, иммунных расстройств, заболеваний, связанных со старением, и идиопатических заболеваний. Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний (таких как виды рака), нейродегенеративных заболеваний, болей, нейропатий, психиатрических заболеваний, расстройств нервно-психического развития, расстройств сна и сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно

одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из пролиферативных заболеваний (таких как виды рака), нейродегенеративных заболеваний, нейропатий и сердечно-сосудистых заболеваний. [161] Выборка ссылок, доказывающих, что ингибирование HDAC6 оказывает эффект лечения и/или предотвращения данного класса заболеваний, перечислена в **таблице 3** ниже.

| Заболевания | Ссылки |
|-----------------------------|--|
| Воспалительные заболевания | <p>Ran J and Zhou J.: «Targeted inhibition of histone deacetylase 6 in inflammatory diseases». <i>Thorac. Cancer</i>. 2019; 10(3):405-412.</p> <p>Lee JW et al.: «Histone Deacetylase 6 Inhibitor CKD-506 Inhibits NF-κB Signaling in Intestinal Epithelial Cells and Macrophages and Ameliorates Acute and Chronic Murine» Colitis. <i>Inflamm. Bowel Dis</i>. 2020; 26(6):852-862.</p> <p>Zhang Q et al. «Role of HDAC6 inhibition in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome». <i>Exp Ther Med</i>. 2021; 21(5):422.</p> |
| Аутоиммунные заболевания | <p>Park JK et al.: «Therapeutic potential of CKD-506, a novel selective histone deacetylase 6 inhibitor, in a murine model of rheumatoid arthritis». <i>Arthritis Res Ther</i>. 2020; 22(1):176.</p> <p>Choi EW et al. «CKD-506, a novel HDAC6-selective inhibitor, improves renal outcomes and survival in a mouse model of systemic lupus erythematosus». <i>Sci Rep</i>. 2018 Nov 23; 8(1):17297.</p> |
| Пролиферативные заболевания | <p>Yussuf KM et al. «Overcome the tumor immunotherapy resistance by combination of the HDAC6 inhibitors with antitumor immunomodulatory agents». <i>Bioorg Chem</i>. 2021; 109:104754.</p> <p>Yang J et al.: «Histone Deacetylase 6 as a Therapeutic Target in B cell-associated Hematological Malignancies». <i>Front Pharmacol</i>. 2020; 11:971.</p> <p>Batchu SN et al.: «The therapeutic hope for HDAC6 inhibitors in malignancy and chronic disease». <i>Clin Sci (Lond)</i>. 2016; 130(12):987-1003.</p> <p>Giuliani N et al.: «Novel targets for the treatment of relapsing multiple myeloma». <i>Expert Rev Hematol</i>. 2019; 12(7):481-496.</p> <p>Li T et al.: «Histone deacetylase 6 in cancer». <i>J Hematol Oncol</i>. 2018; 11(1):111.</p> |

| | |
|---------------------------------|--|
| Нейродегенеративные заболевания | <p>Shen S and Kozikowski AP. «A patent review of histone deacetylase 6 inhibitors in neurodegenerative diseases (2014-2019)». <i>Expert Opin Ther Pat.</i> 2020;30(2):121-136.</p> <p>Li Y et al.: «Inhibition of Histone Deacetylase 6 (HDAC6) as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: A review (2010-2020)». <i>Eur J Med Chem.</i> 2021; 226:113874.</p> <p>Zhang K et al.: «Targeting autophagy using small-molecule compounds to improve potential therapy of Parkinson's disease». <i>Acta Pharm Sin B.</i> 2021; 11(10):3015-3034.</p> <p>Lemos M and Stefanova N. «Histone Deacetylase 6 and the Disease Mechanisms of alpha-Synucleinopathies». <i>Front Synaptic Neurosci.</i> 2020; 12:586453.</p> <p>Bae D et al.: «CKD-506: A novel HDAC6-selective inhibitor that exerts therapeutic effects in a rodent model of multiple sclerosis». <i>Sci Rep.</i> 2021; 11(1):14466.</p> <p>Guo W and Van Den Bosch L.: «Therapeutic potential of HDAC6 in amyotrophic lateral sclerosis». <i>Cell Stress.</i> 2017 Dec 19; 2(1):14-16</p> |
| Боль | <p>Sakloth F et al.: «HDAC6-selective inhibitors decrease nerve-injury and inflammation-associated mechanical hypersensitivity in mice». <i>Psychopharmacology (Berl).</i> 2020, 237(7):2139-2149.</p> |
| Neuropathies | <p>English K and Barton MC. «HDAC6: A Key Link Between Mitochondria and Development of Peripheral Neuropathy». <i>Front Mol Neurosci.</i> 2021; 14:684714.</p> <p>Rossaert E and Van Den Bosch L. «HDAC6 inhibitors: Translating genetic and molecular insights into a therapy for axonal CMT». <i>Brain Res.</i> 2020; 1733:146692.</p> <p>Prior R et al.: «HDAC6 as a potential therapeutic target for peripheral nerve disorders». <i>Expert Opin Ther Targets.</i> 2018;22(12):993-1007.</p> <p>Van Helleputte L et al.: «Inhibition of histone deacetylase 6 (HDAC6) protects against vincristine-induced peripheral neuropathies and inhibits tumor growth». <i>Neurobiol Dis.</i> 2018; 111:59-69.</p> |

| | |
|---|---|
| Психиатрические заболевания или Расстройства нервно-психического развития | LoPresti P.: «HDAC6 in Diseases of Cognition and of Neurons». Cells. 2020;10(1):12. Kozikowski AP and al.: «Brain Penetrable Histone Deacetylase 6 Inhibitor SW-100 Ameliorates Memory and Learning Impairments in a Mouse Model of Fragile X Syndrome». ACS Chem Neurosci. 2019; 10(3):1679-1695. |
| Сердечно-сосудистые заболевания | Публикация заявки на патент WO 2021/067859 A1 (2021-04-08): Mandegar, M. A. et al. «5-Fluoronicotinamide Derivatives as HDAC6 Inhibitors for Treating Heart Diseases». |
| Иммунные заболевания | Zhang L and al. «Diverse roles of HDAC6 in viral infection: Implications for antiviral therapy». Pharmacol Ther. 2016; 164:120-5. |

Таблица 3

[162] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой воспалительное заболевание, такое как, например, острый панкреатит, хронический панкреатит, астма, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз, воспалительное заболевание костей, воспалительное заболевание легких, воспалительное заболевание кишечника, целиакия, гепатит, синдром системного воспалительного ответа (SIRS), послеоперационное или посттравматическое воспаление, пневмония, нефрит, менингит, цистит, фаринголарингит, повреждение слизистой оболочки желудка, спондилит, артрит, дерматит, хроническая пневмония, бронхит, инфаркт легкого, силикоз, легочный саркоидоз, диабетическая нефропатия, увеит, гнойный гидраденит, цереброспинальный менингит, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона и т.п. В одном варианте осуществления воспалительное заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из острого панкреатита, хронического панкреатита, астмы, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), идиопатического легочного фиброза, воспалительного заболевания костей, воспалительного заболевания легких, воспалительного заболевания кишечника, целиакии, гепатита, синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), послеоперационного или посттравматического воспаления, пневмонии, нефрита, менингита, цистита, фаринголарингита, повреждения слизистой оболочки желудка, спондилита, артрита, дерматита, хронической пневмонии, бронхита, инфаркта легкого, силикоза, легочного саркоидоза, диабетической нефропатии, увеита, гнойного гидраденита, цереброспинального менингита, воспалительного заболевания кишечника, язвенного

колита и болезни Крона.

[163] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, такое как, например, артрит, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника (*например*, болезнь Крона или язвенный колит), синдром Шегрена, рассеянный склероз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, дискоидная красная волчанка, болезнь Кастлемана, анкилопозитический спондилоартрит, полимиозит, дерматомиозит (DM), узелковый полиартериит (PN), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), склеродермия, глубокая красная волчанка, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, диабет I типа, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения, тромбоцитопения, атопический дерматит, пузырчатка, хронический активный гепатит, миастения гравис, реакция «трансплантат против хозяина», дерматит, радиодерматит, первичный билиарный цирроз печени и тому подобное. В одном варианте осуществления аутоиммунное заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из артрита, ревматоидного артрита, псориаза, воспалительного заболевания кишечника (*например*, болезни Крона или язвенного колита), синдрома Шегрена, рассеянного склероза, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, дискоидной красной волчанки, болезни Кастлемана, анкилопозитического спондилоартрита, полимиозита, дерматомиозита (DM), узелкового полиартериита (PN), смешанного заболевания соединительной ткани (MCTD), склеродермии, глубокой красной волчанки, хронического тиреоидита, болезни Грейвса, аутоиммунного гастрита, диабета I типа, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунной нейтропении, тромбоцитопении, атопического дерматита, пузырчатки, хронического активного гепатита, миастении гравис, реакции «трансплантат против хозяина», дерматита, радиодерматита и первичного билиарного цирроза печени.

[164] Согласно одному варианту осуществление HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой пролиферативное заболевание, *например*, рак, такой как, например, злокачественная опухоль, ангиогенезная глаукома, инфантильная гемангиома, множественная миелома, хроническая саркома, метастазирующая меланома, саркома Капоши, сосудистая пролиферация, кахексия, метастазы рака молочной железы, колоректальный рак (*например*, семейный колоректальный рак, наследственный неполипозный колоректальный рак или желудочно-кишечная стромальная опухоль), рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого или злокачественная мезотелиома), мезотелиома, рак поджелудочной железы (*например*, рак протоков поджелудочной железы), рак желудка (*например*, папиллярная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома или аденосквамозная карцинома), рак молочной железы

(*например*, инвазивная протоковая карцинома, протоковая карцинома *in situ* или воспалительный рак молочной железы), рак яичников (*например*, эпителиальная карцинома яичника, внегонадная герминогенная опухоль, зародышевая опухоль яичника или опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности), рак простаты (*например*, гормонозависимый рак простаты или негормонозависимый рак простаты), рак печени (*например*, первичный рак печени или рак внепеченочных желчных протоков), рак щитовидной железы (*например*, медуллярный рак щитовидной железы), рак почки (*например*, почечно-клеточная карцинома, переходно-клеточная карцинома почки или переходно-клеточная карцинома мочевыводящих путей), рак матки, опухоль головного мозга (*например*, шишковидная астроцитома, пилоцитарная астроцитома, диффузная астроцитома или анапластическая астроцитома), меланома, саркома, рак мочевого пузыря, гематологический рак и *например*, в том числе множественная миелома, гипофизарная аденома, глиома, акустическая невринома, ретинобластома, рак глотки, рак гортани, рак языка, тимома, рак пищевода, рак двенадцатиперстной кишки, колоректальный рак, рак прямой кишки, гепатома, эндокринная опухоль поджелудочной железы, рак желчных протоков, рак желчного пузыря, рак полового члена, рак мочевыводящих путей, опухоль яичка, рак вульвы, рак шейки матки, рак эндометрия, саркома матки, болезнь хориона, рак влагалища, рак кожи, грибковый микоз, базальноклеточная опухоль, саркома мягких тканей, злокачественная лимфома, болезнь Ходжкина, миелодиспластический синдром, Т-клеточный лейкоз взрослых, хроническое пролиферативное заболевание костного мозга, эндокринная система поджелудочной железы, опухолевая фиброзная гистиоцитома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, рак неизвестной первичной формы, лейкоз (*например*, острый лейкоз (*например*, острый лимфатический лейкоз или острый миелоцитарный лейкоз), хронический лейкоз (*например*, хронический лимфатический лейкоз или хронический миелоцитарный лейкоз)), миелодиспластический синдром, саркома матки (*например*, смешанная мезодермальная опухоль, лейомиосаркома матки или стромальная опухоль эндометрия), миелофиброз и т.п. В одном варианте осуществления пролиферативное заболевание, *например* рак, выбрано из группы, включающей или состоящей из злокачественной опухоли, ангиогенезной глаукомы, инфантильной гемангиомы, множественной миеломы, хронической саркомы, метастазирующей меланомы, саркомы Капоши, сосудистой пролиферации, кахексии, метастазов рака молочной железы, колоректального рака (*например*, семейного колоректального рака, наследственного неполипозного колоректального рака или желудочно-кишечной стромальной опухоли), рака легких (*например*, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого или злокачественной мезотелиомы), мезотелиомы, рака

поджелудочной железы (*например*, рака протоков поджелудочной железы), рака желудка (*например*, папиллярной аденокарциномы, муцинозной аденокарциномы или аденосквамозной карциномы), рака молочной железы (*например*, инвазивной протоковой карциномы, протоковой карциномы *in situ* или воспалительного рака молочной железы), рака яичников (*например*, эпителиальной карциномы яичника, внегонадной герминогенной опухоли, зародышевой опухоли яичника или опухоли яичника с низким потенциалом злокачественности), рака простаты (*например*, гормонозависимого рака простаты или негормонозависимого рака простаты), рака печени (*например*, первичного рака печени или рака внепеченочных желчных протоков), рака щитовидной железы (*например*, медуллярного рака щитовидной железы), рака почки (*например*, почечно-клеточной карциномы, переходно-клеточной карциномы почки или переходно-клеточной карциномы мочевыводящих путей), рака матки, опухоли головного мозга (*например*, шишковидной астроцитомы, пилоцитарной астроцитомы, диффузной астроцитомы или анапластической астроцитомы), меланомы, саркомы, рака мочевого пузыря, гематологического рака и *например*, в том числе множественной миеломы, гипофизарной аденомы, глиомы, акустической невриномы, ретинобластомы, рака глотки, рака гортани, рака языка, тимомы, рака пищевода, рака двенадцатиперстной кишки, колоректального рака, рака прямой кишки, гепатомы, эндокринной опухоли поджелудочной железы, рака желчных протоков, рака желчного пузыря, рака полового члена, рака мочевыводящих путей, опухоли яичка, рака вульвы, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, болезни хориона, рака влагалища, рака кожи, грибкового микоза, базальноклеточной опухоли, саркомы мягких тканей, злокачественной лимфомы, болезни Ходжкина, миелодиспластического синдрома, Т-клеточного лейкоза взрослых, хронического пролиферативного заболевания костного мозга, эндокринной системы поджелудочной железы, опухолевой фиброзной гистиоцитомы, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, рака неизвестной первичной формы, лейкоза (*например*, острого лейкоза (*например*, острого лимфатического лейкоза или острого миелоцитарного лейкоза), хронического лейкоза (*например*, хронического лимфатического лейкоза или хронического миелоцитарного лейкоза)), миелодиспластического синдрома, саркомы матки (*например*, смешанной мезодермальной опухоли, лейомиосаркомы матки или стромальной опухоли эндометрия) и миелофиброза. В одном конкретном варианте осуществления пролиферативное заболевание представляет собой рак. В одном варианте осуществления рак выбран из группы, включающей или состоящей из злокачественной меланомы, множественной миеломы, лейкоза, лимфомы, рака молочной железы и болезни Ходжкина.

[165] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание

представляет собой нейродегенеративное заболевание, такое как, например, болезнь Альцгеймера, деменция альцгеймеровского типа, старческая деменция альцгеймеровского типа, болезнь Паркинсона, мышечная дистрофия, болезнь Паркинсона, связанная с деменцией, старческое слабоумие, возрастные когнитивные нарушения памяти, болезнь Хантингтона, мультиинфарктная деменция, лобно-височная долевая дегенерация, лобно-височная деменция, болезнь Пика, деменция типа Паркинсона, синдром Нимана-Пика, болезнь Дауна, сосудистая деменция, постэнцефалитический паркинсонизм, деменция с тельцами Леви, синдром Рубинштейна-Тейби, деменцию при ВИЧ, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь двигательного нейрогенеза (MND), болезнь Крейтцфельда и т.п. В одном варианте осуществления нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из болезни Альцгеймера, деменции альцгеймеровского типа, старческой деменции альцгеймеровского типа, болезни Паркинсона, мышечной дистрофии, болезни Паркинсона, связанной с деменцией, старческого слабоумия, возрастного когнитивного расстройства памяти, болезни Хантингтона, мультиинфарктной деменции, лобно-височной долевой дегенерации, лобно-височной деменции, болезни Пика, деменции типа Паркинсона, синдрома Нимана-Пика, болезни Дауна, сосудистой деменции, постэнцефалитического паркинсонизма, деменции с тельцами Леви, синдрома Рубинштейна-Тейби, деменции при ВИЧ, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни моторного нейрогенеза (MND) и болезни Крейтцфельда. В одном конкретном варианте осуществления нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, лобно-височной деменции, болезни Пика, синдрома Нимана-Пика, болезни Дауна, деменции с тельцами Леви, деменции при ВИЧ, бокового амиотрофического склероза (ALS) и рассеянного склероза.

[166] Согласно одному варианту осуществления НДАС6-ассоциированное заболевание представляет собой боль (включая центральную или периферическую боль), такую как, например, боль, боль при раке, острая боль, вызванная воспалением, боль, связанная с хроническим воспалением, послеоперационная боль (например, боль при разрезе, глубокая боль, висцеральная боль или хроническая боль после операции), мышечная боль (например, мышечная боль, связанная с хронической болью или ригидностью плеча), артралгия, зубная боль, боль в височно-нижнечелюстном суставе, головная боль (например, мигрень, кататоническая головная боль, головная боль, связанная с лихорадкой, или головная боль, связанная с гипертонией), висцеральная боль (например, боль в сердце, стенокардия, боль в животе, боль в почках, боль в мочевыводящих путях или боль в мочевом пузыре), акушерская и гинекологическая боль (овуляторный синдром, дисменорея, родовые боли),

нейропатическая боль (например, грыжа межпозвоночного диска, боль нервных корешков, невралгия после опоясывающего герпеса, невралгия тройничного нерва или люмбаго), мигрень, головная боль при стрессе, кататоническая головная боль, мышечный спазм, синдром раздраженного кишечника и тому подобное. В одном варианте осуществления боль выбрана из группы, включающей или состоящей из боли, боли при раке, острой боли, вызванной воспалением, боли, связанной с хроническим воспалением, послеоперационной боли (например, боли при разрезе, глубокой боли, висцеральной боли или хронической боли после операции), мышечной боли (например, мышечной боли, связанной с хронической болью или ригидностью плеча), артралгии, зубной боли, боли в височно-нижнечелюстном суставе, головной боли (например, мигрени, кататонической головной боли, головной боли, связанной с лихорадкой, или головной боли, связанной с гипертонией), висцеральной боли (например, боли в сердце, стенокардии, боли в животе, боли в почках, боли в мочевыводящих путях или боли в мочевом пузыре), акушерской и гинекологической боли (овуляторного синдрома, дисменореи, родовых болей), нейропатической боли (например, грыжи межпозвоночного диска, боли нервных корешков, невралгии после опоясывающего герпеса, невралгии тройничного нерва или люмбаго), мигрени, головной боли при стрессе, кататонической головной боли, мышечного спазма и синдрома раздраженного кишечника.

[167] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой нейропатию (включая центральную или периферическую нейропатию), такую как, например, демиелинизирующие заболевания и нейропатия (например, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, синдром Фишера, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (CIDP), мультифокальная моторная нейропатия (MMN), болезнь Шарко-Мари-Тута, наследственная сенсорная и вегетативная нейропатия или семейная амилоидотическая полинейропатия), периферическая нейропатия (CIPN), вызванная противораковыми лекарственными средствами, и связанные с ней неврологические симптомы (например, нейропатическая боль, вызванная химиотерапией (CINP)), диабетическая нейропатия, вегетативная атаксия, нейропатия, связанная с травмой (например, черепно-мозговая травма или церебральный инсульт) и т. п. Противораковые препараты, способные вызывать нейропатию, включают таксаны (например, паклитаксел (таксол)), алкалоиды барвинка (например, винкристин), препараты на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин) или другие препараты молекулярного действия (например, бортезомиб). В одном варианте осуществления нейропатия выбрана из группы, включающей или состоящей из демиелинизирующих заболеваний и нейропатии (например, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре,

синдром Фишера, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (CIDP), мультифокальная моторная нейропатия (MMN), болезнь Шарко-Мари-Тута, наследственная сенсорная и вегетативная нейропатия или семейная амилоидотическая полинейропатия), периферическая нейропатия (CIPN), вызванная противораковыми лекарственными средствами, и связанные с ней неврологические симптомы (например, нейропатическая боль, вызванная химиотерапией (CINP)), диабетическая нейропатия, вегетативная атаксия и нейропатия, связанная с травмой (например, черепно-мозговая травма или церебральный инсульт).

[168] В одном конкретном варианте осуществления нейропатия выбрана из группы, включающей или состоящей из синдрома Гийена-Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), мультифокальной моторной нейропатии (MMN), болезни Шарко-Мари-Тута, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии, семейной амилоидотной полинейропатии, периферической нейропатии, вызванной химиотерапией (CIPN), с использованием химиотерапевтических противораковых средств, диабетической периферической нейропатии (DPN), невралгии, боли и нейропатической боли.

[169] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой психиатрическое заболевание, такое как, например, депрессия, глубокая депрессия, биполярная депрессия, глубокая психотическая депрессия, рефрактерная глубокая депрессия, резистентная к лечению депрессия, симптом депрессии, послеродовая депрессия, биполярное расстройство, шизофрения (*например*, положительный симптом, отрицательный симптом или когнитивный симптом), когнитивная дисфункция, связанная с шизофренией, стрессовое расстройство, мания, тревога, генерализованное тревожное расстройство, тревожный синдром, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство, обсессивное расстройство, синдром посттравматического стресса, посттравматическое стрессовое расстройство, дистимическое расстройство, эмоциональное расстройство (*например*, сезонное аффективное расстройство), фобия, социальная фобия, невроз, синдром хронической усталости, эпилепсия, циклотимия, наркомания, невротическая анорексия, расстройство пищевого поведения, нервная анорексия, гиперорексия или другое расстройство пищевого поведения, фармакофилия, фармакофобия, фармакомания и т. п. В одном варианте осуществления психиатрическое заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из депрессии, глубокой депрессии, биполярной депрессии, глубокой психотической депрессии, рефрактерной глубокой депрессии, резистентной к лечению депрессии, симптома депрессии, послеродовой депрессии, биполярного расстройства,

шизофрении (например, положительный симптом, отрицательный симптом или когнитивный симптом), когнитивную дисфункцию, связанную с шизофренией, стрессового расстройства, мании, тревоги, генерализованного тревожного расстройства, тревожного синдрома, панического расстройства, социального тревожного расстройства, обсессивного расстройства, синдрома посттравматического стресса, посттравматического стрессового расстройства, дистимического расстройства, эмоционального расстройства (*например, сезонного аффективного расстройства*), фобии, социальной фобии, невроза, синдрома хронической усталости, эпилепсии, циклотимии, наркомании, невротической анорексии, расстройства пищевого поведения, нервной анорексии, гиперорексии или другого расстройства пищевого поведения, фармакофилии, фармакофобии и фармакомании.

[170] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой нарушение развития нервной системы, такое как, например, синдром Туретта, аутизм, синдром аутистического спектра, синдром хрупкой X-хромосомы, синдром Ретта, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и тому подобное. В одном варианте осуществления нарушение развития нервной системы выбрано из группы, включающей или состоящей из синдрома Туретта, аутизма, синдрома аутистического спектра, синдрома хрупкой X-хромосомы, синдрома Ретта и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

[171] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой расстройство сна, такое как, например, внутренние расстройства сна (например, психофизиологическая бессонница), внешние расстройства сна, нарушения циркадных ритмов (например, синдром смены часовых поясов (джетлаг), расстройство сна при сменной работе, нерегулярный режим сна-бодрствования, синдром задержки фазы сна, синдром продвинутой фазы сна или не 24-часовой сон-бодрствование), парасомния, нарушения сна, связанные с внутренними медицинскими или психическими расстройствами (например, хронические обструктивные заболевания легких, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цереброваскулярная деменция, шизофрения, депрессия или тревожный невроз), стресс, бессонница, инсомния, инсомниальный невроз, синдром апноэ во сне и тому подобное. В одном варианте осуществления расстройство сна выбрано из группы, включающей или состоящей из внутренних нарушений сна (например, психофизиологической бессонницы), внешних расстройств сна, нарушений циркадных ритмов (например, синдрома смены часовых поясов (джетлаг), расстройства сна при сменной работе, нерегулярного режима сна-бодрствования, синдрома задержки фазы сна, синдрома продвинутой фазы сна или нарушения 24-часового режима сна и бодрствования), парасомнии, нарушений сна, связанных с внутренними соматическими или психическими

расстройствами (например, хронические обструктивные заболевания легких, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цереброваскулярной деменции, шизофрении, депрессии или тревожного невроза), стресса, бессонницы, бессонницы, инсомнического невроза и синдрома апноэ во сне.

[172] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, такое как, например, хроническая сердечная недостаточность или острая сердечная недостаточность, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, миокардит, порок сердца, гипертония, заболевание сердца, тахикардия, застойная сердечная недостаточность и тому подобное. В одном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из хронической сердечной недостаточности или острой сердечной недостаточности, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, кардиомиопатии, миокардита, порока сердца, гипертонии, сердечного заболевания, тахикардии и застойной сердечной недостаточности. В одном конкретном варианте осуществления заболевание, связанное с сердцем, выбрано из группы, включающей или состоящей из сердечной недостаточности, кардиомиопатии и миокардита.

[173] В соответствии с одним вариантом осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой расстройство, связанное с зависимостью, такое как, например, алкогольная зависимость, злоупотребление алкоголем, алкогольная амнезия, алкогольная паранойя, предпочтение алкоголя, отмена алкоголя, алкогольное безумие, алкогольное отравление, алкогольная ревность, алкогольная мания, зависимое от алкоголя психическое расстройство, алкогольное безумие, отмена препарата и т. п. В одном варианте осуществления расстройство, связанное с зависимостью, выбрано из группы, включающей или состоящей из алкогольной зависимости, злоупотребления алкоголем, алкогольной амнезии, алкогольной паранойи, предпочтения алкоголя, отмены алкоголя, алкогольного безумия, алкогольного отравления, алкогольной ревности, алкогольной мании, зависимого от алкоголя психического расстройства, алкогольного безумия и отмены препарата.

[174] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой желудочно-кишечное заболевание, такое как, например, пептическая язва, стрессовое желудочно-кишечное расстройство, стрессовая рвота, пептическая язва, диарея, запор или послеоперационная непроходимость кишечника и тому подобное. В одном варианте осуществления желудочно-кишечное заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из пептической язвы, стрессового желудочно-кишечного расстройства, стрессовой рвоты, пептической язвы, диареи, запорной непроходимости

кишечника и послеоперационной непроходимости кишечника.

[175] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой заболевание легких, такое как, например, гипервентиляция, бронхиальная астма, апноэ и тому подобное. В одном варианте осуществления заболевание легких выбрано из группы, включающей или состоящей из гипервентиляции, бронхиальной астмы и апноэ.

[176] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой метаболическое или гормональное нарушение, такое как, например, ожирение, диабет, акромегалия, бесплодие, метаболический синдром и тому подобное. В одном варианте осуществления метаболическое или гормональное нарушение выбрано из группы, включающей или состоящей из ожирения, диабета, акромегалии, бесплодия и метаболического синдрома.

[177] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой иммунное нарушение, такое как, например, аллергическое заболевание, синдром иммунодефицита, вызванный ВИЧ-инфекцией, синдром иммунодефицита, вызванный стрессом, и тому подобное. В одном варианте осуществления иммунное нарушение выбрано из группы, включающей или состоящей из синдрома иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, и синдрома иммунодефицита, вызванного стрессом.

[178] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой возрастное заболевание, такое как, например, алопеция, глаукома, импотенция, климактерические расстройства, недержание, остеопороз и тому подобное. В одном варианте осуществления возрастное заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из алопеции, глаукомы, импотенции, климактерического расстройства, недержания и остеопороза.

[179] Согласно одному варианту осуществления HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой идиопатическое заболевание, такое как, например, болезнь Меньера, синдром внезапной детской смерти и т.п. В одном варианте осуществления идиопатическое заболевание представляет собой болезнь Меньера или синдром внезапной детской смерти.

[180] Соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно, интрацеребровентрикулярно (ICV), интрацестернально или инфузионно, подкожно или имплантировать), ингаляционным спреем, назально, вагинально, ректально, сублингвального или местно. При лечении и/или предотвращении инфекционного заболевания подходящий уровень дозы может составлять от около 0,01 до 500 мг на кг массы тела пациента в день (мг/кг/день), которую можно вводить в виде однократной или

многократной дозы. Обычно уровень дозы составляет от около 0,1 до около 250 мг/кг/день, предпочтительно от около 0,5 до около 100 мг/кг/день, более предпочтительно от около 2,5 до около 20 мг/кг/день. Соединения можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, предпочтительно один или два раза в день. Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота приема для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, способ и время введения, скорость выведения, комбинация лекарственных средств, тяжесть конкретных заболеваний и хозяин, проходящий терапию.

[181] Преимущественно соединение по изобретению является селективным по меньшей мере в отношении одного HDAC, отличного от HDAC6, предпочтительно по меньшей мере в отношении одного HDAC класса II, отличного от HDAC6, более предпочтительно в отношении любого HDAC класса II, отличного от HDAC6, более предпочтительно по отношению к HDAC, отличного от HDAC6. Особенно предпочтительно соединение по изобретению является селективным по отношению к HDAC1. Особенно предпочтительно соединение по изобретению является селективным по отношению к HDAC10. Селективность тесно связана с предотвращением побочных эффектов ингибиторов HDAC.

Набор

[182] Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему соединение по изобретению, как описано в данном документе, или фармацевтическую композицию по изобретению, как описано в данном документе, и средствам для введения указанного соединения или фармацевтической композиции.

[183] Средства для введения соединения или фармацевтической композиции хорошо известны в данной области техники и могут быть идентифицированы специалистом в данной области в зависимости от желаемого пути введения.

ПРИМЕРЫ

[184] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано в следующих примерах.

Пример 1: Синтез соединений

[185] Соединения формулы (I) (1)-(196), представленные в таблице 1 и/или таблице 2 выше, были получены, как описано ниже. Соединения **99** (CAS 1287068-38-5), **100** (CAS 1147354-39-9), **102** (CAS 1210761-93-5) и **104** (CAS 2419446-18-5) были коммерчески приобретены. Однако они могли быть получены с использованием аналогичных методов.

Общие методы синтеза

[186] Соединения согласно изобретению, в частности соединения формулы (I), могут быть получены способами, известными специалисту в области органического синтеза, или с использованием следующих схем синтеза. Во всех схемах, описанных ниже, подразумевается, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами органической химии. Защитными группами управляют в соответствии со стандартными методами (T.W. Green and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 1991, John Wiley & Sons, Inc.). Эти группы затем удаляют на удобной стадии синтеза с использованием методов, которые легко очевидны специалистам в данной области техники. Многие из гетероциклических соединений формулы (I), где Y^1 или Y^2 представляют собой гетероарил, могут быть получены способами синтеза, хорошо известными в данной области техники (A.R. Katrizky and C. W. Rees, 1984, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

[187] Синтез ингибиторов HDAC6, раскрытых в настоящем изобретении, был осуществлен с использованием следующих схем синтеза. Конкретные условия проведения этих реакций представлены в подробных примерах. Описанные ниже схемы синтеза демонстрируют иллюстративные подходы к соединениям по настоящему изобретению, но эти способы не следует рассматривать как единственно возможные пути синтеза соединений по настоящему изобретению.

[188] Соединения формулы (I) могут быть получены по **схеме 1**, приведенной ниже:

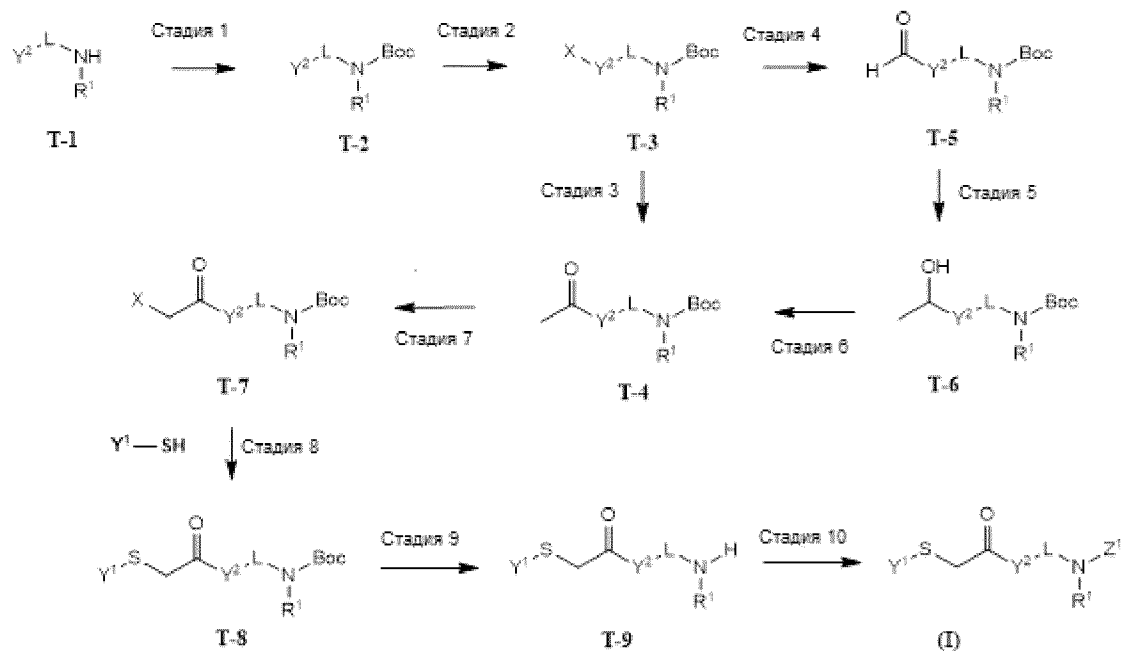


Схема 1 / Способ 1

[189] Амины T-1 коммерчески доступны или могут быть синтезированы специалистом в области органической химии с использованием множества способов, описанных в

литературе. Промежуточные соединения **T-2** могут быть получены путем защиты аминогруппы **T-1** (стадия 1), например, с использованием Woc_2O в присутствии основания (например, Et_3N или NaHCO_3) и растворителя (например, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре. Промежуточное соединение защищенного амина **T-2** можно использовать на стадии галогенирования для получения **T-3**, в котором X представляет собой галоген, такой как, например, бром (Br), используя, например, NBS или Br_2 в растворителе (например, ДХМ) при соответствующей температуре (*стадия 2*). Галогенид **T-3** затем может быть преобразован в соответствующий кетон **T-4** в одну или несколько стадийных последовательностей, например: (*Вариант 1*) двухстадийную последовательность, такую как (i) катализируемая металлом последовательность перекрестного связывания с использованием трибутил(1-этоксивинил)олова, в присутствии системы катализатор/лиганд (*например*, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, основания (*например*, *t*-BuOK), в растворителе (*например*, диоксане)), при соответствующей температуре для обеспечения промежуточного соединения енольного эфира, которое в свою очередь преобразуется в необходимый кетон **T-4** с использованием кислой среды, такой как водный раствор HCl или муравьиная кислота, при соответствующей температуре (*стадия 3*); или (*Вариант 2*) в трехстадийной последовательности, такой как (i) обмен галогенида металла, с использованием, например, *n*-BuLi, в инертной атмосфере, такой как атмосфера азота, при контролируемой температуре, например, -78°C , в непротонном растворителе, например, сухом ТГФ, с последующим введением диметилформальдегида или эквивалентного реагента для получения соответствующего промежуточного соединения альдегида **T-5** (*стадия 4*). Промежуточное соединение **T-5** можно обработать метилирующим агентом, таким как, например, MeMgBr , в непротонном растворителе (например, ТГФ) при соответствующей температуре с обеспечением полученного спирта **T-6** (*стадия 5*). Спирт **T-6** можно превратить в соответствующий кетон **T-4** с помощью окислителя, например, DMP или PCC, в растворителе (например, ДХМ) при соответствующей температуре (*стадия 6*). Кетон **T-4** можно дополнительно ввести в реакцию галогенирования, используя, например, NBS или трибромид фенилтриметиламмония в растворителе (например, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре с получением галогенкетона **T-7** (*стадия 7*). Затем галогенкетон **T-7** вступает в реакцию с тиоловыми гетероарильными производными формулы $\text{Y}^1\text{-SH}$ в присутствии основания (*например*, MeONa или K_2CO_3) в растворителе (*например*, DMF или ACN) при соответствующей температуре с получением гетероарильного промежуточного соединения **T-8** (*стадия 8*). Гетероарил $\text{Y}^1\text{-SH}$ коммерчески доступны или могут быть получены методами, известными специалисту в данной области, например, из соответствующих производных гетероарила $\text{Y}^1\text{-OH}$ с

использованием реагента Лавессона или реагента P_2S_5 в растворителе (например, толуоле) при подходящей температуре. Гетероарил Y^1-OH коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными специалисту в данной области. Затем с защищенного амина **T-8** можно снять защиту в кислой или основной среде в зависимости от выбора защитной группы, например, в кислой среде, такой как, например, муравьиная кислота или водный раствор HCl , для удаления BoC -защитной группы или при гидрогенолизе с использованием H_2 в присутствии катализатора (*например*, $Pd(OH)_2$) в протонном растворителе (*например*, $MeOH$) для удаления защитной группы бензильного типа, такой как, например, Cbz , с получением, наконец, соответствующего аминного промежуточного соединения **T-9** (*стадия 9*).

[190] Конечные соединения формулы (I), где Z^1 представляет собой $CO-R^9$, могут быть получены реакцией амина **T-9** либо с ацилхлоридом формулы R^9-COCl в присутствии основания (*например*, Et_3N), подходящего растворителя (*например*, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре (*стадия 10a*). Альтернативно конечные соединения формулы (I), где Z^1 представляет собой $CO-R^9$, могут быть получены реакцией амина **T-9** или карбоновой кислоты формулы R^9-CO_2H в присутствии связующего агента (*например*, $HOBT$ или $HATU$), основания (*например*, Et_3N) в растворителе (*например*, DMF) при соответствующей температуре (*стадия 10b*). Конечные соединения формулы (I), где Z^1 представляет собой $CO-R^9$ и R^9 представляет собой $-CH_2-OH$, могут быть получены реакцией амина **T-9** и карбоновой кислоты формулы $HO_2C-CH_2-OSiR_3$, где SiR_3 представляет собой *например*, *трет*-бутилдифенилсилил ($TBDPS-$) в присутствии связующего агента (*например*, $EDCI/HOBT$ или $HATU$), основания (*например*, Et_3N)) в растворителе (*например*, DMF) при соответствующей температуре, с последующим снятием защиты с силиловой эфирной функции $-OSiR_3$ с использованием агента на основе фторида (*например*, $TBAF$) в непротонном растворителе (*например*, ТГФ) при соответствующей температуре (*стадия 10c*). Конечные соединения формулы (I), где Z^1 представляет собой SO_2-R^9 , получают реакцией амина **T-9** с сульфонилхлоридом формулы R^9-SO_2Cl в присутствии основания (*например*, Et_3N), растворителя (*например*, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре (*стадия 10b*).

[191] Соединения формулы (I) могут быть получены также согласно **схеме 2** (способ 2), приведенной ниже:

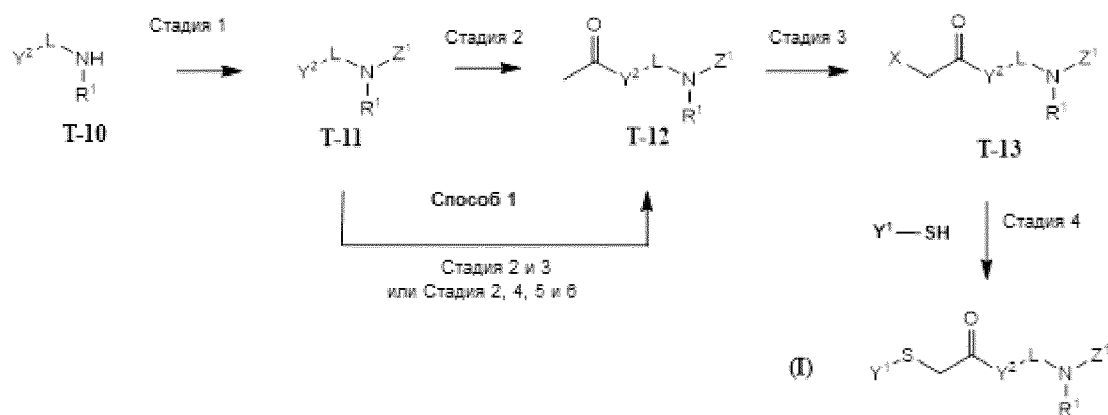


Схема 2 / Способ 2

[192] Амины **T-10** коммерчески доступны или могут быть синтезированы специалистом в области органической химии с использованием множества способов, описанных в литературе. Промежуточные соединения **T-11**, где Z^1 представляет собой CO-R^9 , могут быть получены реакцией аминов **T-10** либо с ацилхлоридом формулы $\text{R}^9\text{-COCl}$ в присутствии основания (например, Et_3N), растворителя (например, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре; или с карбоновой кислотой формулы $\text{R}^9\text{-CO}_2\text{H}$ в присутствии связующего агента (например, EDCI/НОВt или НАТУ), основания (например, Et_3N) в растворителе (например, DMF) при соответствующей температуре (стадия 1a). Промежуточные соединения **T-11**, где Z^1 представляет собой $\text{SO}_2\text{-R}^9$, могут быть получены реакцией амина **T-10** либо с сульфонилхлоридом формулы $\text{R}^9\text{-SO}_2\text{Cl}$ в присутствии основания (например, Et_3N), растворителя (например, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре (стадия 1b). Гетероарильное промежуточное соединение **T-11** затем вводят в реакцию с ацилирующим агентом, например ацетилхлоридом, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, AlCl_3 , в подходящем растворителе (например, ДХМ) при соответствующей температуре с получением промежуточного кетона **T-12**, (стадия 2). Могут быть использованы альтернативные способы получения кетона **T-12**, такие как способ, описанный на **схеме 1** (способ 1), либо с использованием из **схемы 1** последовательности реакций синтеза **стадии 2** и **стадии 3**, либо **стадий 2-6**. Кетон **T-12** можно ввести в реакцию галогенирования, используя, например, NBS или трибромид фенилтриметиламмония в растворителе (например, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре с получением галогенкетона **T-13** (стадия 3). Галогенкетон **T-13** можно подвергнуть реакции с производными гетероарилтиола формулы $\text{Y}^1\text{-SH}$ в присутствии основания (например, MeONa или K_2CO_3) в растворителе (например, DMF или ACN) при подходящей температуре с получением соединения формулы (I) (стадия 4).

[193] В некоторых случаях Z^1 может нести защитную группу, такую как, например, *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS). Эта защитная группа может быть удалена во время

одной из стадий реакции, такой как, например, *стадия 3*. Альтернативно эта защитная группа может быть удалена на отдельной стадии снятия защиты с использованием подходящего реагента для снятия защиты, такого как, например, фторид пиридиния (HF·Py) в подходящем растворителе, таком как, например, ACN, при подходящей температуре, такой как, например, 30°C.

[194] Соединения формулы (I), в которых **L** и **R¹** связаны вместе с образованием циклического амина, также могут быть получены в соответствии со **схемой 3** (способ 3), приведенной ниже:

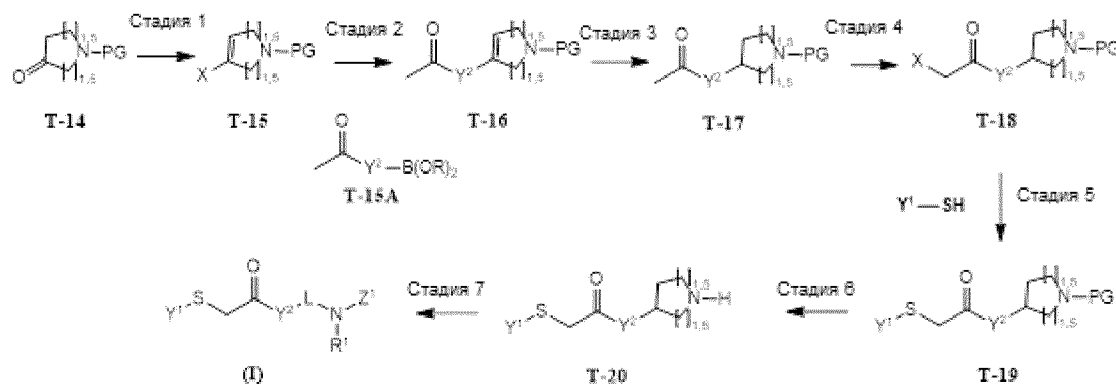


Схема 3 / Способ 3

[195] Защищенные циклические амины **T-14** коммерчески доступны или могут быть синтезированы специалистом в области органической химии с использованием нескольких способов, описанных в литературе, например, с использованием стадии 1, описанной в **схеме 1**, способе 1, из соответствующего свободного циклического амина. Соединение **T-14** можно ввести в реакцию с фенилтрифлимидом, *N*-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,1,1-трифтор-*N*-трифторметансульфонил)метансульфонамидом или ангидридом трифторметансульфо кислоты в присутствии подходящего основания (*например*, LiHMDS) и растворителя (*например*, ТГФ) при соответствующей температуре для получения трифлат-енолового эфира **T-15**, в котором X представляет собой группу OSO₂CF₃ (*стадия 1*). Реакция типа кросс-сочетания Сузуки трифлата **T-15** с бороновой кислотой или бороновым эфиром формулы **T-15A** в присутствии катализатора (*например*, Pd(dppf)Cl₂), основания (*например*, Cs₂CO₃), в растворителе (*например*, DMF) при соответствующей температуре может обеспечить промежуточный кетон **T-16** (*стадия 2*). Бороновая кислота или бороновый эфир формулы **T-15A** могут быть коммерчески доступны или могут быть синтезированы специалистом в области органической химии с использованием множества способов, описанных в литературе. Двойная связь промежуточного соединения циклического амина **T-16** затем может быть восстановлена при гидрировании с использованием H₂ в присутствии катализатора (*например*, Pd/C или Pd(OH)₂) в

растворителе (например, MeOH) с получением соответствующего промежуточного соединения насыщенного амина **T-17** (стадия 3). Кетон **T-17** можно ввести в реакцию галогенирования, используя, например, NBS или трибромид фенилтриметиламмония в растворителе (например, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре с получением галогенкетона **T-18** (стадия 4). Затем галогенкетон **T-18** может вступить в реакцию с тиоловыми гетероарильными производными формулы Y^1-SH в присутствии основания (например, MeONa или K_2CO_3) в растворителе (например, DMF или ACN) при соответствующей температуре с получением гетероарильного промежуточного соединения **T-19** (стадия 5). С защищенного амина **T-19** можно снять защиту в кислой, нейтральной или основной среде в зависимости от выбора защитной группы, например, в кислой среде для удаления Boc-защитной группы с использованием муравьиной кислоты или водного раствора HCl, чтобы обеспечить соответствующее аминное промежуточное соединение **T-20** (стадия 6).

[196] Конечные соединения формулы (I), где Z^1 представляет собой $CO-R^9$, могут быть получены реакцией циклического амина **T-20** либо с ацилхлоридом формулы R^9-COCl в присутствии основания (например, Et_3N), растворителя (например, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре; или с карбоновой кислотой формулы R^9-CO_2H в присутствии связующего агента (например, EDCI/NOBt или HATU), основания (например, Et_3N) в растворителе (например, DMF) при соответствующей температуре (стадия 7a). Конечные соединения формулы (I), где Z^1 представляет собой SO_2-R^9 , могут быть получены реакцией циклического амина **T-20** с сульфонилхлоридом формулы R^9-SO_2Cl в присутствии основания (например, Et_3N), растворителя (например, ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре (стадия 7b).

[197] Соединения формулы (I), в которых L и R^9 группы Z^1 связаны вместе с образованием циклического гетероцикла, например, циклического амида, также могут быть получены в соответствии со схемой 4 (способ 4), приведенной ниже:

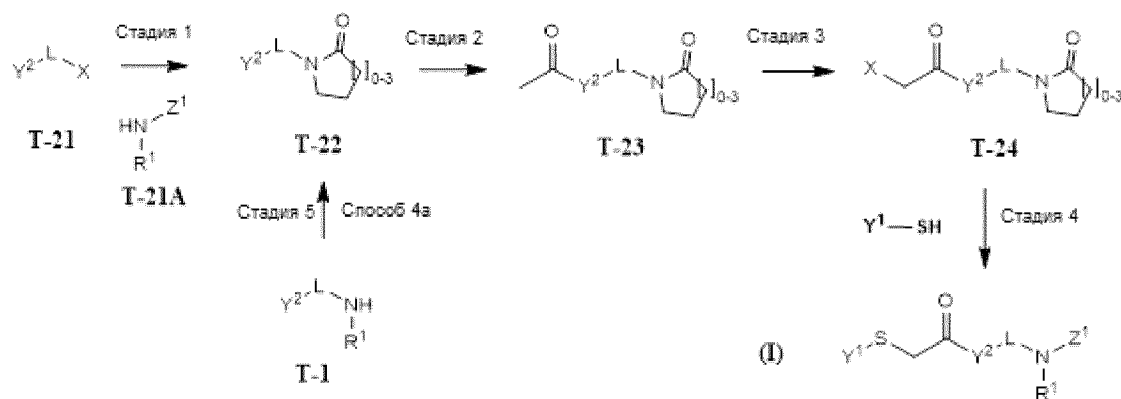


Схема 4 / Способ 4

[198] Промежуточные соединения **T-21**, где X представляет собой галогенид, коммерчески доступны или могут быть синтезированы специалистом в области органической химии с использованием множества способов, описанных в литературе, например, из соответствующего спирта (X=OH) с использованием галогенирующего агента (например, SOCl₂) в растворителе (например, ТГФ) при соответствующей температуре. Галогенид **T-21** можно ввести в реакцию с гетероциклическим амидом формулы **T-21A** в присутствии основания (например, NaN) в растворителе (например, ТГФ) при соответствующей температуре с получением соответствующего промежуточного соединения **T-22** (стадия 1). Альтернативно соединение **T-22** можно получить в двухстадийную последовательность из вышеупомянутого промежуточного соединения **T-1**, где R¹ представляет собой H (стадия 5, способ 4а), которое может вступать в реакцию с хлоралкилацилхлоридом, таким как, например, 3-хлорпропионилхлорид, в присутствии основания (например, Et₃N) в растворителе (например, ДХМ) при соответствующей температуре (стадия 1) с последующей внутримолекулярной циклизацией в присутствии основания (например, NaN) в растворителе (например, DMF) при соответствующей температуре (стадия 2). Введение кетонной группы в **T-22** может быть осуществлено с использованием способов, описанных ранее на **схеме 1** (стадия 2 и стадия 3; или стадии 2-б) или на **схеме 2** (стадия 2), чтобы получить производные кетона **T-23** (стадия 2). Кетонное промежуточное соединение **T-23** можно ввести в реакцию галогенирования, используя, например, NBS или трибромид фенилтриметиламмония в растворителе (например, ACN или ДХМ или ТГФ) при соответствующей температуре с получением галогенкетона **T-24** (стадия 3).

[199] Затем галогенкетон **T-24** вступает в реакцию с тиоловыми гетероарильными производными формулы Y¹-SH в присутствии основания (например, MeONa или K₂CO₃) в растворителе (например, DMF или ACN) при соответствующей температуре с получением конечных соединений формулы (стадия 4).

Синтез соединений. Результаты экспериментов.

[200] Несколько способов получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Если не указано иное, все исходные материалы были получены от коммерческих поставщиков и использованы без дополнительной очистки. В частности, в примерах и во всем описании могут использоваться следующие сокращения.

Материалы и аналитические методы

[201] Все реакции контролировали с помощью ТСХ с планшетами с силикагелем E. Merck размером 0,25 мм (60 F254) и жидкостной хроматографией-масс-спектрометрией Waters

(ЖХМС).

[202] **ЖХМС (метод 1)**: Спектры ЖХ-МС записывали на системе UPLC Waters Acquity I класса с использованием следующей системы. Муравьиная кислота и ацетонитрил используются в качестве степени чистоты для ВЭЖХ. Для аналитического анализа ОФ-ВЭЖХ использовали следующие условия градиента:

| | | | | | |
|------------------------|--|------|----|----|----|
| Колонка | ECLIPS XBD C18 (4,6 x 150 мм, 3,5 мкм) | | | | |
| Температура колонки | температура окружающей среды | | | | |
| Подвижная фаза А (МРА) | 0,01% FA в воде | | | | |
| Подвижная фаза В (МРВ) | MeCN | | | | |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин | | | | |
| Вводимый объем | 10 мкл | | | | |
| Коэффициент градиента | Время (мин) | 0,01 | 2 | 20 | 30 |
| | А (%) | 90 | 90 | 10 | 10 |
| | В (%) | 10 | 10 | 90 | 90 |
| Обнаружение | 225 нм и 254 нм | | | | |
| Режим МС | Положительный | | | | |
| Диапазон МС | 100–1000 | | | | |

[203] **ЖХМС (метод 2)**: ЖХМС записывали на приборе Agilent 1200 и 6120В. Измерение методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием насоса ЖХ, диодной матрицы или УФ-детектора. Поток из колонки подавали в масс-спектрометр (МС), оснащенный источником ионов при атмосферном давлении. Специалист в данной области техники знает, как установить параметры настройки для получения ионов, позволяющие идентифицировать номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения и/или точную массовую моноизотопную молекулярную массу. Сбор данных осуществлялся с помощью соответствующего программного обеспечения. Использовался детектор ES MS, осуществляющий съемку в режимах положительной или отрицательной ионизации. Соединения можно описать их молекулярным ионом, соответствующим $[M+H^+]$ (протонированная молекула) или $[M-H^-]$ (депротонированная молекула). Для молекул с несколькими изотопными структурами (Br, Cl) сообщаемое значение — это значение, полученное для наименьшей массы изотопа. Все результаты были получены с экспериментальными неопределенностями, которые обычно связаны с используемым методом. Используемые условия градиента описаны ниже:

| | | | | | | | |
|------------------------|---|------|------|------|------|------|------|
| Колонка: | Xbridge C18 2,1 * 50 мм, 5 мкм | | | | | | |
| Температура колонки: | 40 °С | | | | | | |
| Подвижная фаза А (МРА) | Н ₂ О+10 мМ NH ₄ HCO ₃ | | | | | | |
| Подвижная фаза В (МРВ) | Ацетонитрил | | | | | | |
| Скорость потока: | 0,8 мл/мин | | | | | | |
| Коэффициент градиента: | Время (мин) | 0,00 | 0,40 | 3,40 | 3,85 | 3,86 | 4,50 |
| | А (%) | 95 | 95 | 5 | 5 | 95 | 95 |
| | В (%) | 5 | 5 | 95 | 95 | 5 | 5 |
| Обнаружение: | 220 нм | | | | | | |
| Режим МС: | Положительный | | | | | | |
| Диапазон МС: | 100–1000 | | | | | | |

[204] **ЖХМС(метод 3):** Спектры жидкостной хроматографии-масс-спектропии (ЖХМС) записывали на системе UPLC Waters Acquity I класса. Используемые условия градиента описаны ниже:

| | | | | | | |
|------------------------|---|------|-----|-----|----|--|
| Колонка | Метод 3: Kinetex EVO C18 (2,1 X 50 мм, 1,7 мкм) | | | | | |
| Температура колонки | 40 °С | | | | | |
| Подвижная фаза А (МРА) | 0,01% FA в воде | | | | | |
| Подвижная фаза В (МРВ) | 0,01% FA в ACN | | | | | |
| Скорость потока: | 0,8 мл/мин | | | | | |
| Коэффициент градиента: | Время (мин) | 0,01 | 0,2 | 1,5 | 3 | |
| | А (%) | 90 | 90 | 10 | 10 | |
| | В (%) | 10 | 10 | 90 | 90 | |
| Обнаружение: | 220 нм и 254 нм | | | | | |
| Режим МС: | Положительный и отрицательный | | | | | |
| Диапазон МС: | 100–1000 | | | | | |

[205] **ЖХМС (Способ 4):** Спектры жидкостной хроматографии-масс-спектропии (ЖХМС) записывали на системе UPLC Waters Acquity I класса. Используемые условия градиента описаны ниже:

| | |
|------------------------|------------------------------|
| Колонка | LUNA 5 мк C18 (4,6 x 100 мм) |
| Температура колонки | 40 °С |
| Подвижная фаза А (МРА) | 0,01% FA в воде |

| | | | | | |
|------------------------|-------------------------------|------|----|----|----|
| Подвижная фаза В (MPB) | ACN | | | | |
| Скорость потока: | 0,8 мл/мин | | | | |
| Коэффициент градиента: | Время (мин) | 0,01 | 2 | 20 | 30 |
| | А (%) | 90 | 90 | 10 | 10 |
| | В (%) | 10 | 10 | 90 | 90 |
| Обнаружение: | 220 нм и 254 нм | | | | |
| Режим МС: | Положительный и отрицательный | | | | |
| Диапазон МС: | 100–1000 | | | | |

[206] **ЖХМС (Способ 5)**: Спектры ЖХМС записывали на системе UPLC Waters Acquity I класса с использованием следующей системы. Муравьиную кислоту и аммиак или TFA использовали в качестве степени чистоты для ВЭЖХ. Были использованы следующие условия градиента:

| | | | | | |
|------------------------|---|------|-----|----|----|
| Колонка | Interchim Acquity VEN C18 (2,1 x 100 мм, 1,7 мкм) | | | | |
| Температура колонки | температура окружающей среды | | | | |
| Подвижная фаза А (MPA) | 0,01% FA в воде | | | | |
| Подвижная фаза В (MPB) | 0,01% FA в ACN | | | | |
| Скорость потока | 0,4 мл/мин | | | | |
| Вводимый объем | 10 мкл | | | | |
| Коэффициент градиента | Время (мин) | 0,01 | 0,5 | 4 | 7 |
| | А (%) | 90 | 90 | 10 | 10 |
| | В (%) | 10 | 10 | 90 | 90 |
| Обнаружение | 220 нм и 254 нм | | | | |
| Режим МС | Положительный | | | | |
| Диапазон МС | 100–1000 | | | | |

[207] **ЖХМС (Способ 6)**: ЖХМС записывали на приборе Agilent 1200. Измерение методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием насоса ЖХ, диодной матрицы или УФ-детектора. Были использованы следующие условия градиента:

| | | |
|------------------|--|-----|
| Колонка | Waters, Xbridge C18 50 * 2,1 мм, 5 мкм | |
| Подвижная фаза | А: вода (4 л) + ТФУ (1,5 мл) | |
| | В: ацетонитрил (4 л) + ТФУ (0,75 мл) | |
| | ВРЕМЯ (мин) | В% |
| | 0 | 1 |
| | 0,4 | 1 |
| | 3,4 | 90 |
| | 3,85 | 100 |
| | 3,86 | 1 |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин | |
| длина волны | УФ 220 нм | |
| Температура печи | 40 °С | |
| МС-ионизация | ИЭР | |

[208] **ЖХМС** (Способ 7): ЖХМС записывали на приборе Agilent 1200. Измерение методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием насоса ЖХ, диодной матрицы или УФ-детектора. Были использованы следующие условия градиента:

| | | |
|-----------------|--|-----|
| Колонка | Waters, Xbridge C18 50 * 2,1 мм, 5 мкм | |
| Подвижная фаза | А: вода (4 л) + ТФУ (1,5 мл) | |
| | В: ацетонитрил (4 л) + ТФУ (0,75 мл) | |
| | ВРЕМЯ (мин) | В% |
| | 0 | 10 |
| | 0,4 | 10 |
| | 3,4 | 100 |
| | 3,85 | 100 |
| | 3,86 | 10 |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин | |
| длина волны | УФ 220 нм | |
| Режим МС: | Положительный | |
| Диапазон МС: | 100–1350 | |

[209] **ЖХМС** (метод 8): ЖХМС записывали на Agilent 1200. Измерение методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием

насоса ЖХ, диодной матрицы или УФ-детектора. Были использованы следующие условия градиента:

| | | |
|-----------------|--|-----|
| Колонка | Waters, Xbridge C18 50 * 2,1 мм, 5 мкм | |
| Подвижная фаза | А: вода (4 л) + NH ₃ /H ₂ O (1,5 мл) | |
| | В: Ацетонитрил | |
| | ВРЕМЯ (мин) | В% |
| | 0 | 15 |
| | 0,5 | 15 |
| | 3,4 | 100 |
| | 3,9 | 100 |
| | 3,91 | 15 |
| | 4 | 15 |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин | |
| длина волны | УФ 220 нм | |
| Режим МС: | Положительный | |
| Диапазон МС: | 100–1350 | |

[210] **ОФ-ВЭЖХ:** обращенно-фазную ВЭЖХ проводили на системе Waters HPLC с использованием следующей системы [растворитель А: ацетонитрил, растворитель В: 0,1% NH₃ в воде] или [растворитель А: ацетонитрил, растворитель В: 0,1% TFA в воде]. Аммиак использовали как степень чистоты для ВЭЖХ. Все separations проводились при температуре окружающей среды.

[211] **Колоночная флэш-хроматография.** Очистку продуктов реакции проводили с помощью колоночной хроматографии с использованием коммерчески доступного диоксида кремния или флэш-хроматографии с использованием Combiflash Rf с колонками Teledyne Isco RediSep Rf High Performance Gold или Silicycle SiliaSep High Performance (40, 80 или 120 г). Чистота всех конечных соединений составляла более 95% и анализировалась с помощью системы Waters LCMS.

[212] **¹H ЯМР:** Спектры ¹H ЯМР записаны на спектрометрах Varian 400 МГц и представлены в ppm, при этом в качестве внутреннего стандарта используется резонанс растворителя [CDCl₃ при 7,26 ppm, DMSO-d₆ при 2,50 ppm]. Пики обозначаются как (s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет или неразрешенный, br s = широкий сигнал, константа(-ы) связи в Гц, интегрирование).

[213] **ДСК:** Температуры плавления определяли с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. Использовали следующий инструмент, параметры и

процедуру:

| | | |
|--|---|-------------------------|
| Инструмент | Дифференциальный сканирующий калориметр | |
| Модель инструмента | DSC 214 | |
| Производители | NETZSCH | |
| Тип тигля | Тигель высоковольтный позолоченный | |
| Газ | Азот | |
| Скорость потока | 100 мл/мин | |
| Температурная программа: | | |
| Начальная температура/°C | Скорость нагрева / (К/мин.) | Конечная температура/°C |
| 30 | 10 | 400 |
| Порядок работы: | | |
| Отвесьте 1–8 мг образца в тигель высокого давления; загерметизируйте с помощью соответствующего инструмента, поместите подготовленный образец в соответствующее положение инструмента, вызовите параметры в программном обеспечении и запустите последовательность действий. | | |

Сокращения

[214] Сокращения используются следующим образом.

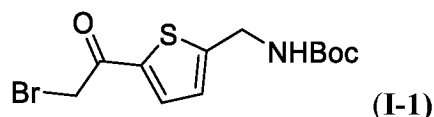
| Аббревиатура | Название | Аббревиатура | Название |
|---------------------------|---|-------------------------------------|-----------------|
| водн. | водный | М | молярный |
| АМС | 7-амино-4-метилкумарин | Me | метил |
| 1-BuOH | 1-бутанол | MeOH | метанол |
| ACN | ацетонитрил | MeONa | метоксид натрия |
| АИБН | азобисизобутиронитрил | мг | миллиграмм |
| BRET | биолюминесцентный резонансный перенос энергии | МГц | мегагерц |
| BSA | бычий сывороточный альбумин | мкв | микров. печь |
| (Boc)₂O | ди-трет-бутилдикарбонат | N₂ | азот |
| cHex | циклогексан | NaH | гидрид натрия |
| Соед. | соединение | Na₂CO₃ | карбонат натрия |

| | | | |
|----------------------------------|--|--|---|
| d | дни | NaHCO₃ | бикарбонат натрия |
| DBU | 1,8- диазабицикло[5.4.0]унде ц-7-ен | | |
| DCM | дихлорметан | NaOH | гидроксид натрия |
| ДЭАД | диэтилазодикарбоксилат | Na₂SO₄ | сульфат натрия |
| DIBAL-H | диизобутилалюминийги дрид | NBS | N-бромсукцинимид |
| DIPEA или DIEA | N,N- диэтилизопропиламин | NMP | N-метилпирролидон |
| ДМАП | 4-диметиламинопиридин | ЯМР | ядерный магнитный резонанс |
| ДМФА | N,N-диметилформаид | ФСБ | фосфатно-солевой буфер |
| DMCO | диметилсульфоксид | P₂S₅ | пентасульфид фосфора |
| DPPE | дифенилфосфорилазид | PCC | Пиридиния хлорхромат |
| DTT | дитиотреитол | Pd/C | Палладий на угле |
| EDCI | 1-этил-3-(3- диметиламинопропил)ка рбодиимид | PdCl₂(dppf) | [1,1'- Бис(дифенилфосфино)- ферроцен]дихлорпаллади й(II) |
| EDTA | этилендиаминтетра- уксусная кислота | Pd(PPh₃)₄ | Тетракис(трифенилфосфи н)палладий |
| Et₂O | диэтиловый эфир | Pd(OH)₂ | Гидроксид палладия |
| EtOAc | этилацетат | кол. | количественный |
| экв. или эквив. | эквиваленты | R_f или R_t | показатель удерживания или время удерживания |
| FA | муравьиная кислота | ОФ | обращенно-фазная |
| г | грамм | КТ | комнатная температура |
| GST | Глутатион-S- трансфераза | SAHA | субероиланилид- гидроксамоновая кислота |
| ч | часы | насыщ. | Насыщенный |

| | | | |
|------------------------------------|--|--|---|
| H | протон | CФХ | сверхкритическая жидкостная хроматография |
| HCl | хлористоводородная кислота | SiO₂ | кремнезем |
| HATU | гексафторфосфат азабензотриазолтетрамет илурония | SOCl₂ | тионилхлорид |
| HDAC | гистондеацетилаза | TBAF | Фторид тетрабутиламмония |
| HOBT | 1-гидрокси-бензотриазол | TBATE | Трибромид тетрабутиламмония |
| Гц | Герц | TBDPS | трет-Бутилдифенилсилил |
| IPA | изо-пропанол | TBS | трет-Бутилдиметилсилил |
| J | линейная константа взаимодействия | ¹ H- ¹ H TEA | триэтиламин |
| K₂CO₃ | карбонат калия | TFA | Трифторуксусная кислота |
| KOH | гидроксид калия | ТГФ | Тетрагидрофуран |
| ЖХ-МС | жидкостная хроматография– масс- спектрометрия | ТСХ | тонкослойная хроматография |
| LiHMDS | бис(триметилсилил)амид лития | TMSCF₃ | Трифторметилтриметилси лан |
| | | TSA | Трихостатин А |

Получение синтетических промежуточных соединений

[215] **Синтез трет-бутил((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)карбамата (I-1) согласно** способу 1 (схема 1):

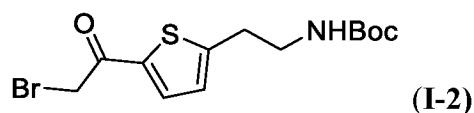


[216] **Синтез трет-бутил(тиофен-2-илметил)карбамата (I-1a)** К раствору смеси тиофен-2-илметанамина (50,0 г, 441,770 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли NaHCO₃ (37,1 г, 485,947 ммоль) и (Boc)₂O (111,5 мл, 441,770 ммоль) медленно. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь

разбавляли 30% EtOAc в гексане и пропускали через силикагель с получением соединения **(I-1a)** (100 г, количественно) в виде белого клейкого твердого вещества. **Синтез трет-бутил((5-бромтиофен-2-ил)метил)карбамата (I-1b)** К раствору смеси соединения **I-1a** (50 г, 234,741 ммоль) в DMF (500,0 мл) добавляли NBS (45,9 г, 258,215 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. К реакционной смеси добавляли холодную воду и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) и соединение элюировали, используя 10% EtOAc в гексане, с получением соединения **(I-1b)** (60,5 г, выход: 87%) в виде коричневой клейкой жидкости. **Синтез трет-бутил-((5-формилтиофен-2-ил)метил)карбамата (I-1c)** К раствору смеси соединения **I-1b** (30,0 г, 102,739 ммоль) в сухом ТГФ (600,0 мл) добавляли n-BuLi (1,6 М в гексане) (321 мл, 513,698 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 30 мин. при такой же температуре. DMF (39 мл, 513,698 ммоль) добавляли по каплям при -78°C и перемешивание продолжали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl (200 мл) экстрагировали с помощью EtOAc (2x 500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) и соединение элюировали с использованием 12% EtOAc в гексане с получением соединения **I-1c** (12,0 г, выход: 49%) в виде коричневой клейкой жидкости. ¹H ЯМР [400 МГц, CDCl₃]: 9,83 (s, 1H), 7,63 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,0 (s, 1H) 4,52 (d, J = 6 Гц, 2H) 1,41 (s, 9H). **Синтез трет-бутил((5-(1-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)карбамата (I-1d)** К раствору соединения **I-1c** (18,5 г, 76,7 ммоль) в сухом ТГФ (400,0 мл) добавляли бромид метилмагния (1,0 М в ТГФ) (767 мл, 767,0 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl (500 мл) и промывали с помощью EtOAc (2x 500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) и соединение элюировали с использованием 20% EtOAc в гексане с получением соединения **I-1d** (13,0 г, выход: 66%) в виде коричневой клейкой жидкости. ¹H ЯМР [400 МГц, DMSO-d₆]: 8,13 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,85 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H) 1,38-1,23 (m, 12H). **Синтез трет-бутил-((5-ацетилтиофен-2-ил)метил)карбамата (I-1e)** К раствору смеси соединения **I-1d** (6,5 г, 25,26 ммоль) в ДХМ (65,0 мл) добавляли PCC (13,6 г, 63,15 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. После завершения реакции смесь фильтровали в вакууме и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) и соединение элюировали с использованием 20% EtOAc в гексане с получением соединения **I-1e** (4,9 г, выход: 75%) в виде коричневой клейкой жидкости. **Синтез трет-бутил-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)карбамата (I-1)** К раствору смеси соединения-6 (4,8 г, 18,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли фенилтриметиламмония трибромид (4,95 г, 13,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с использованием комби-флеш-С-18 очистки с получением соединения **I-1** (1,5 г, выход: 24%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*₆]: 7,91 (d, *J* = 4 Гц, 1H), 7,65 (t, *J* = 6 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,31 (d, *J* = 6 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H).

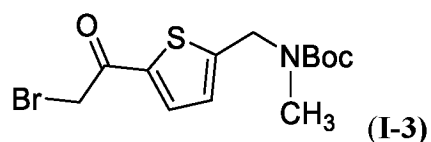
[217] **Синтез трет-бутил-(2-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)этил)карбамата (I-2)** согласно способу 1 (схема 1):



[218] **Синтез трет-бутил-(2-(тиофен-2-ил)этил)карбамата (I-2a)** К перемешиваемому раствору 2-(тиофен-2-ил)этан-1-амина (20,0 г, 157,22 ммоль) в дихлорметане (200 мл), охлажденном до 0°C, добавляли (tBu)₂O (41,1 г, 188,66 ммоль), затем Et₃N (24,6 г, 243,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т., после чего концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя с помощью 10% EtOAc в гексане, и чистые фракции выпаривали с получением соединения **I-2a** (28 г, выход: 74%) в виде коричневой клейкой жидкости. **Синтез трет-бутил-(2-(5-бромтиофен-2-ил)этил)карбамата (I-2b)** К раствору соединения **I-2a** (28 г, 123,172 ммоль) в DMF (400 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порциями NBS (21,9 г, 123,172 ммоль). Смесь затем перемешивали в течение 2 ч. при к. т. перед тем, как ее выливали в смесь ледяной воды (100 мл) и EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), соединение элюировали с использованием 10% EtOAc в гексане с получением соединения **I-2b** (37,08 г, выход: 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. **Синтез трет-бутил-(2-(5-формилтиофен-2-ил)этил)карбамата (I-2c)** К раствору соединения **I-2b** (20,0 г, 65,312 ммоль) в сухом ТГФ (200 мл), охлажденному до -78°C, добавляли по каплям

n-BuLi (1,6 М раствор в гексанах) (204,0 мл, 326,563 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин., после чего сухой DMF (35,9 г, 491,80 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 30 мин. при такой же температуре. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), соединение элюировали с использованием 15% EtOAc в гексане с получением соединения **I-2c** (10,0 г, выход: 57%) в виде клейкой жидкости. **Синтез трет-бутил-(2-(5-(1-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)этил)карбамата (I-2d)** К раствору соединения **I-2c** (18,0 г, 70,496 ммоль) в сухом ТГФ (180 мл), охлажденном до 0°C, добавляли по каплям метилмагния бромид (1,0 М раствор в ТГФ) (705,0 мл, 70,496 ммоль), после чего его медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 300 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), соединение элюировали с использованием 20% EtOAc в гексане с получением соединения **I-2d** (15,0 г, выход: 78%) в виде клейкого твердого вещества. **Синтез трет-бутил-(2-(5-ацетилтиофен-2-ил)этил)карбамата (I-2e)** К раствору соединения **I-2d** (10 г, 36,849 ммоль) в сухом ДХМ (100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли периодат Десса-Мартина (46,8 г, 110,547 ммоль) после чего его медленно нагревали до к. т. и нагревали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном перед выпариванием растворителя при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя с помощью 15% EtOAc в гексане с получением соединения **I-2e** (7,1 г, выход: 72%) в виде клейкого твердого вещества. **Синтез трет-бутил-(2-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)этил)карбамата (I-2)** К раствору соединения **I-2e** (7,0 г, 25,987 ммоль) в сухом ТГФ (70,0 мл) добавляли триметилфениламмония трибромид (7,8 г, 20,789 ммоль), и смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель затем выпаривали, и неочищенное вещество очищали посредством комби-флеш-хроматографии с обращенной фазой с получением **I-2** (2,05 г, выход: 23%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[219] **Синтез трет-бутил-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)(метил)карбамата (I-3)**, согласно способу 1 (схема 1):



[220] **Синтез трет-бутил-((5-бромтиофен-2-ил)метил)(метил)карбамата (I-3a)** К раствору смеси трет-бутил-((5-бромтиофен-2-ил)метил)карбамата (I-1b) (40 г, 136,986 ммоль) в DMF (400,0 мл) добавляли NaH (6,56 г, 273,0 ммоль), затем метилйодид (12,8 мл, 205,479 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 500 мл) и сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением 43 г неочищенного соединения **I-3a**, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Синтез трет-бутил-((5-формилтиофен-2-ил)метил)(метил)карбамата (I-3b) К раствору смеси соединения (I-3a) (22,0 г, 71,89 ммоль) в сухом ТГФ (400,0 мл) и добавляли n-BuLi (1,6 М в гексане) (224 мл, 359,47 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 30 мин. при -78°C. Затем DMF (27,9 мл, 359,47 ммоль) добавляли при -78°C и перемешивали в течение 2 ч., реакцию смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl (200,0 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 500 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш), элюируя 12% EtOAc в гексане, с получением соединения **I-3b** (6,5 г, выход: 35%) в виде смолистой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

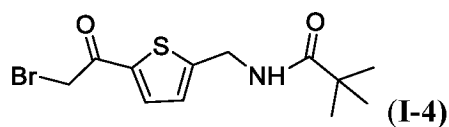
Синтез трет-бутил-((5-(1-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)(метил)карбамата (I-3c) К раствору смеси соединения **I-3b** (13,0 г, 50,9 ммоль) в сухом ТГФ (250,0 мл) добавляли метилмагния бромид (1,0 М в ТГФ) (509 мл, 509,0 ммоль) при 0°C и перемешивали реакцию смесь в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl (500 мл) и промывали с помощью EtOAc (2x 500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя с помощью 20% EtOAc в гексане с получением соединения **I-3c** (10 г, выход: 72%) в виде клейкой жидкости, используемой без дополнительной очистки.

Синтез трет-бутил-((5-ацетилтиофен-2-ил)метил)(метил)карбамата (I-3d) К раствору смеси соединения **I-3c** (10,0 г, 36,9 ммоль) в ДХМ (100,0 мл) добавляли PCC (19,8 г, 92,2 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь после чего ее фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), соединение элюировали с использованием 20% EtOAc в гексане с получением соединения **I-3d** (7,6 г,

выход: 77%) в виде клейкой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

Синтез трет-бутил-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)(метил)-карбамата (I-3) К раствору смеси соединения **I-3d** (4,3 г, 15,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) и добавляли фенилтриметиламмония трибромид (4,20 г, 11,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с использованием очистки комби-флеш хроматографии с обращенной фазой (с использованием ACN и 0,001% TFA в воде) с получением соединения **I-3** (1,5 г, выход: 27%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

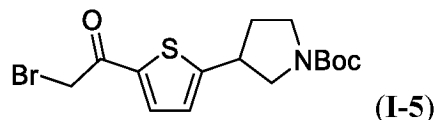
[221] **Синтез N-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламида (I-4)**, согласно способу 2 (схема 2):



[222] **Синтез N-(тиофен-2-илметил)пиваламида (I-4a)** К раствору смеси тиофен-2-илметанамина (30 г, 265,062 ммоль) в ДХМ (300,0 мл) и добавляли Et₃N (55,7 мл, 398,230 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0°C, после чего добавляли пивалоилхлорид (39,14 мл, 318,584 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (500,0 мл) и промывали с помощью воды (2x 100 мл) и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя с помощью 10% EtOAc в гексане с получением соединения **I-4a** (40 г, выход: 77%) в виде клейкой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки. **Синтез N-((5-ацетилтиофен-2-ил)метил)пиваламида (I-4b)** К раствору смеси AlCl₃ (14,05 г, 105,30 ммоль) в ДХМ (166,0 мл) при 0 °C ацетилхлорид (3,60 мл, 50,5 ммоль) добавляли по каплям. Через 5 минут добавляли соединение **I-4a** (8,3 г, 42,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Реакционную смесь после этого гасили холодной водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя с помощью 20% EtOAc в гексане с получением соединения **I-4b** (8,0 г, выход: 80%) в виде белого твердого вещества. **Синтез N-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламида (I-4)** К раствору смеси соединения **I-4b** (25 г, 104,6 ммоль) в ТГФ (460 мл) и добавляли фенилтриметиламмония трибромид (27,53 г, 73,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т.

Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с использованием очистки комби-флеш хроматографией с обращенной фазой (с использованием ACN и 0,001% TFA в воде) с получением **I-4** (6,2 г, выход: 19%) в виде грязно-белого твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ [400 МГц, ДМСО- d_6]: 8,37-8,32 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,44 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 1,11 (s, 9H).

[223] **Синтез трет-бутил-3-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (I-5)**, согласно способу 3 (схема 3):

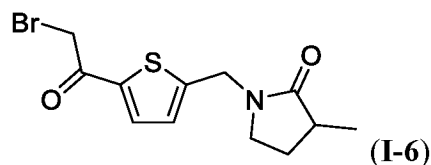


[224] **Синтез трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (I-5a)** К раствору трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1 г, 5,398 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C , добавляли по каплям LiHMDS (1,0 М раствор в ТГФ) (6,0 мл, 5,934 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 60 мин. N-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,1,1-трифтор-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид в ТГФ (2,33 г, 5,934 ммоль) добавляли в раствор и перемешивали в течение 30 мин. при такой же температуре. Далее реакцию смесь нагревали до к. т., гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя с помощью 10% EtOAc в гексане с получением соединения **I-5a** (0,63 г, выход 37%) в виде клейкой жидкости. **Синтез трет-бутил-3-(5-ацетилтиофен-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (I-5b)** К перемешиваемому раствору (5-ацетилтиофен-2-ил)бороновой кислоты (1,6 г, 9,463 ммоль) и трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата 2 (3 г, 9,463 ммоль) в диоксане: H_2O (30 мл, 3:1), K_2CO_3 (3,9 г, 28,389 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,0 г, 0,9463 ммоль) добавляли. Реакцию продували с помощью N_2 в течение 15 мин., затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. Далее смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (20 мл), и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с использованием силикагеля (60-120 меш, элюент: 50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения **I-5b** (2,7 г, выход 75%) в виде клейкой жидкости. **Синтез трет-бутил-3-(5-ацетилтиофен-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (I-5c)** К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(5-

ацетилтиофен-2-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата **I-5b** (2 г, 6,825 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd-C (2,0 г), затем газообразный H₂ вводили в течение 5 ч. при 60 фунтах/кв. дюйм. Реакционную смесь фильтровали через слой целита в вакууме. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш, элюент: 50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения **I-5c** (1,5 г, выход 74%) в виде желтой жидкости. **Синтез трет-бутил-3-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)пирролидин-1-**

карбоксилата (I-5) К раствору соединения **I-5c** (0,2 г, 0,680 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) тетрабутиламмония трибромид (0,8 г, 1,360 ммоль) добавляли, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали посредством комби-флеш-хроматографии с обращенной фазой с получением **I-5** (0,07 г, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*₆]: 7,95 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 4 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 4H), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

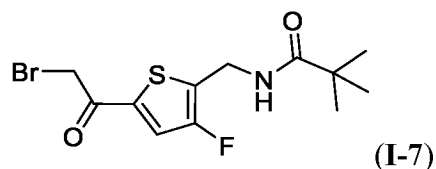
[225] **Синтез 1-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)-3-метилпирролидин-2-она (I-6)**, согласно способу 4 (схема 4):



[226] **Синтез 2-(хлорметил)тиофена (I-6a)** согласно способу 4, стадия 1: К раствору тиофен-2-илметанола (2,0 г, 17,518 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли SOCl₂ (2,5 г, 21,021 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения поглощения исходного материала реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. **Синтез 3-метил-1-(тиофен-2-илметил)пирролидин-2-она (I-6b)** К раствору соединения **I-6a** (0,5 г, 5,043 ммоль) в сухом ТГФ (5,0 мл) добавляли NaN (60% в масле) (0,3 г, 7,575 ммоль) при 0°C. 3-Метилпирролидин-2-он (0,66 г, 5,043 ммоль) добавляли при такой же температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь до доведения до к. т. и перемешивали в течение еще 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш, элюент: 10% EtOAc в гексане) с получением соединения **I-6b** (0,45 г, выход 50%) в виде желтой клейкой жидкости. **Синтез 1-((5-бромтиофен-2-ил)метил)-3-метилпирролидин-2-она (I-6c)** К раствору соединения **I-6b** (0,45 г, 2,304 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) добавляли NBS (0,4 г, 2,304 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. После завершения реакции

реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством комби-флеш-хроматографии с обращенной фазой с получением соединения **I-6c** (0,5 г, выход 79%) в виде желтой клейкой жидкости. **Синтез 1-((5-ацетилтиофен-2-ил)метил)-3-метилпирролидин-2-она (I-6d)** Перемешиваемый раствор соединения **I-6c** (0,5 г, 1,824 ммоль) в толуоле продували с помощью N₂, затем добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,78 г, 2,160 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,2 г, 0,182 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. Насыщенный раствор KF добавляли в реакционную смесь и перемешивание продолжали в течение 30 мин. при к. т. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. ТГФ (20 мл) и конц. HCl добавляли в неочищенную реакционную смесь. После перемешивания в течение 30 мин. твердый Na₂CO₃ добавляли до pH ~7. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш, элюент 20% EtOAc в гексане) с получением соединения **I-6d** (0,3 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. **Синтез 1-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)-3-метилпирролидин-2-она (I-6)** К раствору соединения **I-6d** (0,3 г, 1,265 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли тетрабутиламмония трибромид (0,6 г, 1,265 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Далее реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством комби-флеш-хроматографии с обращенной фазой с получением **I-6** (0,07 г, выход 16%) в виде белого твердого вещества.

[227] **Синтез N-((5-(2-бромацетил)-3-фтортиофен-2-ил)метил)пиваламида (I-7)**, согласно способу 2 (схема 2)

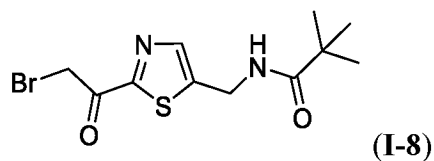


[228] **Синтез (3-фтортиофен-2-ил)метанола (I-7a)** К перемешиваемому раствору метил-3-фтортиофен-2-карбоксилата (5,0 г, 31,25 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли алюмогидрид лития (1 М раствор в ТГФ, 30 мл) по каплям при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0 °С в атмосфере азота. После завершения реакции смесь гасили 10 мл воды, 15% раствора NaOH (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и слой целита промывали с помощью EtOAc и ТГФ. Водный

слой экстрагировали и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 8% EtOAc /гексана с получением чистого желтоватого жидкого соединения **I-7a** (3,0 г, выход: 73%). ^1H ЯМР [400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$]: 7,464-7,440 (m, 1H), 6,936-6,920 (m, 1H), 5,46 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,54 (dd, $J = 6,0, 1,6$ Гц, 2H). **Синтез 2-(азидометил)-3-фтортиофена (I-7b)** К перемешиваемому раствору соединения **I-7a** (3 г, 22,7 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли DPPA (5,8 мл, 27,2 ммоль), затем DBU (4 мл, 27,2 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. в атмосфере N_2 . После завершения реакции (отслеживание с помощью ТСХ) смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя с помощью 2% EtOAc /гексана с получением соединения **I-7b** (2,5 г, выход: 71%) бесцветное масло. ^1H ЯМР [400 МГц, CDCl_3]: 7,22-7,19 (m, 1H), 6,83-6,61 (m, 1H), 4,44 (s, 2H). **Синтез (3-фтортиофен-2-ил)метанамина (I-7c)** К перемешиваемому раствору соединения **I-7b** (2,6 г, 16,5 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) добавляли раствор ЛАН в ТГФ (1,2 г, 33,1 ммоль) при 0°C . Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию отслеживали посредством ТСХ. После завершения реакции смесь гасили водой и 10% раствором NaOH . Реакционную смесь промывали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 2% MeOH /ДХМ с получением желтоватого маслянистого соединения **I-7c** (2 г, выход: 95%). ^1H ЯМР [400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$]: 7,37-7,35 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 3,83 (s, 2H). **Синтез N-((3-фтортиофен-2-ил)метил)пиваламида (I-7d)** согласно способу 2 (стадия 1): К перемешиваемому раствору соединения **I-7c** (2,5 г, 19,08 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли ТЕА (6,7 мл, 47,7 ммоль), затем пивалоилхлорид (3,5 мл, 28,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакцию отслеживали посредством ТСХ и после завершения смесь гасили в воде и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с использованием колоночной хроматографии с 10%-30% этилацетат:петролейный эфир в качестве элюента, обеспечивая соединения **I-7d** (2,5 г, выход: 61%). **Синтез N-((5-бром-3-фтортиофен-2-ил)метил)пиваламида (I-7e)** согласно способу 2 (стадия 2): К перемешиваемому раствору соединения **I-7d** (1,2 г, 5,6 ммоль) в ACN (12 мл) добавляли NBS (1 г, 5,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После завершения реакции

неочищенное соединение очищали с использованием комби-флеш-колоночной хроматографии с ОФ с 10% ацетонитрил:Н₂O (0,01% FA) в качестве элюента с получением соединения **I-7e** (400 мг, выход: 25%). **Синтез N-((5-ацетил-3-фтортиофен-2-ил)метил)пиваламида (I-7f)** согласно способу 2 (стадия 3): К перемешиваемому раствору соединения **I-7e** (770 мг, 2,6 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (1,2 г, 3,4 ммоль), затем Pd(PPh₃)₄ (0,3 г, 2,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь охлаждали до к. т. Насыщенный раствор KF добавляли и смесь перемешивали в течение 30 минут перед добавлением EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Твердый остаток растворяли в 2 н. HCl и смесь перемешивали в течение 30 минут. Твердый Na₂CO₃ затем добавляли в смесь до pH >7 и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии с 20% этилацетат: петролейный эфир в качестве элюента с получением чистого соединения **I-7f** (290 мг, выход: 43%). **Синтез N-((5-(2-бромацетил)-3-фтортиофен-2-ил)метил)пиваламида (I-7)** согласно способу 2 (стадия 4): К перемешиваемому раствору соединения **7** (290 мг, 1,1 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) добавляли тетрабутиламмония трибромид (1 г, 2,2 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали комби-флеш-хроматографией с получением соединения **I-7** (130 мг, выход: 34%) в виде клейкого твердого вещества.

[229] **Синтез N-((2-(2-бромацетил)тиазол-5-ил)метил)пиваламида (I-8)**, согласно способу 2 (схема 2).

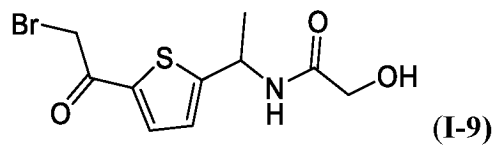


[230] **Синтез (2-бромтиазол-5-ил)метанола (I-8a)** К раствору метил-2-бромтиазол-5-карбоксилата (24,0 г, 101,69 ммоль) в сухом ТГФ (200 мл) добавляли DIBAL-H (1,0 М в толуоле) (203,0 мл, 203,38 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин., затем медленно нагревали до к. т. в течение 2 ч. Далее реакционную смесь гасили насыщ водн. NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш, элюент: 10% EtOAc в гексане) с получением соединения **I-8a** (11,1 г, выход 56%) в виде клейкого

твердого вещества. **Синтез 2-((2-бромтиахол-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (I-8b)** К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (16,2 г, 61,8 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) добавляли DEAD (9,8 г, 56,6 ммоль) по каплям при 0°C и реакцию смесь перемешивали в течение 15 мин. при этой температуре. Соединение **I-8a** (10,0 г, 51,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли в реакцию смесь, затем изоиндолин-1,3-дион (8,3 г, 56,6 ммоль) при 0°C. Потом реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли водой (150 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл), органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш, элюент: 30% EtOAc в гексане) с получением соединения- **I-8b** (8,0 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества. **Синтез (2-бромтиазол-5-ил)метанамина (I-8c)** К перемешиваемому раствору соединения **I-8b** (8,0 г, 24,76 ммоль) в EtOH (80 мл) добавляли гидрат гидразина (3,9 г, 123,8 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C и затем перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Потом реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **I-8c** (4,0 г не очищено, чистота 46% посредством ЖХМС). Неочищенное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. **Синтез N-((2-бромтиазол-5-ил)метил)пиваламида (I-8d)** согласно способу 2 (стадия 1): К перемешиваемому раствору соединения **I-8c** (1,0 г, 5,177 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Et₃N (1,0 г, 10,354 ммоль), затем пивалоилхлорид (0,92 г, 7,765 ммоль) при 0 °C. и. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш, элюент: 20% EtOAc в гексане) с получением неочищенного соединения **I-8d** (0,7 г) в виде белого твердого вещества. **Синтез N-((2-ацетилтиазол-5-ил)метил)пиваламида (I-8e)** согласно способу 1 (стадия 2 и стадия 3): К перемешиваемому раствору соединения **I-8d** (2,0 г, 7,220 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (3,3 г, 9,386 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,8 г, 0,72 ммоль) в атмосфере N₂ и реакцию смесь перемешивали до 110°C в течение 16 ч. В реакцию смесь добавляли насыщенный раствор фторида калия и перемешивание продолжали в течение 30 мин. при к. т. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. ТГФ, затем конц. HCl добавляли в остаток и

двухфазную смесь перемешивали в течение 30 мин. рН реакционной смеси доводили до >7 медленным добавлением твердого Na₂CO₃. Далее смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с 10% этилацетат:петролейный эфир в качестве элюента с получением неочищенного соединения **I-8e** (0,5 г, 36% продукта посредством ЖХМС) в виде клейкого твердого вещества, которое использовали как таковое. **Синтез N-((2-(2-бромацетил)тиазол-5-ил)метил)пиваламида (I-8)** согласно способу 2 (стадия 3): К раствору соединения **I-8e** (0,450 г, 1,87 ммоль) в сухом ТГФ (4,0 мл) добавляли тетрабутиламмония трибромид (0,9 г, 1,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали посредством комби-флеш-хроматографии с обращенной фазой с получением **I-8** (0,15 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества.

[231] **Синтез N-(1-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)этил)-2-гидроксиацетамида (I-9)**, согласно способу 2 (схема 2):



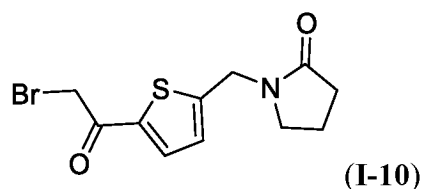
[232] **Синтез (S,E)-N-((5-бромтиофен-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (I-9a)** К раствору 5-бромтиофен-2-карбальдегида (12,0 г, 62,8 ммоль, 7,45 мл) в ТГФ (150 мл) добавляли Ti(OEt)₄ (28,7 г, 126 ммоль, 26,1 мл) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (9,14 г, 75,4 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (50,0 мл) при 25°С и затем экстрагировали с помощью EtOAc (30,0 мл x 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением соединения **I-9a** (17,0 г, выход 90%, чистота 98,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. **Синтез (S)-N-((S)-1-(5-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (I-9b)** К раствору соединения **I-9a** (17,0 г, 57,8 ммоль) в ТГФ (119 мл) добавляли по каплям MeMgBr (3 M, 57,8 мл) при 0°С. Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 1 часа. Реакционную смесь затем гасили добавлением NH₄Cl (50,0 мл) при 25°С и затем экстрагировали с помощью ДХМ (50,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением соединения **I-9b** (13,4 г, выход 62%, чистота 83,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. **Синтез (S)-1-(5-бромтиофен-2-ил)этан-1-амина (I-9c)** К раствору соединения **I-9b** (3,00 г, 9,67 ммоль) в MeOH (21,0 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (2,28 г, 29,0 ммоль, 2,07 мл) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и затем TEA (10,3 г, 102 ммоль, 14,1 мл) и ТГФ (30,0 мл) добавляли по каплям при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением соединения **I-9c** (7,40 г, выход 60,2%) в виде светло-желтого масла.

Синтез (S)-N-(1-(5-бромтиофен-2-ил)этил)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетамида (I-9d) К раствору 2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиуксусной кислоты (12,4 г, 39,5 ммоль) в ДХМ (66,6 мл) и DMF (7,40 мл) добавляли НОВт (7,28 г, 53,9 ммоль), EDCI (10,3 г, 53,9 ммоль) и DIPEA (13,9 г, 108 ммоль, 18,8 мл) при 25°C. И затем соединение **I-9c** (7,40 г, 35,9 ммоль) добавляли при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часа. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (30,0 мл) при 25°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (13,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1) с получением соединения **I-9d** (9,60 г, выход 52%, чистота 96,7%) в виде светло-желтого масла. **Синтез N-(1-(5-ацетилтиофен-2-ил)этил)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетамида (I-9e)** К раствору соединения **I-9d** (9,50 г, 18,9 ммоль) в толуоле (66,5 мл) добавляли по каплям трибутил(1-этоксивинил)станнан (13,7 г, 37,8 ммоль, 12,8 мл) при 25°C и затем $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,09 г, 945 мкмоль) добавляли при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 ч. Насыщенный раствор фторида калия (50,0 мл) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. ТГФ (50,0 мл) и 1 М HCl (20,0 мл) добавляли в неочищенную реакционную смесь и перемешивали в течение 30 мин. и твердый Na_2CO_3 добавляли до pH~7. Реакционную смесь разбавляли водой (50,0 мл) экстрагировали с помощью ДХМ (50,0 мл x 3). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный

эфир/этилацетат = 3/1) с получением соединения **I-9e** (6,40 г, выход 71%, чистота 98,0%) в виде желтого масла. **Синтез N-(1-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)этил)-2-гидроксиацетамида (I-9)** К раствору соединения **I-9e** (6,30 г, 13,5 ммоль) в ДХМ (37,8 мл) и MeOH (94,5 мл) добавляли ТВАТВ (6,85 г, 14,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (20,0 мл) при 25 °С и затем экстрагировали с помощью EtOAc (40,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1) с получением соединения **I-9** (3,00 г, выход 61%, чистота 83,8%) в виде светло-желтого масла.

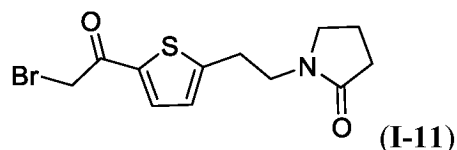
[233] **Синтез 1-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-она (I-10)**, согласно способу 4a (схема 4).



[234] **Синтез 4-хлор-N-(тиофен-2-илметил)бутанамида (I-10a)** согласно способу 4a (стадия 1): К раствору смеси тиофен-2-илметанамина (5,0 г, 44,1 ммоль) и Et₃N (19,8 мл, 141,0 ммоль) в ДХМ (130,0 мл) добавляли по каплям раствор 4-хлорбутаноилхлорида (6,57 мл, 58,3 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0 °С перед тем, как ее гасили холодной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение переносили на следующую стадию без дополнительной очистки с получением соединения **I-10a** (7,0 г, выход: 73%) в виде клейкой жидкости. **Синтез 1-(тиофен-2-илметил)пирролидин-2-она (I-10b)** согласно способу 4a (стадия 2): К раствору смеси соединения **I-10a** (3,0 г, 13,7 ммоль) в DMF (30,0 мл) добавляли NaH (826 мг, 20,6 ммоль (60% в минеральном масле)) при к. т. и смесь перемешивали в течение 3 ч. Далее реакционную смесь гасили холодной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя с помощью 12% EtOAc в гексане с получением соединения **I-10b** (1,8 г, выход: 72%) в виде клейкой жидкости. **Синтез 1-((5-ацетилтиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-она (I-10c)** согласно способу 2 (стадия 3): К раствору AlCl₃ (1,95 г, 14,91 ммоль) в ДХМ (50,0 мл) добавляли ацетилхлорид (0,80 мл, 11,93 ммоль) по каплям при 0 °С. Через 5 мин. соединение **I-10b** (1,8 г, 9,94 ммоль)

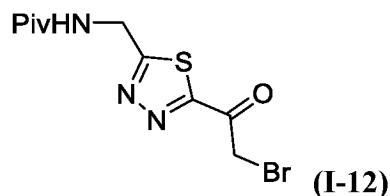
добавляли, перемешивание продолжали в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь затем гасили холодной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя с помощью 30% EtOAc в гексане с получением соединения **I-10c** (0,99 г, выход: 45%) в виде клейкой жидкости. **Синтез 1-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-она (I-10)** согласно способу 2 (стадия 4): К раствору смеси соединения **I-10c** (500 мг, 2,242 ммоль) в ТГФ (10 мл) и добавляли фенилтриметиламмония трибромид (576,0 мг, 1,569 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т., после чего ее фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью очистки комби-флеш-хроматографией с обращенной фазой (с ACN и 0,001% TFA в воде в качестве элюента) с получением соединения **I-10** (0,25 г, выход: 36%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[235] **Синтез 1-(2-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)этил)пирролидин-2-она (I-11)**, согласно способу 4а (схема 4).



[236] **Синтез N-((5-(2-бромацетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиваламида (I-12)**: Синтез 1-(2-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)этил)пирролидин-2-она (I-11) проводили в подобных экспериментальных условиях, чем промежуточное соединение **I-10**, начиная с 2-(тиофен-2-ил)этан-1-амин и вводя в реакцию с хлорбутаноилхлоридом с получением соединения **I-11** (0,45 г, выход: 26%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[237] **Синтез N-((5-(2-бромацетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиваламида (I-12)**, согласно способу 2 (схема 2):

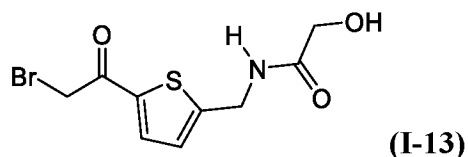


Синтез 2-бром-5-(бромметил)-1,3,4-тиадиазола (I-12a) К перемешиваемому раствору 2-бром-5-метил-1,3,4-тиадиазола (4,5 г, 25,1 ммоль) в CCl₄ (100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли N-бромсукцинимид (4,4 г, 25,1 ммоль), затем AIBN (0,4 г, 2,51 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч., после чего ее разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток

очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя с помощью 50% EtOAc в гексане с получением соединения **I-12a** (2,0 г, выход 31%) в виде белого твердого вещества. **Синтез (5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанамина (I-12b):** К перемешиваемому раствору 2-бром-5-(бромметил)-1,3,4-тиадиазола **I-12a** (2,0 г, 7,81 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 7 н. метанольный аммиак (40 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при к. т. в течение 16 ч., после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (60-120 меш), элюируя с помощью 30% EtOAc в гексане с получением соединения **I-12b** (1,5 г) в виде клейкого твердого вещества. **Синтез N-((5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиваламида (I-12c)** Перемешиваемый раствор (5-бромтиазол-2-ил)метанамина **I-12b** (1,6 г, 8,24 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли Et₃N (1,6 г, 16,2 ммоль), затем добавляли пивалоилхлорид (1,4 г, 12,3 ммоль), затем медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч при к. т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя с помощью 30% EtOAc в гексане с получением соединения **I-12c** (1,0 г, выход 45%) в виде клейкого твердого вещества. **Синтез N-((5-ацетил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиваламида (I-12d):** К перемешиваемому раствору N-((5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиваламида **I-12c** (1,0 г, 3,597 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,6 г, 4,676 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,4 г, 0,346 ммоль). Далее смесь медленно нагревали до 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. насыщенный раствор KF добавляли, перемешивание продолжали в течение 30 мин. при к. т. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли ТГФ и затем конц. HCl, и полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 30 мин. Далее pH смеси доводили до >7 путем медленного добавления твердого Na₂CO₃. Смесь затем разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя с помощью 30% EtOAc в гексане с получением соединения **I-12d** (0,7 г, выход 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества. **Синтез N-((5-(2-бромацетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиваламида (I-12)** К раствору N-((5-ацетил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиваламида **I-12d** (0,4 г, 1,659 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) тетрабутиламмония трибромид (0,8 г, 1,659 ммоль) добавляли, и

полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали посредством комби-флеш-хроматографии с обращенной фазой с получением соединения **I-12** (0,2 г, выход: 38%, чистота 70% посредством ЖХМС) в виде белого твердого вещества.

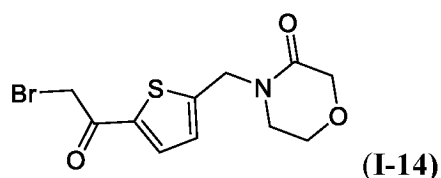
[238] **Синтез N-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамида (I-13)** согласно способу 2 (схема 2):



[239] **Синтез 2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)уксусной кислоты (I-13a)** К раствору гликолевой кислоты (110 г, 1,45 моль) в ТГФ (770 мл) добавляли ТЕА (293 г, 2,89 моль, 403 мл), DMAP (17,7 г, 145 ммоль) и TBDPSCl (477 г, 1,74 моль, 446 мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли водной HCl (1 M) до достижения pH = 1 и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл x 3). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением соединения **I-13a** (283 г, выход 57%, чистота 91,0%) в виде светло-красного масла. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70-7,68 (m, 4H), 7,45-7,43 (m, 6H), 4,28 (s, 2H), 1,13 (s, 9H). **Синтез 2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-N-(тиофен-2-илметил)ацетамида (I-13b)** К раствору **I-13a** (281 г, 894 ммоль) в DMF (644 мл) добавляли DIEA (420 г, 3,25 моль, 566 мл), EDCI (233 г, 1,22 моль) и HOBT (165 г, 1,22 моль) при 15°C и эту смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин. В эту смесь добавляли тиофен-2-илметанамин (92,0 г, 813 ммоль, 83,6 мл). Эту смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью H₂O (1,50 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/петролейный эфир = от 100/1 до 0/1; TLC: этилацетат/петролейный эфир = 5/1, соединением **I-13b** R_f = 0,60) с получением соединения **I-13b** (246 г, выход 70%, чистота 94,2%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР: ET45071-646-P1B (400 МГц, CDCl₃) δ 7,53-7,50 (m, 4H), 7,38-7,27 (m, 6H), 7,17-7,16 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,92-6,88 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 0,98 (s, 9H). **Синтез N-((5-бромтиофен-2-ил)метил)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетамида (I-13c)** Две реакции проводили параллельно в том же объеме. К раствору соединения **I-13b** (82,0 г, 200 ммоль) в DMF (574 мл) добавляли NBS (39,2 г, 220 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C

в течение 1 ч. Две реакционные смеси объединяли для обработки. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (3,40 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (1,50 л x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (500 мл x 8) и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **I-13c** (199 г, выход 85%, чистота 83,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ 7,61-7,59 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,18 (s, 2H), 1,08 (s, 9H). **Синтез N-((5-ацетилтиофен-2-ил)метил)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетамида (I-13d)** К раствору соединения **I-13c** (94,0 г, 192 ммоль) в толуоле (658 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (90,4 г, 250 ммоль, 84,5 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22,2 г, 19,2 ммоль). Смесь дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза и затем ее перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Эту же реакцию проводили параллельно с 105 г **I-13c**, и обе смеси объединяли для обработки. Насыщенный раствор KF (2,00 л) добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали в течение 30 мин. при 20°C . Органический слой отделяли и HCl (0,5 М, 2,0 л) добавляли в неочищенную реакционную смесь и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 1/1) с получением соединения **I-13d** (124 г, выход 63%, чистота 93,6%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ 7,62-7,58 (m, 5H), 7,48-7,38 (m, 6H), 7,30 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,72 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,09 (s, 9H). **Синтез N-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамида (I-13)** К раствору соединения **I-13d** (119 г, 263 ммоль) в ДХМ (714 мл) и MeOH (1,78 л) добавляли ТВАТВ (133 г, 276 ммоль) и смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и промывали с помощью H_2O (40,0 мл x 3). Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 0/1 до 1/0) с получением соединения **I-13** (46,0 г, выход 55%, чистота 91,3%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,49 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,86 (s, 2H).

[240] **4-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)морфолин-3-он (I-14)**, согласно способу 4 (схема 4):

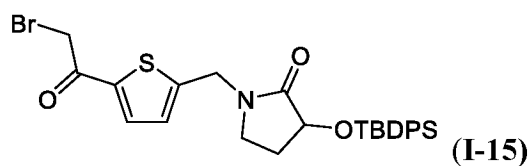


[241] **Синтез 2-(хлорметил)тиофена (I-14a)** К раствору 2-тиенилметанола (2,00 г, 17,5 ммоль, 1,65 мл) в ДХМ (14,0 мл) добавляли SOCl_2 (4,17 г, 35,0 ммоль, 2,54 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., после чего смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью NaHCO_3 (110 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80,0 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **I-14a** (1,50 г, выход 65%) в виде коричневого масла. **Синтез 4-(тиофен-2-илметил)морфолин-3-она (I-14b)** К раствору морфолин-3-она (2,29 г, 22,6 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли по каплям LiHMDS (1 М, 17,0 мл) при 0°C . После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. и затем соединение **I-14a** (1,50 г, 11,3 ммоль) в ТГФ (8,00 мл) добавляли по каплям при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 7 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 10,0 мл NH_4Cl при 0°C и затем разбавляли с помощью H_2O (10,0 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5,00 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5,00 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 100/1 до 0/1) с получением соединения **I-14b** (1,10 г, выход 42%, чистота 85,4%) в виде коричневого масла. $^1\text{H ЯМР}$ [400 МГц, CDCl_3]: 7,26 (t, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,20 (s, 2H) 3,86-3,83 (m, 2H) 3,36 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H). **Синтез 4-((5-бромтиофен-2-ил)метил)морфолин-3-она (I-14c)** К раствору соединения **I-14b** (1,10 г, 5,58 ммоль) в DMF (7,70 мл) добавляли NBS (993 мг, 5,58 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (10,0 мл) и промывали с помощью EtOAc (10,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением соединения **I-14c** (неочищенное) (2,00 г, чистота 88,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. $^1\text{H ЯМР}$ [400 МГц, CDCl_3]: 6,89 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,85 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,36 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,73 (s, 3H). **Синтез 4-((5-ацетилтиофен-2-ил)метил)морфолин-3-она (I-14d)** К раствору соединения **I-14c** (2,00 г, 7,24 ммоль) в толуоле (14,0 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (3,22 г, 8,91 ммоль, 3,01 мл)

и Pd(PPh₃)₄ (837 мг, 724 мкмоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Насыщенный раствор KF (20,0 мл) добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали в течение 30 мин. при 20°С. Органический слой отделяли и HCl (0,5 М, 20,0 мл) добавляли в неочищенную реакционную смесь и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (20,0 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/этилацетат= от 50/1 до 0/1) с получением соединения **I-14d** (1,00 г, выход 58%) в виде черного твердого вещества.

Синтез 4-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)морфолин-3-она (I-14) К раствору соединения **I-14d** (1,00 г, 4,18 ммоль) в ДХМ (2,00 мл) и IPA (5,00 мл) добавляли ТВАТВ (2,32 г, 4,81 ммоль). И смесь перемешивали при 60°С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (25,0 мл) и промывали с помощью EtOAc (25,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **I-14** (1,00 г, 3,14 ммоль, выход 75%) в виде коричневого масла.

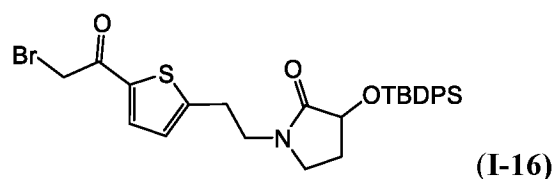
[242] **Синтез 1-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)-3-гидроксипирролидин-2-она (I-15)**, согласно способу 4 (схема 4):



[243] **Синтез 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-(тиофен-2-илметил) пирролидин-2-она (I-15a)** К раствору 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-она (25,0 г, 73,6 ммоль) в ТГФ (170 мл) добавляли по каплям LiHMDS (1 М, 110 мл) при 0°С. После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. и затем 2-(хлорметил)тиофен (19,5 г, 147 ммоль) добавляли по каплям при 0°С. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 7 ч. ЖХМС показала полное израсходование 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-она и было обнаружено 27% необходимого соединения. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (100 мл) при 25°С и затем экстрагировали с помощью EtOAc 300 мл (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением соединения **I-15a** (9,00 г, выход 28,0%) в виде желтого масла. **Синтез 1-((5-бромтиофен-2-ил)метил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-она (I-15b)** К раствору соединения **I-15a** (9,00 г, 20,7 ммоль) в DMF (50,0 мл) добавляли NBS (4,04 г, 22,7 ммоль). Смесь

перемешивали при 20°C в течение 2 ч., после чего ее гасили добавлением H₂O (100 мл) при 25°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc 150 мл (50,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением соединения **I-15b** (6,70 г, выход 63%) в виде коричневого масла. **Синтез 1-((5-ацетилтиофен-2-ил)метил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-она (I-15c)** К раствору соединения **I-15b** (6,70 г, 13,0 ммоль) в Tol (42,0 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (6,58 г, 18,2 ммоль, 6,15 мл) и Pd(PPh₃)₄ (1,50 г, 1,30 ммоль). Смесь дегазировали и продували с помощью N₂ три раза и затем смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Насыщенный раствор фторида калия добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 30 мин. при 15°C. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. HCl (0,5 M, 90,0 мл) добавляли в неочищенное вещество и смесь перемешивали в течение 30 мин. и твердый Na₂CO₃ (~5 г) добавляли до pH = ~7. Реакционную смесь разбавляли водой (50,0 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (50,0 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением соединения **I-15c** (5,50 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. **Синтез 1-((5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)метил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-она (I-15)** К раствору соединения **I-15c** (0,50 г, 1,05 ммоль) в ДХМ (3,00 мл) и IPA (7,50 мл) добавляли трибромид триметилфениламмония (413 мг, 1,10 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили H₂O 10,0 мл при 25°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc 15,0 мл (5,00 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **I-15** (0,90 г, выход 46%, чистота 30%) в виде белого твердого вещества.

[244] **Синтез 1-(2-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)этил)-3-гидроксипирролидин-2-она (I-16)**, согласно способу 4 (схема 4):



[245] **Синтез 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пирролидин-2-она (I-16a)** К раствору 3-((трет-

бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-она (10,8 г, 31,8 ммоль) в ТГФ (70,0 мл) добавляли по каплям LiHMDS (1 М, 47,7 мл) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. и затем 2-(2-тиенил)этил 4-метилбензолсульфонат (10,8 г, 38,2 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 7 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (100 мл) при 25°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc 150 мл (50,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением соединения **I-16a** (7,00 г, выход 49%) в виде белого твердого вещества.

Синтез

(S)-1-(2-(5-бромтиофен-2-ил)этил)-3-((трет-

бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-она (I-16b) К раствору соединения **I-16a** (7,00 г, 15,6 ммоль) в DMF (56,0 мл) добавляли NBS (3,05 г, 17,1 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (50,0 мл) при 25°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (20,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением соединения **I-16b** (4,60 г, выход 56%) в виде бесцветного масла.

Синтез 1-(2-(5-ацетилтиофен-2-ил)этил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-

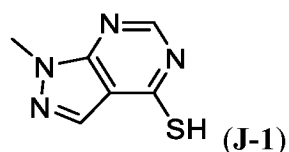
она (I-16c) К раствору соединения **I-16b** (4,60 г, 8,70 ммоль) в тол. (32,0 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (4,40 г, 12,1 ммоль, 4,11 мл) и Pd(PPh₃)₄ (1,01 г, 870 мкмоль). Смесь дегазировали и продували с помощью N₂ три раза и затем смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Насыщенный раствор фторида калия добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 30 мин. при 15°C. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. HCl (0,5 М, 90,0 мл) добавляли в неочищенную реакционную смесь и перемешивали в течение 30 мин. и твердый Na₂CO₃ (~15,0 г) добавляли до pH = ~7. Реакционную смесь разбавляли водой (50,0 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (10,0 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением соединения **I-16c** (3,49 г, выход 82%) в виде желтого масла.

Синтез 1-(2-(5-(2-бромацетил)тиофен-2-ил)этил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-2-она (I-16) К раствору соединения **I-16c** (1,00 г, 2,03 ммоль) в MeOH (5,00 мл) и ДХМ (1,50

мл) добавляли ТВАТВ (1,03 г, 2,14 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (10,0 мл) при 25°С и затем экстрагировали с помощью EtOAc (5,00 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5,00 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением соединения **I-16** (0,80 г, выход 69%) в виде желтого масла.

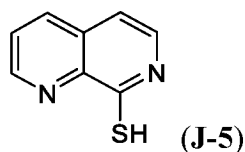
[246] **Получение промежуточных соединений формулы Y¹-SH, где R²=H:**

[247] **Синтез 1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиола (J-1)**



[248] **Синтез 1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (J-1-1)** Раствор смеси этил-5-амино-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (10 г, 59,1 ммоль) в формамиде (40 мл) перемешивали при 180°С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., после чего осадок образовывался. Полученный осадок фильтровали в вакууме, промывали с помощью гексана и сушили в вакууме с получением **J-1-1** (7,2 г, выход: 79%) в виде грязно-белого твердого вещества. **Синтез 1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиола (J-1)** К раствору соединения **J-1-1** (3,4 г, 22,6 ммоль) в толуоле (50,0 мл) добавляли реагент Лавессона (5,4 г, 13,5 ммоль) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 120°С. Далее смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя с помощью 10% EtOAc в гексане с получением **J-1** (3,0 г, выход: 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества.


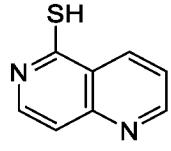
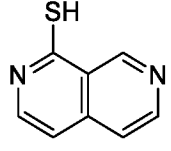
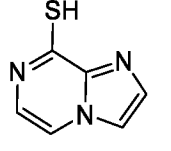
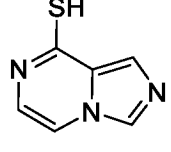
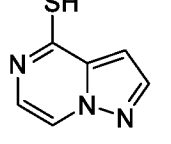
[249] **Синтез 1,7-нафтиридин-8-тиола (J-5)**



Синтез 1,7-нафтиридин-8-тиола (J-5) К раствору 8-хлор-1,7-нафтиридина (500 мг, 3,04 ммоль) в DMF (3,00 мл) добавляли NaSH (681 мг, 12,2 ммоль). Смесь перемешивали при 80°С в течение 2 часов. Реакционную смесь использовали в следующей стадии непосредственно без обработки.

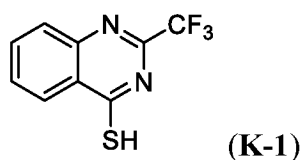
[250] Следующие соединения получены с применением экспериментальных условий, описанных выше, из коммерчески доступных или известных в области техники гидроксизамещенных гетероариллов формулы Y¹-OH посредством тионирования с использованием реагента P₂S₅ или реагента Лавессона или альтернативно из хлоро-замещенных

гетероариллов формулы Y^1-Cl посредством тиольного замещения с использованием $NaSH$ или Na_2S . Альтернативно некоторые из следующих соединений могут быть получены коммерчески:

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|---|-------------------------------|
| J-2 |  | хиназолин-4-тиол |
| J-3 |  | 1,6-нафтиридин-5-тиол |
| J-4 |  | 2,7-нафтиридин-1-тиол |
| J-6 |  | имидазо[1,2-а]пирозин-8-тиол |
| J-7 |  | имидазо[1,5-а]пирозин-8-тиол |
| J-8 |  | пиразоло[1,5-а]пирозин-4-тиол |

[251] **Получение промежуточных соединений формулы Y^1-SH , где $R^2=$ галогеналкил, CF_3 или CHF_2 :**

[252] **Синтез 2-(трифторметил)хиназолин-4-тиола (К-1)**



[253] **Синтез 2-(трифторметил)хиназолин-4-ола (К-1-1)** К перемешиваемому раствору 2-аминобензамида (1,0 г, 7,344 ммоль) в сухом ДХМ добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (1,7 г, 8,022 ммоль), пиридин (1,0 мл) и DMAP (0,018 мг, 0,147 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживали посредством израсходования ТСХ исходного материала. После израсходования исходного материала реакционную смесь разбавляли водой и

экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с использованием силикагеля (100: 200 меш, растворители: 10% EtOAc в гексане) с получением **К-1-1** (1,0 г, выход 63%). **Синтез 2-(трифторметил)хиназолин-4-тиола (К-1)** К перемешиваемому раствору 2-(трифторметил)хиназолин-4(1H)-она (**К-1-1**) (0,5 г, 7,344 ммоль) в сухом толуоле добавляли реагент Лавессона (1,01 г, 7,344 ммоль) в атмосфере сухого аргона. Реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. до тех пор, пока не может быть обнаружено исходного материала посредством ТСХ. Далее раствор 3 н. NaOH добавляли в смесь. После нейтрализации с помощью 1 н. HCl образованное твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением **К-1** (0,28 г, выход 52%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[254] **Синтез 3-(трифторметил)изохинолин-1-тиола (К-22)**

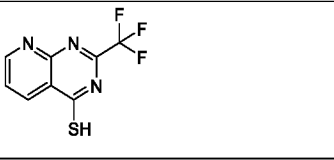
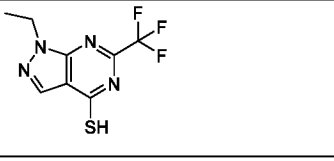
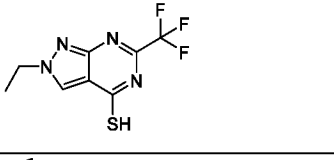
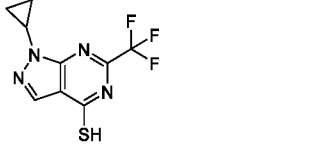
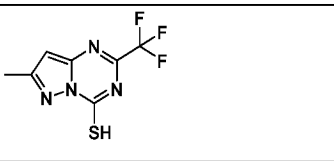
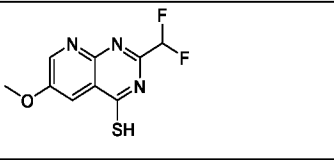
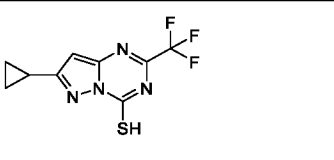
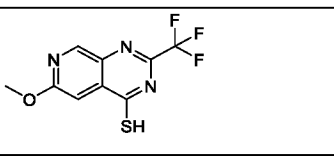
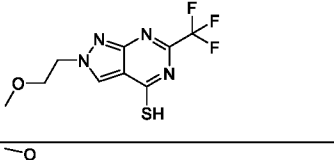
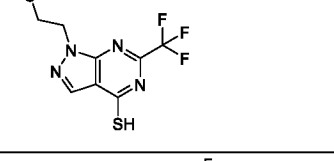
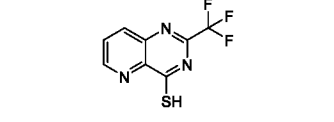


[255] **Синтез 3-(трифторметил)-1H-изохромен-1-она (К-22-1)** К перемешиваемому раствору 2-(карбоксиметил)бензойной кислоты (2,0 г, 11,10 ммоль) добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (2,1 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **К-22-1** (2,5 г, неочищенное), которое переносили на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки. **Синтез 3-(трифторметил)изохинолин-1(2H)-она (К-22-2):** 3-(трифторметил)-1H-изохромен-1-он **К-22-1** (2,5 г (неочищенный), 11,62 ммоль) добавляли в NH_4OH (37,0 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **К-22-2** (160 мг, выход: 7%) в виде белого твердого вещества. **Синтез 3-(трифторметил)изохинолин-1-тиола (К-22):** К перемешиваемому раствору 3-(трифторметил)изохинолин-1(2H)-она **К-22-2** (160 мг, 0,751 ммоль) в сухом толуоле (6,0 мл) добавляли реагент Лавессона (303 г, 0,751 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч., затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали очисткой комби-флеш-хроматографией с обращенной фазой (элюент: ACN и 0,001% TFA в воде) с получением соединения **К-22** (50 мг, выход 29%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[256] Следующие промежуточные соединения (**К-2**)-(**К-21**) получали с применением

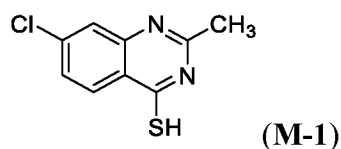
экспериментальных условий, описанных выше, из реакции замещенного аминокарбоксимидарила и гетероарила, и ангидрида трифторуксусной кислоты или реагентов на основе CHF_2 . Альтернативно, их получали из известных в данной области техники или коммерческих гидроксизамещенных гетероариллов формулы $\text{Y}^1\text{-OH}$ посредством тионирования с использованием реагента P_2S_5 или реагента Лавессона. Альтернативно некоторые из следующих соединений могут быть получены коммерчески:

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|-----------|---|
| К-2 | | 2-(дифторметил)хиназолин-4-тиол |
| К-3 | | 6-метокси-2-(трифторметил)хиназолин-4-тиол |
| К-4 | | 6-морфолино-2-(трифторметил)хиназолин-4-тиол |
| К-5 | | 2-метил-6-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-6 | | 6-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-7 | | 1-метил-6-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-8 | | 6-(дифторметил)-2-метил-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-9 | | 2-циклопропил-6-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-10 | | 2-(дифторметил)-6-метоксихиназолин-4-тиол |

| | | |
|------|---|---|
| К-11 |  | 2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-тиол |
| К-12 |  | 1-этил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-13 |  | 2-этил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-14 |  | 1-циклопропил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-15 |  | 7-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-тиол |
| К-16 |  | 2-(дифторметил)-6-метоксипиридо[2,3-d]пиримидин-4-тиол |
| К-17 |  | 7-циклопропил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-тиол |
| К-18 |  | 6-метокси-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-19 |  | 2-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-20 |  | 1-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| К-21 |  | 2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-тиол |

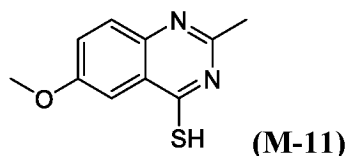
[257] **Получение промежуточных соединений формулы Y¹-SH, где R²= алкил и т. п.:**

[258] **Синтез 7-хлор-2-метилхиназолин-4-тиола (M-1)**



[259] **Синтез 7-хлор-2-метилхиназолин-4-ола (M-1-1)** К раствору 2-амино-4-хлорбензамида (1,5 г, 8,823 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли DIPEA (1,61 мл, 9,264 ммоль), затем ацетилхлорид (0,63 мл, 8,823 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C. Реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 16 ч., после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью воды (2 x 50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный 7-хлор-2-метилхиназолин-4-ол (**M-1-1**) переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. **Синтез 7-хлор-2-метилхиназолин-4-тиола (M-1)** К раствору соединения **M-1-1** (400 мг, 2,061 ммоль) в толуоле (6,0 мл) добавляли P₂S₅ (457,7 мг, 2,061 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 120°C, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и промывали с помощью воды (2 x 50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток соединения промывали с помощью гексана и сушили в вакууме с получением 7-хлор-2-метилхиназолин-4-тиола (**M-1**) (190 мг, неочищенный).

[260] **Синтез 6-метокси-2-метилхиназолин-4-тиола (M-11)**

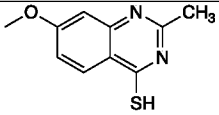
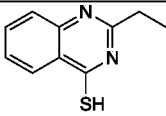
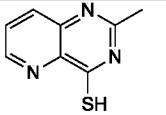
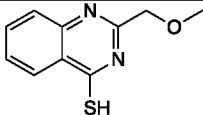
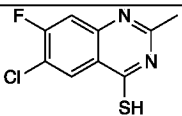
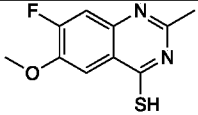
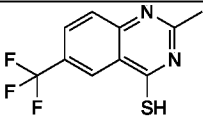
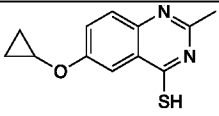
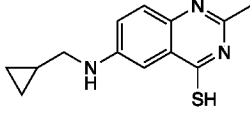
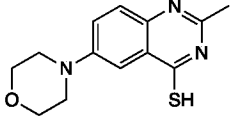
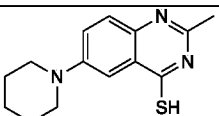
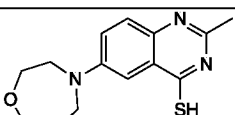
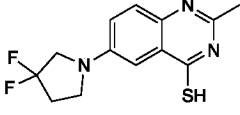
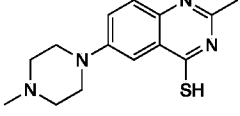


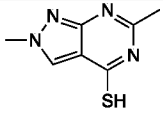
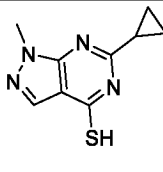
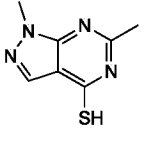
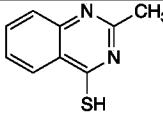
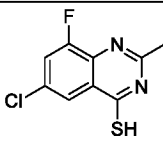
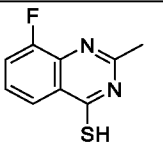

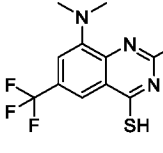
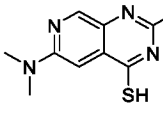
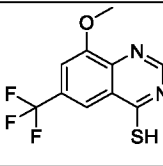
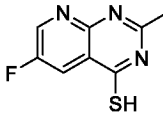
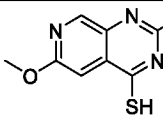
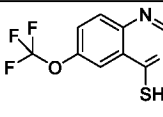
[261] **Синтез 6-метокси-2-метилхиназолин-4-ола (M-11-1)** В EtOH (500 мл) добавляли NaN (42,1 г, 1,05 моль, чистота 60%) порциями при 0°C и затем 2-амино-5-метоксибензамид (25,0 г, 150 ммоль) добавляли, затем EtOAc (53,0 г, 601 ммоль, 58,91 мл). Полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили 1 М HCl (500 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали. Собранный осадок на фильтре растворяли в EtOAc/MeOH (об./об. = 1/1, 200 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения **M-11-1** (34,0 г, неочищенное) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,2 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,8 Гц), 7,36 (dd, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 2,32 (s, 3H). **Синтез 6-метокси-2-метилхиназолин-4-тиола (M-11)** К раствору соединения **M-11-1** (20,0 г, 105 ммоль) в толуоле (140 мл) добавляли реагент Лавессона (46,8 г, 115 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Были проведены два дополнительных прогона этой реакции в масштабе 18,0 г и в масштабе 7,20 г **M-11-1**, и неочищенные смеси всех трех

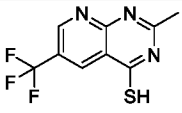
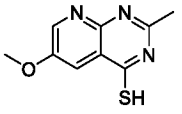
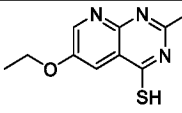
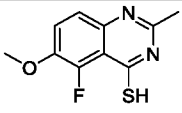
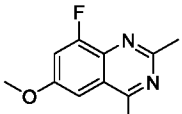
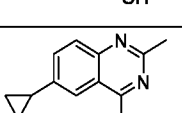
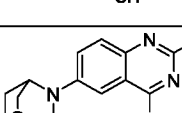
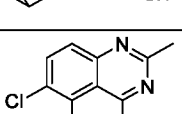
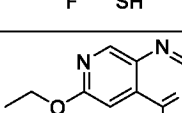
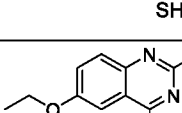
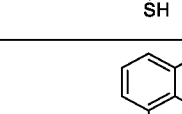
прогонов были объединены для обработки. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с удалением растворителя. Остаток растирали с EtOAc/MeOH (об./об. = 10/1, 10 об., 3 раза) при 25°C в течение 6 ч. с получением соединения **M-11** (25,5 г, выход 72%, чистота 85,3%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,9 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

[262] Следующие промежуточные соединения **M-2-M-48** получали с применением экспериментальных условий, описанных выше, из реакции замещенного аминокарбоксамидарила и гетероарила, и ангидрида трифторуксусной кислоты или реагентов на основе CHF₂. Альтернативно, их получали из известных в данной области техники или коммерческих гидроксизамещенных гетероариллов формулы **Y¹-OH** посредством тионирования с использованием реагента P₂S₅ или реагента Лавессона. Альтернативно некоторые из следующих соединений могут быть получены коммерчески:

| № соединения М | Структура | Название |
|----------------|-----------|--------------------------------------|
| M-2 | | 2,7-диметилхиназолин-4-тиол |
| M-3 | | 2-изопропилхиназолин-4-тиол |
| M-4 | | 2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-5 | | 2-циклобутилхиназолин-4-тиол |
| M-6 | | 2-циклопропилхиназолин-4-тиол |
| M-7 | | 6-фтор-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-8 | | 2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-тиол |
| M-9 | | 7-фтор-2-метилхиназолин-4-тиол |

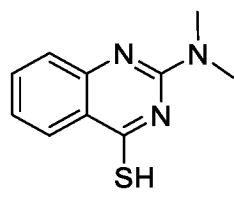
| | | |
|-------------|---|---|
| M-10 |  | 7-метокси-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-12 |  | 2-этилхиназолин-4-тиол |
| M-13 |  | 2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-тиол |
| M-14 |  | 2-(метоксиметил)хиназолин-4-тиол |
| M-15 |  | 6-хлор-7-фтор-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-16 |  | 7-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-17 |  | 2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-тиол |
| M-18 |  | 6-циклопропороху-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-19 |  | 6-((циклопропилметил)амино)-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-20 |  | 2-метил-6-морфолинохиназолин-4-тиол |
| M-21 |  | 2-метил-6-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-тиол |
| M-22 |  | 2-метил-6-(1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-4-тиол |
| M-23 |  | 6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-24 |  | 2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-тиол |

| | | |
|------|---|---|
| M-25 |  | 2,6-диметил-2H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-4-тиол |
| M-26 |  | 6-циклопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-4-тиол |
| M-27 |  | 1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-4-тиол |
| M-28 |  | 2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-29 |  | 6-хлор-8-фтор-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-30 |  | 8-фтор-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-31 |  | 2-метил-8-(метиламино)-6-(трифторметил)хиназолин-4-тиол |
| M-32 |  | 8-(диметиламино)-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-тиол |
| M-33 |  | 6-(диметиламино)-2-метилпиридо[3,4-d]пириимидин-4-тиол |
| M-34 |  | 8-метокси-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-тиол |
| M-35 |  | 6-фтор-2-метилпиридо[2,3-d]пириимидин-4-тиол |
| M-36 |  | 6-метокси-2-метилпиридо[3,4-d]пириимидин-4-тиол |
| M-37 |  | 2-метил-6-(трифторметокси)хиназолин-4-тиол |

| | | |
|-------------|---|--|
| M-38 |  | 2-метил-6-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-тиол |
| M-39 |  | 6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-тиол |
| M-40 |  | 6-этоксид-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-тиол |
| M-41 |  | 5-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-42 |  | 8-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-43 |  | 6-циклопропил-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-44 |  | 6-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-45 |  | 6-хлор-5-фтор-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-46 |  | 6-этоксид-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-тиол |
| M-47 |  | 6-этоксид-2-метилхиназолин-4-тиол |
| M-48 |  | 5-метокси-2-метилхиназолин-4-тиол |

[263] Получение промежуточных соединений формулы Y¹-SH, где R² = NR₂:

[264] Синтез 2-(диметиламино)хиназолин-4-тиола (N-1)

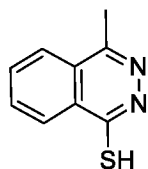


[265] Синтез 2-(диметиламино)хиназолин-4-ола (N-1-1) К раствору смеси 2-йодбензойной кислоты (1,0 г, 4,00 ммоль) и соединения-2 (743 мг, 6,0 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (2,2 г, 16,1 ммоль) и хлоргидрат меди (13 мг, 0,08 ммоль) при к. т.

Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. воду (100 мл) добавляли, и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением соединения **N-1-1** (700 мг, выход: 91%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. **Синтез 2-(диметиламино)хиназолин-4-тиола (N-1)** К перемешиваемому раствору соединения **N-1-1** (300 мг, 1,67 ммоль) в сухом толуоле (4,0 мл) добавляли реагент Лавессона (677 г, 1,675 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч., затем концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с получением соединения **N-1** (150 мг, выход: 46%) в виде желтого твердого вещества.

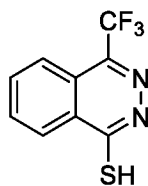
[266] **Получение промежуточных соединений формулы Y¹-SH, где G¹ = N:**

[267] **Синтез 4-метилфталазин-1-тиола (O-1)**



[268] К раствору смеси 4-метилфталазин-1(2H)-она (300 мг, 1,875 ммоль) в толуоле (5,0 мл) добавляли реагент Лавессона (757,5 мг, 1,875 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 110°C, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток (**O-1**) переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

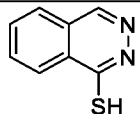
[269] **Синтез 4-(трифторметил)фталазин-1-тиола (O-2)**



[270] **Синтез 3-гидрокси-3-(трифторметил)изобензофуран-1(3H)-она (O-2-1):** К перемешиваемому раствору изобензофуран-1,3-диона (0,5 г, 3,378 ммоль) в ТГФ добавляли йодид меди (0,062 г, 0,337 ммоль), PPh₃ (0,086 г, 0,338 ммоль) и безводный KF (0,38 г, 6,551 ммоль) в атмосфере аргона. TMSCF₃ (0,5 г, 3,378 ммоль) добавляли в реакционную смесь и перемешивание продолжали в течение 6 ч. при 50°C. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с получением **O-2-1** (0,25 г, выход 35%) в виде грязно-белого твердого вещества. **Синтез этил-2-(2,2,2-**

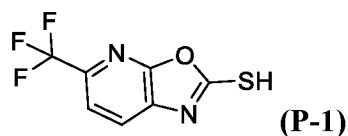
трифторацетил)бензоата (O-2-2): К перемешиваемому раствору 3-гидрокси-3-(трифторметил)изобензофуран-1(3H)-она (**O-2-1**) (0,2 г, 0,917 ммоль) в NMP добавляли бромэтан (0,1 г, 0,929 ммоль) и K_2CO_3 (0,15 г, 1,086 ммоль) при $0^\circ C$, и полученную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 6 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с получением **O-2-2** (0,18 г, 48% чистота посредством ЖХМС) в виде белого твердого вещества. **Синтез 4-(трифторметил)фталазин-1(2H)-она (O-2-3):** К перемешиваемому раствору этил-2-(2,2,2-трифторацетил)бензоата (**O-2-2**) (0,2 г, 0,81 ммоль) в EtOH (2,0 мл) добавляли гидрат гидразина (0,052 г, 1,60 ммоль) при $0^\circ C$, медленно нагревали до $90^\circ C$ в течение 16 ч. Реакцию отслеживали посредством ТСХ. После израсходования исходного материала смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с получением **O-2-3** (0,18 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества. **Синтез 4-(трифторметил)фталазин-1-тиола (O-2)** К перемешиваемому раствору 4-(трифторметил)фталазин-1(2H)-она (**O-2-3**) (0,2 г, 0,934 ммоль, 1,0 экв.) в сухом толуоле добавляли реагент Лавессона (0,37 г, 0,936 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере сухого аргона. Реакционную смесь затем нагревали в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч. при $110^\circ C$. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения (**O-2**) (0,07 г, чистота 10% посредством ЖХМС) в виде желтого твердого вещества.

[271] Следующее промежуточное соединение **O-3** получали с применением экспериментальных условий, описанных выше, из коммерческого гидрокси-замещенного гетероарила формулы Y^1-OH посредством тионирования с использованием реагента P_2S_5 или реагента Лавессона:

| <i>№ соединения</i> | <i>Структура</i> | <i>Название</i> |
|---------------------|---|---------------------|
| O-3 |  | фталазин-1(2H)-тион |

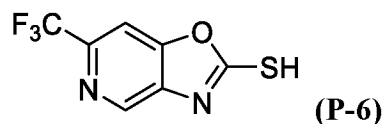
[272] **Получение промежуточных соединений формулы Y^1-SH с [5,6] бициклическим гетероариллом, где $G^2 = O$ или $N-R^4$:**

[273] **Синтез 5-(трифторметил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-тиола (P-1)**



[274] **Синтез 3-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ола (P-1-1)** К перемешиваемому раствору 3-нитро-6-(трифторметил)пиридин-2-ола (200 мг, 0,961 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 15% Pd-C (30 мг). Затем газообразный H₂ вводили в течение 3 ч. при 60 фунтах/кв. дюйм, после чего смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита в вакууме. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения **P-1-1** (142 мг, выход 75%). **Синтез 5-(трифторметил)оксазол[5,4-b]пиридин-2-тиола (P-1)** К раствору 3-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ола **P-1-1** (1,8 г, 0,010 моль) в EtOH (18 мл) добавляли KOH (1,13 г, 0,0202 моль), затем CS₂ (1,13 мл, 0,0202 моль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении и очищали посредством C18-обращенно-фазной комби-флеш-хроматографии (элюент: 0,1% муравьиной кислоты в ACN) с получением указанного в заголовке соединения **P-1** (1,8 г, выход 81%) в виде грязно-белого твердого вещества.

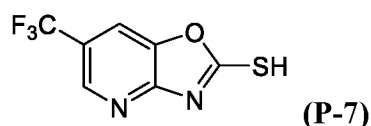
[275] **Синтез 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-c]пиридин-2-тиола (P-6)**



[276] **Синтез 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (P-6-1)** К раствору 2-(трифторметил)пиридин-4-ола (7,50 г, 45,9 ммоль) в H₂SO₄ (40,0 мл) добавляли дымящуюся азотную кислоту (68,6 г, 980 ммоль) и H₂SO₄ (82,8 г, 844 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (300 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением **5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (P-6-1)** (3,62 г, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. **Синтез 5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (P-6-2)** К раствору Pd/C (2,00 г, 64,8 ммоль, чистота 10%) в MeOH (100 мл) добавляли соединение **P-6-1** (13,5 г, 64,8 ммоль) в атмосфере Ar. Суспензию дегазировали в вакууме и продували с помощью H₂ несколько раз, после чего смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 5 ч. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (100 мл x 3). Объединенные фильтраты концентрировали досуха. Остаток

очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением **5-амино-2-(трифторметил)-пиридин-4-ола (P-6-2)** (9,10 г, выход 67%) в виде коричневого твердого вещества. **Синтез 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиола (P-6)** К раствору соединения **P-6-2** (1,00 г, 5,61 ммоль) в Py (10,0 мл) добавляли по каплям калия этилксантат (1,08 г, 6,74 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в 1 н. HCl до pH = 4~5, и затем экстрагировали с помощью EtOAc (30,0 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (30,0 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1, петролейный эфир/этилацетат = 2/1, $R_f = 0,2$) с получением **6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиола (P-6)** (400 мг, выход 32%) в виде коричневого твердого вещества.

[277] **Синтез 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-б]пиридин-2-тиола (P-7)**



[278] **Синтез 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (P-7-1)** К раствору 3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (8,00 г, 33,2 ммоль) в диоксане (40,0 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (9,27 г, 36,5 ммоль), KOAc (9,77 г, 99,6 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (729 мг, 996 мкмоль). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20,0 мл) при 25°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (20,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением **3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин P-7-1** (9,00 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества. **Синтез 2-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ола (P-7-2)** К раствору соединения **P-7-1** (9,00 г, 31,2 ммоль) в ТГФ (90,0 мл) добавляли H_2O_2 (43,4 г, 383 ммоль, 36,8 мл, чистота 30%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением водн. насыщ. NH_4Cl (80,0 мл) при 5°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (40,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (40,0 мл) и затем

экстрагировали с помощью 1 М НСl (40 мл). Водную фазу доводили до рН = 8 с NaHCO₃ и затем экстрагировали с помощью EtOAc (40,0 мл x 3) с получением **2-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ола (P-7-2)** (5,00 г, выход 79%, чистота 87,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. **Синтез 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-тиола (P-7)** К раствору соединения **P-7-2** (3,00 г, 16,8 ммоль) в EtOH (30,0 мл) добавляли CS₂ (3,85 г, 50,5 ммоль, 3,05 мл) и KOH (2,84 г, 50,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили добавлением 2 М НСl (30,0 мл) при 25°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (30,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью 2 М НСl (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **6-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-тиола (P-7)** (2,47 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества.

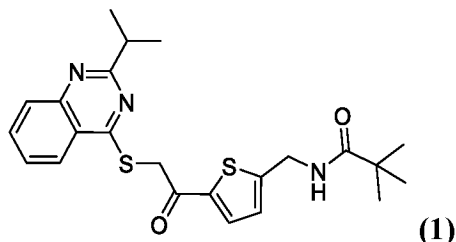
[279] Следующие промежуточные тиолы (**P-2**)-(P-15) получали с применением экспериментальных условий, описанных выше для **K-1**, из реакции замещенного бициклического оксазол-2-гидроксила и реагента Лавессона. Альтернативно некоторые из следующих соединений могут быть получены коммерчески:

| № соединения | Структура | Название |
|--------------|-----------|---|
| P-2 | | 6-(трифторметил)оксазоло[5,4-с]пиридин-2-тиол |
| P-3 | | 5-(трифторметил)оксазоло[4,5-в]пиридин-2-тиол |
| P-4 | | 5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиол |
| P-5 | | 4-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиол |
| P-8 | | 5-метилоксазоло[4,5-в]пиридин-2-тиол |
| P-9 | | 6-хлор-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-тиол |

| | | |
|-------------|--|---|
| P-10 | | 5-метоксибензо[d]оксазол-2-тиол |
| P-11 | | 4-метоксибензо[d]оксазол-2-тиол |
| P-12 | | 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-тиол |
| P-13 | | 5-метилбензо[d]оксазол-2-тиол |
| P-14 | | 5-метокси-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-тиол |
| P-15 | | 5-хлорбензо[d]оксазол-2-тиол |

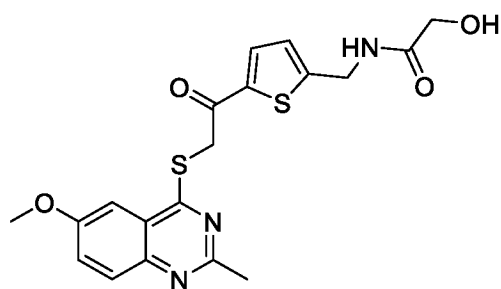
Получение иллюстративных соединений

[280] **Пример 1:** N-((5-(2-((2-изопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)пиваламид



[281] Согласно способу 2 (схема 2), стадия 4: К раствору смеси промежуточного соединения **M-3** (100 мг, 0,49 ммоль, 1 экв.) в DMF (3,0 мл) и добавляли NaOMe (29,12 мг, 0,539 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и добавляли соединение **I-4** (171 мг, 0,539 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. После завершения реакции холодную воду добавляли в реакционную смесь, экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл), весь органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством комби-флеш-хроматографии с получением **примера 1** (70 мг, выход 30%).

[282] **Пример 60:** 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид



[283] К раствору **M-11** (10,0 г, 48,5 ммоль) в DMF (108 мл) добавляли NaOMe (2,62 г, 48,5 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем соединение **I-13** добавляли в смесь (15,6 г, 53,3 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Были проведены три дополнительных прогона этой реакции в масштабе 5,0 г, масштабе 10 г и масштабе 10 г **M-11**, и неочищенные смеси всех четырех прогонов были объединены для обработки. Объединенную реакционную смесь выливали в H₂O (651 мл) и фильтровали для сбора твердого вещества. Твердое вещество растирали с МТВЕ (10 об. х 2) при 25°C в течение 2 ч. с получением **примера 60** (16,25 г, выход 31,7%, чистота 98,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,55 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 4,00 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 9,20 Гц, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,28 (d, J = 4,00 Гц, 1H), 5,55-5,58 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,40 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (d, J = 6,00 Гц, 2H), 2,41 (s, 4H). ЖХМС: [M+H]⁺ 418,1, М.Р. (ДСК): 185,65°C.

[284] Следующие примеры подготавливали с применением подобных экспериментальных условий, описанных выше для синтеза примера 1 (общий способ 2, схема 2, стадия 4), полученного из реакции промежуточного соединения формулы **Y¹-SH** **M**, **N**, **O** или **P** с соединением **I-4**:

| Пр. | Соед. Y ¹ -SH | Название |
|-----|--------------------------|--|
| 2 | M-6 | N-((5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 3 | M-4 | N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 4 | M-14 | N-((5-(2-((2-(метоксиметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 5 | M-27 | N-((5-(2-((1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 6 | M-26 | N-((5-(2-((6-циклопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |

| | | |
|-----|-------------|--|
| 7 | M-8 | N-((5-(2-((2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 8 | M-1 | N-((5-(2-((7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 9 | M-7 | N-((5-(2-((6-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 10 | M-9 | N-((5-(2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 11 | M-2 | N-((5-(2-((2,7-диметилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 12 | M-10 | N-((5-(2-((7-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 13 | M-12 | N-((5-(2-((2-этилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 14 | M-5 | N-((5-(2-((2-циклобутилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 15 | M-30 | N-((5-(2-((8-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 16 | N-1 | N-((5-(2-((2-(диметиламино)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 17 | M-11 | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 18 | M-13 | N-((5-(2-((2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 23 | P-8 | N-((5-(2-((5-метилоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 194 | O-1 | N-((5-(2-((4-метилфталазин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 195 | O-2 | N-((5-(2-((4-(трифторметил)фталазин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид) |

[285] Следующие примеры подготавливали с применением подобных экспериментальных условий, описанных выше для синтеза примера 1 (способ 2, **схема 2**, стадия 4), полученного из реакции промежуточного соединения формулы **Y¹-SH К** с соединением **I-4**:

| Пр. | Соед. Y ¹ -SH | Название |
|-----|-----------------------------|---|
| 19 | К-2 | N-((5-(2-((2-(дифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 20 | К-7 | N-((5-(2-((1-метил-6-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 21 | К-6 | N-((5-(2-((6-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 22 | К-5 | N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 38 | К-1 | N-((5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 191 | К-22 | N-((5-(2-((3-(трифторметил)изохинолин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |

[286] Следующие примеры подготавливали с применением экспериментальных условий, описанных выше для синтеза соединения (1) (согласно способу 4, схема 4, стадия 4), полученного из реакции промежуточного соединения формулы Y¹-SH **Ж**, **М** или **К** с промежуточным соединением **И-n**, где применимо:

| Пр. | Соед. Y ¹ -SH | Соед. И | Название |
|-----|-----------------------------|------------|--|
| 24 | Ж-1 | И-6 | 3-метил-1-((5-(2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 25 | Ж-1 | И-10 | 1-((5-(2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 26 | К-1 | И-11 | 1-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)пирролидин-2-он |
| 115 | М-11 | И-16 | 3-гидрокси-1-(2-(5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)пирролидин-2-он |
| 137 | М-11 | И-14 | 4-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)морфолин-3-он |
| 138 | К-11 | И-14 | 4-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)морфолин-3-он |
| 157 | К-11 | И-10 | 1-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |

| | | | |
|------------|-------------|-------------|--|
| 161 | М-39 | І-14 | 4-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)морфолин-3-он |
|------------|-------------|-------------|--|

[287] Следующие примеры подготавливали с применением экспериментальных условий, описанных выше для синтеза соединения (1) (согласно способу 2, **схема 2**, стадия 4), полученного из реакции промежуточного соединения формулы **Y¹-SH J, M или K** с промежуточным соединением **I-n**, где применимо:

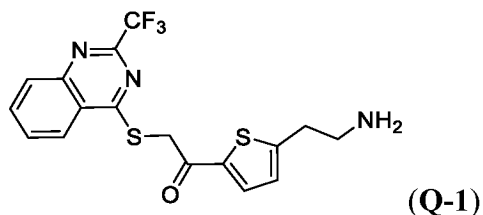
| Пр. | Соед. Y¹-SH | Соед. I | Название |
|------------|-------------------------------|----------------|--|
| 27 | J-1 | І-8 | N-((2-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиазол-5-ил)метил)пиваламид |
| 28 | J-1 | І-7 | N-((3-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 128 | М-11 | І-9 | (S)-2-гидрокси-N-(1-(5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид |
| 129 | P-6 | І-9 | (S)-2-гидрокси-N-(1-(5-(2-((6-(трифторметил)оксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид |
| 130 | K-7 | І-9 | (S)-2-гидрокси-N-(1-(5-(2-((1-метил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид |
| 115 | М-11 | І-16 | 3-гидрокси-1-(2-(5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)пирролидин-2-он |
| 141 | М-11 | І-15 | 3-гидрокси-1-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 165 | J-5 | І-13 | N-((5-(2-((1,7-нафтиридин-8-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 166 | P-9 | І-13 | N-((5-(2-((6-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 167 | P-10 | І-13 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 168 | P-11 | І-13 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 169 | P-12 | І-13 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

| | | | |
|-----|------|------|---|
| 170 | P-13 | I-13 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 173 | P-14 | I-13 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метокси-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 174 | P-15 | I-13 | N-((5-(2-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 176 | J-6 | I-13 | 2-гидрокси-N-((5-(2-(имидазо[1,2-a]пиразин-8-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 179 | J-3 | I-13 | N-((5-(2-((1,6-нафтиридин-5-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 180 | J-4 | I-13 | N-((5-(2-((2,7-нафтиридин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 181 | J-7 | I-13 | 2-гидрокси-N-((5-(2-(имидазо[1,5-a]пиразин-8-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 182 | J-8 | I-13 | 2-гидрокси-N-((5-(2-(пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 192 | J-1 | I-12 | N-((5-(2-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиваламид |
| 193 | O-3 | I-4 | N-((5-(2-(фталазин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |

[288] Следующие примеры подготавливали с применением экспериментальных условий, описанных выше для синтеза соединения (1) (согласно способу 2, схема 2, стадия 4), полученного из реакции промежуточного соединения формулы **Y¹-SH K-11** с промежуточным соединением **I-15**, затем разделением энантиомеров с использованием хиральной SFC (Waters SFC80 препаративная SFC; колонка: DAICEL CHIRALPAK IH (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO₂ и В для MeOH; градиент: В%=40% изократический режим с элюированием; скорость потока: 70 г/мин.; длина волны: 220 нм; температура колонки: 40°C; обратное давление в системе: 100 бар):

| Пр. | Название |
|-----|--|
| 155 | (S)-3-гидрокси-1-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 156 | (R)-3-гидрокси-1-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |

[289] Синтез 1-(5-(2-аминоэтил)тиофен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-онв (Q-1)

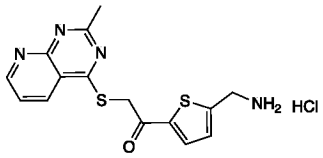
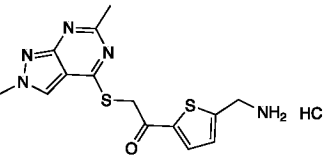
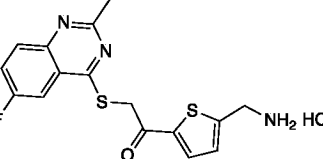
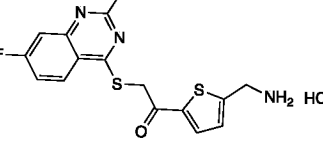
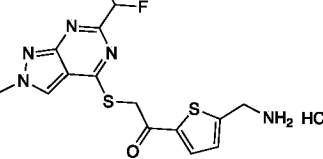
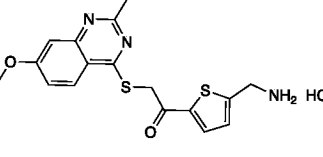
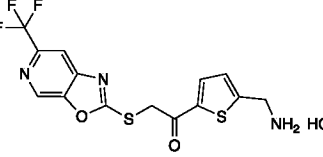
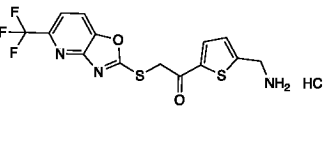


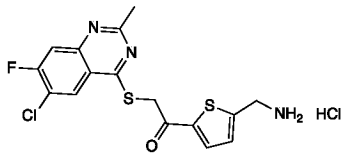
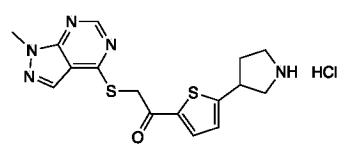
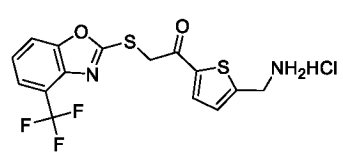
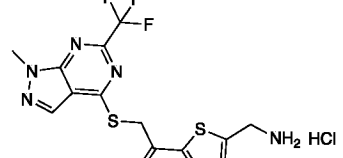
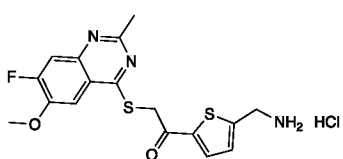
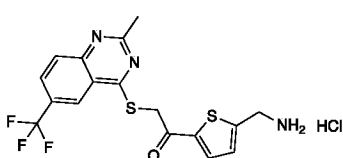
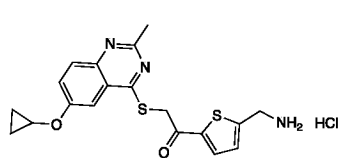
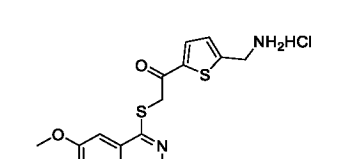
[290] К раствору смеси соединения **K-1** (390 мг, 130 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaOMe (77 мг, 1,43 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и добавляли соединение **I-2** (549 мг, 156 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили холодной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш). Соединение элюировали с использованием 30% EtOAc в гексане с получением соединения (**Q-1-1**). К раствору смеси соединения (**Q-1-1**) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (6,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение промывали с помощью н-пентана и сушили в вакууме с получением хлористоводородной соли соединения (**Q-1**) в виде белого твердого вещества.

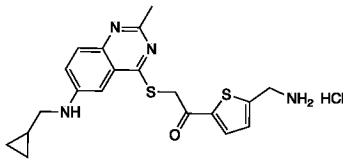
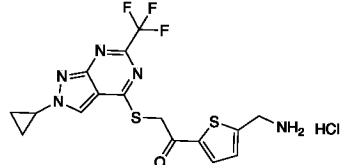
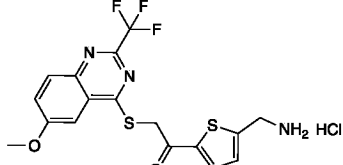
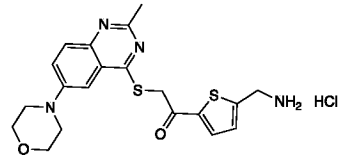
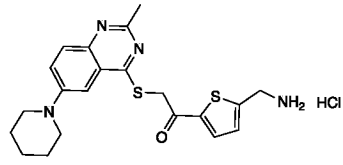
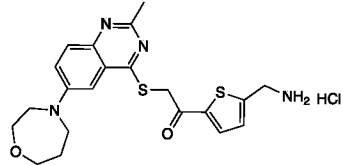
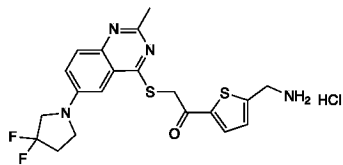
[291] Следующие промежуточные соединения **Q** получали с применением экспериментальных условий, описанных выше (общий способ 1) из реакции соединений **J**, **K** и **M** формулы Y¹-SH с бром-кетонем **I-1**, **I-2**, **I-3** или **I-5**, затем удаление защиты с Вос-защищенной группы с получением концевой аминогруппы.

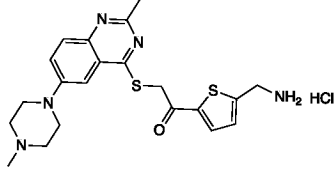
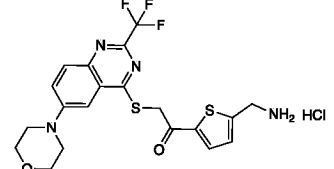
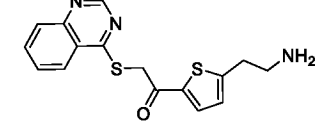
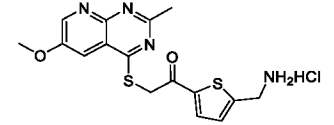
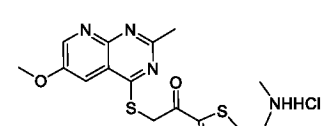
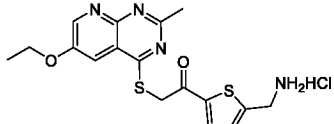
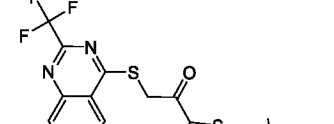
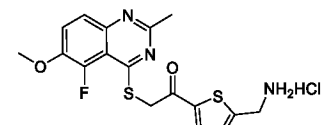
| Соед. Q | Структура | Соед Y ¹ -SH | Соед. I | Название IUPAC |
|---------|-----------|-------------------------|---------|--|
| Q-2 | | J-1 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этанон гидрохлорид |
| Q-3 | | K-5 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этанон гидрохлорид |

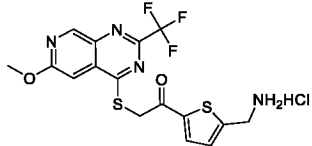
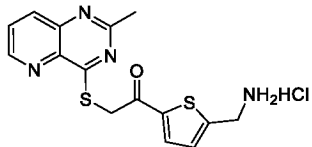
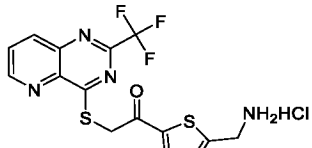
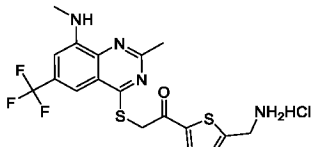
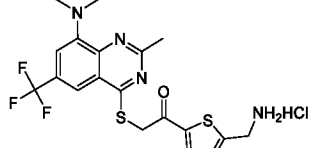
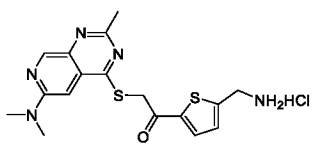
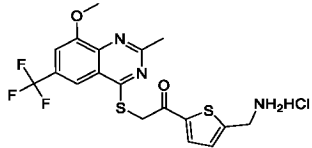
| | | | | |
|------|--|------|-----|--|
| Q-4 | | M-4 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)этанон гидрохлорид |
| Q-5 | | J-1 | I-3 | 2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)-1-(5-((метиламино)метил)тиофен-2-ил)этанон гидрохлорид |
| Q-6 | | K-1 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этанон гидрохлорид |
| Q-7 | | K-1 | I-2 | 1-(5-(2-аминоэтил)тиофен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этанон гидрохлорид |
| Q-8 | | M-6 | I-2 | 1-(5-(2-аминоэтил)тиофен-2-ил)-2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)этанон гидрохлорид |
| Q-9 | | K-1 | I-5 | 1-(5-(пирролидин-3-ил)тиофен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этанон |
| Q-10 | | M-28 | I-2 | 1-(5-(2-аминоэтил)тиофен-2-ил)-2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)этанон гидрохлорид |
| Q-11 | | M-11 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этанон гидрохлорид |
| Q-12 | | M-12 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-этилхиназолин-4-ил)тио)этанон гидрохлорид |

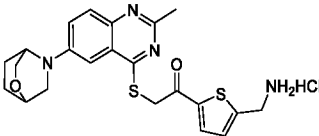
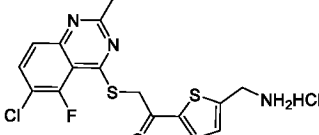
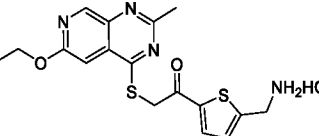
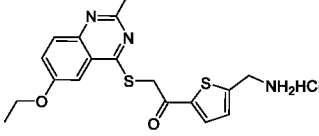
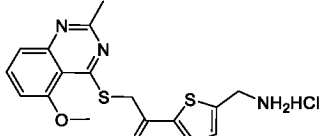
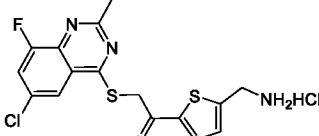
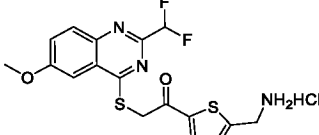
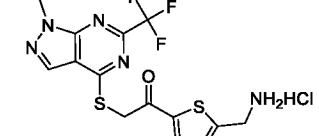
| | | | | |
|-------------|---|-------------|------------|--|
| Q-13 |  | M-8 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-14 |  | M-25 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2,6-диметил-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-15 |  | M-7 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-16 |  | M-9 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-17 |  | K-8 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-(дифторметил)-2-метил-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-18 |  | M-10 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((7-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-19 |  | P-2 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-(трифторметил)оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-20 |  | P-3 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((5-(трифторметил)оксазоло[4,5-в]пиридин-2-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |

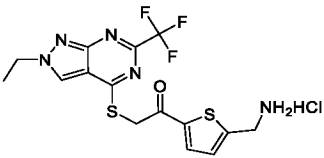
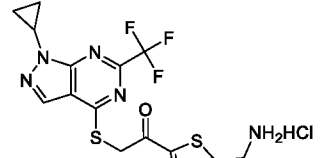
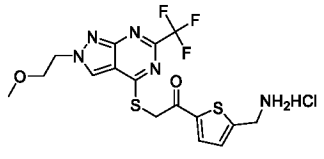
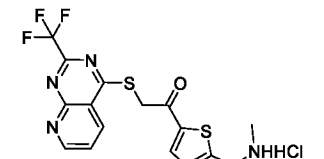
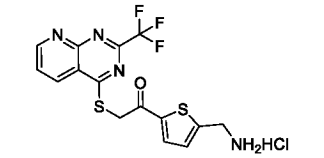
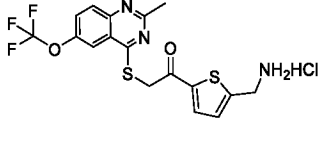
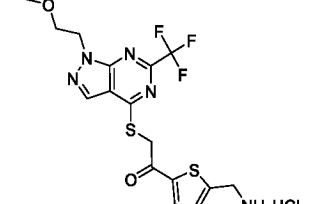
| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| Q-21 |  | M-15 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-хлор-7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-22 |  | J-1 | I-5 | 2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)-1-(5-(пирролидин-3-ил)тиофен-2-ил)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-23 |  | P-5 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((4-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-24 |  | K-7 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((1-метил-6-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-25 |  | M-16 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((7-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-26 |  | M-17 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-27 |  | M-18 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-циклоргороху-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-28 |  | K-16 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-(дифторметил)-6-метоксипиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |

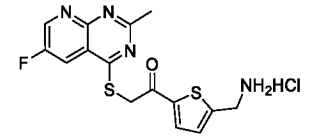
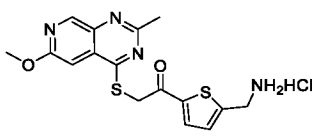
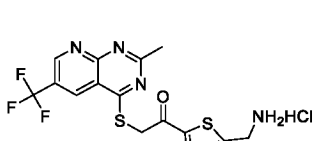
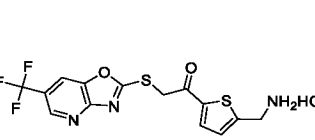
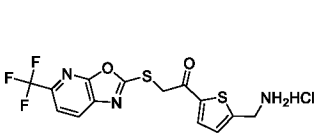
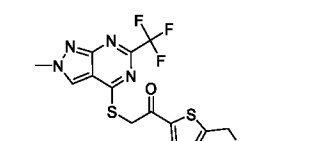
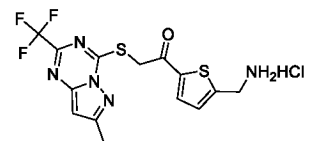
| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| Q-29 |  | M-19 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-((циклопропилметил)амино)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-30 |  | K-9 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-31 |  | K-3 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-метокси-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-32 |  | M-20 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метил-6-морфолинохиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-33 |  | M-21 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метил-6-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-34 |  | M-22 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метил-6-(1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-35 |  | M-23 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |

| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| Q-36 |  | M-24 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-37 |  | K-4 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-(((6-морфолино-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-38 |  | J-2 | I-2 | 1-(5-(2-аминоэтил)тиофен-2-ил)-2-(хиназолин-4-илтио)этан-1-он |
| Q-39 |  | M-39 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-(((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-40 |  | M-39 | I-3 | 2-(((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)-1-(5-((метиламино)метил)тиофен-2-ил)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-41 |  | M-40 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-(((6-этокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-42 |  | K-18 | I-3 | 2-(((6-метокси-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)-1-(5-((метиламино)метил)тиофен-2-ил)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-43 |  | M-41 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-(((5-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |

| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| Q-44 |  | К-18 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-метокси-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-45 |  | М-13 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-46 |  | К-21 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-47 |  | М-31 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метил-8-(метиламино)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-48 |  | М-32 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((8-(диметиламино)-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-49 |  | М-33 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-(диметиламино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-50 |  | М-34 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((8-метокси-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |

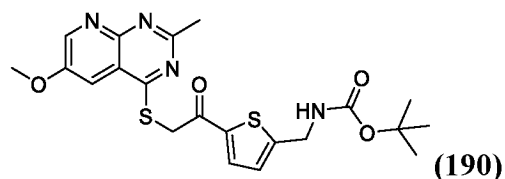
| | | | | |
|------|---|------|-----|--|
| Q-51 |  | M-44 | I-1 | 2-((6-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)-1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-52 |  | M-45 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-хлор-5-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-53 |  | M-46 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-этокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-54 |  | M-47 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-этокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-55 |  | M-48 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((5-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-56 |  | M-29 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-хлор-8-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-57 |  | K-10 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-(дифторметил)-6-метоксихиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-58 |  | K-12 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((1-этил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |

| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| Q-59 |  | К-13 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-этил-6-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-60 |  | К-14 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((1-циклопропил-6-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-61 |  | К-19 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-62 |  | К-11 | I-3 | 1-(5-((метиламино)метил)тиофен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-63 |  | К-11 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-64 |  | М-37 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метил-6-(трифторметокси)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-65 |  | К-20 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((1-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |

| | | | | |
|------|---|------|-----|--|
| Q-66 |  | M-35 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-фтор-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-67 |  | M-36 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-метокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-68 |  | M-38 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((2-метил-6-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-69 |  | P-7 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-70 |  | P-1 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-71 |  | K-5 | I-3 | 2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)-1-(5-((метиламино)метил)тиофен-2-ил)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-72 |  | K-17 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((7-циклопропил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |

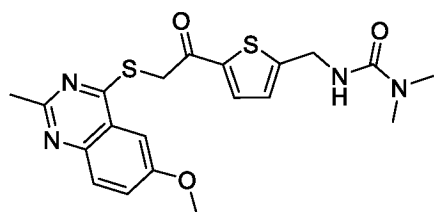
| | | | | |
|------|--|------|-----|--|
| Q-73 | | M-11 | I-3 | 2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)-1-(5-((метиламино)метил)тиофен-2-ил)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-74 | | M-42 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((8-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-75 | | K-15 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((7-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-76 | | M-43 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((6-циклопропил-2-метилхиназолин-4-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |
| Q-77 | | P-4 | I-1 | 1-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тио)этан-1-он гидрохлорид |

[292] **Пример 190:** трет-бутил-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)карбамат



[293] Пример 190 получали с применением экспериментальных условий, описанных выше, для промежуточного соединения Q-1-1 из реакции промежуточного соединения M-39 с промежуточным соединением I-1.

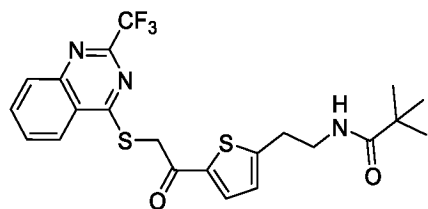
[294] **Пример 189:** Синтез 3-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-1,1-диметилмочевины



(189)

[295] К раствору соединения **Q-11** (100 мг, 278 мкмоль) в ТГФ (2,00 мл) добавляли DIEA (108 мг, 835 мкмоль, 145 мкл) и диметилкарбаминный хлорид (32,9 мг, 306 мкмоль, 28,1 мкл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: waters Xbridge ВЕН С18 100 x 30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; градиент: 30%-60% В за 8 мин.) с получением примера **189** (32 мг, выход 27%, чистота 100%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[296] **Пример 29:** N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)пиваламид

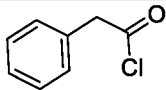
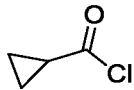
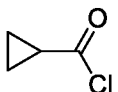
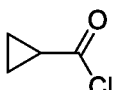
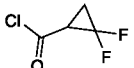
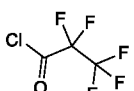
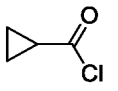
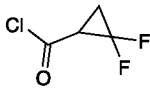
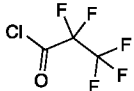


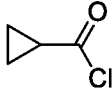
(29)

[297] К раствору смеси соединения **Q-1** (190 мг, 25 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли Et₃N (2 экв.) и (CH₃)₃CCOCl (29 мг, 1,5 экв.) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток соединения очищали с использованием колоночной хроматографии с получением соединения примера (29) в виде белого твердого вещества (60 мг, выход 50%).

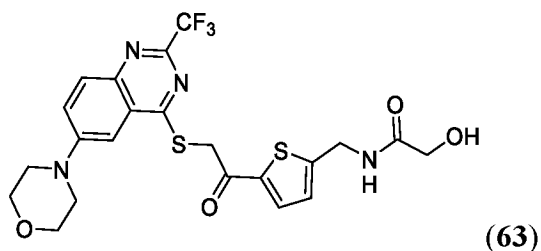
[298] Следующие примеры были получены с использованием экспериментальных условий, описанных выше в **примере 29**, из реакции соединения **Q** с ацилхлоридом формулы **R⁹-COCl**:

| Пр. | Соед. Q | R ⁹ -COCl | Название IUPAC |
|-----|---------|----------------------|--|
| 30 | Q-2 | PhCOCl | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)бензамид |
| 31 | Q-2 | | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4- |

| | | | |
|----|------|---|--|
| | | | ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 32 | Q-2 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-фенилацетамид |
| 33 | Q-5 | tBuCOCl | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 34 | Q-5 |  | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 35 | Q-4 |  | N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 36 | Q-1 |  | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)циклопропанкарбоксамид |
| 37 | Q-1 | PhCOCl | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)бензамид |
| 39 | Q-11 |  | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 40 | Q-11 |  | 2,2,3,3,3-пентафтор-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |
| 41 | Q-3 |  | N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 43 | Q-30 |  | N-((5-(2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид |
| 44 | Q-30 |  | N-((5-(2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2,2,3,3,3-пентафторпропанамид |

| | | | |
|-----|------|---|--|
| 51 | Q-11 |  | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 101 | Q-8 | CH ₃ COCl | N-(2-(5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид |
| 103 | Q-2 | CH ₃ COCl | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

[299] **Пример 63:** 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-морфолинохиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид



[300] **Синтез 2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-N-((5-(2-((2-метил-6-морфолинохиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамида (R-1-1)** К раствору 2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)уксусной кислоты **I-13a** (699 мг, 2,22 ммоль) в DMF (4,00 мл) добавляли НАТУ (699 мг, 2,02 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C и смесь соединения **Q-37** (837 мг, 2,02 ммоль) и DIEA (1,41 мл, 8,08 ммоль) в DMF (4,00 мл) добавляли по каплям в указанную выше смесь при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20,0 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-N-((5-(2-((2-метил-6-морфолинохиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамида (**R-1-1**), который использовали без дополнительной очистки.

Синтез 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-морфолинохиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамида (63) К раствору соединения **R-1-1** (0,60 г, 862 мкмоль) в ТГФ (6,00 мл) добавляли TBAF (1 М, 905 мкл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (10,0 мл) при 25°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (5,00 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5,00 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_T продукта = 0,2) с получением соединения **63** (200 мг, выход 57,4%).

[301] Следующие примеры подготавливали с применением экспериментальных условий, описанных выше в **примере 63** из реакции соединений **Q** с защищенными производными гидрокси-кислоты формулы $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{OTBDPS}$ и $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{OTBS}$:

| Пр. | Соед. Q | Название IUPAC |
|-----|---------|---|
| 60 | Q-11 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 64 | Q-13 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 65 | Q-14 | N-((5-(2-((2,6-диметил-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 66 | Q-4 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 67 | Q-15 | N-((5-(2-((6-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 68 | Q-16 | N-((5-(2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 69 | Q-17 | N-((5-(2-((6-(дифторметил)-2-метил-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 70 | Q-18 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((7-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 71 | Q-19 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-(трифторметил)оксазоло[5,4-c] 148 пирролид-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 72 | Q-20 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)оксазоло[4,5-b] 148 пирролид-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 73 | Q-21 | N-((5-(2-((6-хлор-7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 74 | Q-24 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 75 | Q-25 | N-((5-(2-((7-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 76 | Q-26 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 77 | Q-27 | N-((5-(2-((6-циклоргороху-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

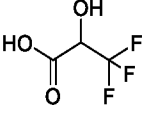
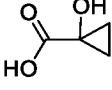
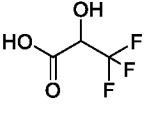
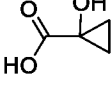
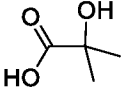
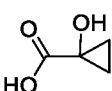
| | | |
|-----|------|--|
| 78 | Q-29 | N-((5-(2-((6-((циклопропилметил)амино)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 79 | Q-30 | N-((5-(2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 80 | Q-31 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 81 | Q-32 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-морфолинохиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 82 | Q-33 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 83 | Q-34 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 84 | Q-35 | N-((5-(2-((6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 85 | Q-36 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 86 | Q-2 | 2-гидрокси-1-(3-(5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)149пирролидин-1-ил)этан-1-он |
| 105 | Q-77 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 106 | Q-76 | N-((5-(2-((6-циклопропил-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 107 | Q-75 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((7-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 108 | Q-74 | N-((5-(2-((8-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 109 | Q-73 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-N-метилацетамид |
| 112 | Q-72 | N-((5-(2-((7-циклопропил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 113 | Q-63 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

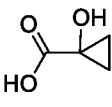
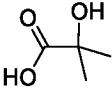
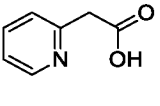
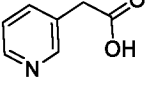
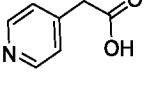
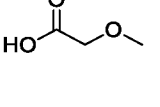
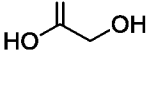
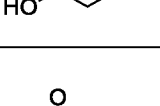
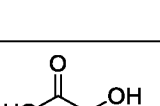
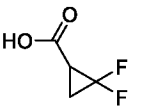
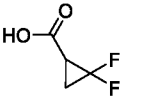

| | | |
|-----|------|---|
| 116 | Q-71 | 2-гидрокси-N-метил-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 117 | Q-70 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-b] 150 пирролид-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 118 | Q-69 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-(трифторметил)оксазоло[4,5-b] 150 пирролид-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 119 | Q-68 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 121 | Q-67 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 124 | Q-66 | N-((5-(2-((6-фтор-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 125 | Q-65 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 126 | Q-64 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметокси)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 131 | Q-63 | 2-гидрокси-N-метил-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 132 | Q-61 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 133 | Q-60 | N-((5-(2-((1-циклопропил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 135 | Q-59 | N-((5-(2-((2-этил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 136 | Q-58 | N-((5-(2-((1-этил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 139 | Q-57 | N-((5-(2-((2-(дифторметил)-6-метоксихиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 140 | Q-39 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

| | | |
|-----|------|--|
| 142 | Q-56 | N-((5-(2-((6-хлор-8-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 143 | Q-55 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 144 | Q-54 | N-((5-(2-((6-этокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 145 | Q-53 | N-((5-(2-((6-этокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 146 | Q-52 | N-((5-(2-((6-хлор-5-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 147 | Q-51 | N-((5-(2-((6-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 148 | Q-50 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((8-метокси-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 149 | Q-49 | N-((5-(2-((6-(диметиламино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 150 | Q-48 | N-((5-(2-((8-(диметиламино)-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 151 | Q-47 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-8-(метиламино)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 152 | Q-46 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 153 | Q-45 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 154 | Q-44 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 158 | Q-43 | N-((5-(2-((5-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 159 | Q-42 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-N-метилацетамид |
| 160 | Q-41 | N-((5-(2-((6-этокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4- |

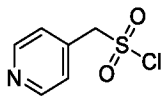
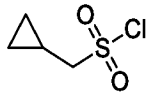
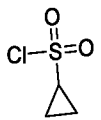
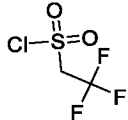
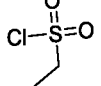
| | | |
|-----|------|--|
| | | ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 162 | Q-40 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-N-метилацетамид |
| 164 | Q-28 | N-((5-(2-((2-(дифторметил)-6-метоксипиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 196 | Q-23 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((4-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

[302] Следующие примеры были получены с использованием описанных выше экспериментальных условий из реакции соединений **Q** с карбоновыми кислотами **R⁹-CO₂H**. В некоторых случаях группа **R⁹** содержала спиртовую группу, которая была защищена подходящей защитной группой, такой как TBS или TBDPS, а затем удалялась аналогично тому, как описано в настоящем документе для превращения **R-1-1** в соединение **примера 63**. В других случаях группа **R⁹** содержала аминогруппу, которая была защищена подходящей защитной группой, известной в данной области, такой как Boc, и позже удалялась с использованием условий, известных в данной области, таких как TFA/ДХМ.

| Пр. | Соед. Q | R ⁹ -CO ₂ H | Название IUPAC |
|-----|---------|---|--|
| 42 | Q-2 |  | 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамида |
| 45 | Q-20 |  | 1-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)оксазоло[4,5-b] 152 ирролид-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 46 | Q-3 |  | 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамида |
| 47 | Q-37 |  | 1-гидрокси-N-((5-(2-((6-морфолино-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 48 | Q-3 |  | 2-гидрокси-2-метил-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамида |
| 49 | Q-3 |  | 1-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |

| | | | |
|-----|------|---|--|
| 50 | Q-11 |  | 1-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 52 | Q-2 |  | 2-гидрокси-2-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |
| 55 | Q-2 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-(153 пирролид-2-ил)ацетамид |
| 56 | Q-2 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-(153 пирролид-3-ил)ацетамид |
| 57 | Q-2 |  | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-(153 пирролид-4-ил)ацетамид |
| 58 | Q-2 |  | 2-метокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 59 | Q-2 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 60 | Q-11 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 61 | Q-3 |  | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 62 | Q-12 |  | N-((5-(2-((2-этилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 110 | Q-13 |  | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 111 | Q-3 |  | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |

| | | | |
|-----|------|--|--|
| 114 | Q-63 | | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 120 | Q-64 | | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметокси)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 134 | Q-31 | | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-метилпропанамид |
| 163 | Q-39 | | 2-метокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 171 | Q-11 | | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид |
| 172 | Q-11 | | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 177 | Q-11 | | 2-амино-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 178 | Q-11 | | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид |
| 183 | Q-11 | | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-(метиламино)ацетамид |
| 184 | Q-11 | | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидине-2-карбоксамид |
| 185 | Q-11 | | (S)-2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |

| | | | |
|-----|------|---|--|
| 92 | Q-5 |  | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-1-(162пирролид-4-ил)метансульфонамид |
| 93 | Q-4 |  | 1-циклопропил-N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамид |
| 94 | Q-10 | CH ₃ SO ₂ Cl | N-(2-(5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид |
| 95 | Q-9 | CH ₃ SO ₂ Cl | 1-(5-(1-(метилсульфонил) 163пирролидин-3-ил)тиофен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этанон |
| 96 | Q-9 | Cl-SO ₂ -NH ₂ | 3-(5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)пирролидин-1-сульфонамид |
| 97 | Q-4 | CH ₃ SO ₂ Cl | N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамид |
| 98 | Q-1 | CH ₃ SO ₂ Cl | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид |
| 122 | Q-63 |  | N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропансульфонамид |
| 123 | Q-63 |  | 2,2,2-трифтор-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)этан-1-сульфонамид |
| 127 | Q-63 |  | N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)этансульфонамид |

Свойства примеров соединений

[306] Свойства синтезированных примеров соединений показаны в **таблице 4** ниже.

| Пр. | Форма | ЖХ-МС m/z (Rt) | Способ | ¹ H-ЯМР [400 МГц] |
|-----|-------------------------------|--|--------|--|
| 1 | Желтое твердое вещество | 442,32 [M+H] ⁺ (16,27 мин) | 1 | δ (ДМСО-d ₆): 8,33 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,13-8,10 (м, 2H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,11 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,96-2,89 (м, 1H), 1,11 (с, 9H), |

| | | | | |
|----------|---|--|---|--|
| | | | | 1,01 (м, 6H). |
| 2 | Белое твердое вещество | 440,29 [M+H] ⁺ , (16,19 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,36-8,32 (м, 1H), 8,10-8,07 (м, 2H), 7,92 (т, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,61 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H) 7,11 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,48-4,42 (м, 2H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,11 (с, 9H), 0,81 (т, <i>J</i> = 3,2 Гц, 4H). |
| 3 | Желтое твердое вещество | 414,28 [M+H] ⁺ , (13,87 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,33 (ушир. с, 1H), 8,12-8,08 (м, 2H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,85(д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,46 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,11 (с, 9H). |
| 4 | Светло желтое твердое вещество | 444,28 [M+H] ⁺ , (15,16 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,35 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,18-8,16(м, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 8,02-7,83 (м, 2H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,46 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,11 (с, 9H). |
| 5 | Белое твердое вещество | 418,31 [M+H] ⁺ , (14,73 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,34 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,46 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,11 (с, 9H). |
| 6 | Желтое твердое вещество | 444,28 [M+H] ⁺ , (15,77 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,34 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,46 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,00-1,98 (м, 1H), 1,11 (с, 9H), 0,82 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 4H). |
| 7 | Бледно желтое твердое вещество | 415,28 [M+H] ⁺ , (11,32 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,19 (q, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,61 (q, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,35 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,67 (q, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,47 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H) 1,11 (с, 9H). |
| 8 | Желтое твердое вещество | 448,24 [M+H] ⁺ , (16,45 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,34 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,15 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,69 (дд, <i>J</i> = 8,8 Гц, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,46 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,11 (с, 9H). |
| 9 | Желтое | 432,24 | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,34 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = |

| | | | | |
|-----------|---|---|---|--|
| | твердое вещество | $[M+H]^+$, (15,02 мин) | | 4,0 Гц, 1Н), 7,97-7,85 (м, 3Н), 7,11 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 4,85 (с, 2Н), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 2,41 (с, 3Н), 1,11 (с, 9Н). |
| 10 | Светло желтое твердое вещество | 432,31 $[M+H]^+$, (15,19 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,34 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,24-8,21 (м, 1Н), 8,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,65-7,55 (м, 2Н), 7,11 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 4,85 (с, 2Н), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 2,41 (с, 3Н), 1,11 (с, 9Н). |
| 11 | Светло желтое твердое вещество | 428,17 $[M+H]^+$, (15,04 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,33 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,08 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 7,99 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,50 (дд, $J = 8,4$ Гц, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 7,10 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 4,82 (с, 2Н), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 2,51-2,49 (м, 3Н), 2,39 (с, 3Н), 1,11 (с, 9Н). |
| 12 | Грязно- белое твердое вещество | 444,14 $[M+H]^+$, (14,59 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,34 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,99 (д, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 7,26 -7,23 (м, 2Н), 7,10 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 4,80 (с, 2Н), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 3,92 (с, 3Н), 2,37 (с, 3Н), 1,11 (с, 9Н). |
| 13 | Грязно- белое твердое вещество | 428,15 $[M+H]^+$, (13,02 мин) | 3 | δ (ДМСО- d_6): 8,31 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,10-8,06 (м, 2Н), 7,95-7,83 (м, 2Н), 7,67-7,63 (м, 1Н), 7,08 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 4,83 (с, 2Н), 4,44 (д, $J = 5,6$ Гц, 2Н), 2,66 (q, $J = 8,0$ Гц, 2Н), 1,12-1,03 (м, 12Н). |
| 14 | Грязно- белое твердое вещество | 454,16 $[M+H]^+$, (14,08 мин) | 3 | δ (ДМСО- d_6): 8,32 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,14-8,11 (м, 2Н), 7,96-7,85 (м, 2Н), 7,69-7,65 (м, 1Н), 7,12 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 4,90 (с, 2Н), 4,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 3,56-3,52 (м, 1Н), 2,20-2,15 (м, 2Н), 2,07-2,01 (м, 2Н), 1,82-1,80 (м, 1Н), 1,44-1,40 (м, 1Н), 1,11 (с, 9Н). |
| 15 | Грязно- белое твердое вещество | 432,07 $[M+H]^+$, (14,63 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,34 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,10 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,95 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 7,83 -7,78 (м, 1Н), 7,68-7,62 (м, 1Н), 7,11 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 4,86 (с, 2Н), 4,47 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 1,11 (с, 9Н). |
| 16 | Грязно- белое твердое | 443,28 $[M+H]^+$, (12,13 | 4 | δ (ДМСО- d_6): 8,33 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,07 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,87 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 8,0$ Гц, 1Н), 7,69-7,65 (м, 1Н), 7,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 7,23-7,19 |

| | | | | |
|----|---|--|---|---|
| | вещество | мин) | | (м, 1H), 7,08 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,95 (ушир. с, 6H), 1,12 (с, 9H). |
| 17 | Бледно белое твердое вещество | 444,11 [M+H] ⁺ , (14,07 мин) | 4 | δ (ДМСО- d_6): 8,32 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,27 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,11 (с, 9H). |
| 18 | Грязно- белое твердое вещество | 415,11 [M+H] ⁺ , (10,48 мин) | 3 | δ (ДМСО- d_6): 8,95 (к, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,34-8,26 (м, 2H), 8,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,11 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,45 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,10 (м, 9H). |
| 19 | Грязно- белое твердое вещество | 450,27 [M+H] ⁺ , (15,45 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,35-8,28 (м, 2H), 8,14-8,07 (м, 3H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,10 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,90-6,63(м, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,11 (с, 9H). |
| 20 | Грязно- белое твердое вещество | 472,25 [M+H] ⁺ , (16,67 мин) | 4 | δ (ДМСО- d_6): 8,62 (с, 1H), 8,33 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,06(с, 3H), 1,11 (с, 9H). |
| 21 | Светло желтое твердое вещество | 454,26 [M+H] ⁺ , (15,72 мин) | 4 | δ (ДМСО- d_6): 8,53 (с, 1H), 8,34 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,90-6,63 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 1,11 (с, 9H). |
| 22 | Белое твердое вещество | 472,12 [M+H] ⁺ , (13,19 мин) | 4 | δ (ДМСО- d_6): 9,05 (с, 1H), 8,32 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,25 (с, 3H), 1,11 (с, 9H). |
| 23 | Грязно- белое твердое вещество | 404,27 [M+H] ⁺ , (14,91 мин) | 4 | δ (ДМСО- d_6): 8,35 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,46 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,12 (с, 9H). |
| 24 | Белое твердое вещество | 402,27 [M+H] ⁺ , (12,35 | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,29-3,26 (м, 2H), 2,45- |

| | | | | |
|----|---|--|---|--|
| | | мин) | | 2,38 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,60-1,51 (м, 1H), 1,07 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H). |
| 25 | Белое твердое вещество | 388,26 [M+H] ⁺ , (11,45 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,08 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,42 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,33 (т, $J = 8,2$ Гц, 2H), 2,28 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 1,95 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H) |
| 26 | Белое твердое вещество | 466,23 [M+H] ⁺ , (15,42 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,19-8,13 (м, 2H), 8,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,12 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,48 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,30 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,09 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,19 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 1,92-1,85 (м, 2H) |
| 27 | Грязно- белое твердое вещество | 405,27 [M+H] ⁺ , (12,85 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,62 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (ушир. т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,10 (с, 9H). |
| 28 | Грязно- белое твердое вещество | 422,26 [M+H] ⁺ , (13,74 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,66 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,34 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,39 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,09 (с, 9H). |
| 29 | Белое твердое вещество | 482,26 [M+H] ⁺ , (16,88 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,34 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,19-8,13 (м, 2H), 8,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,62 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,03 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,06 (с, 9H). |
| 30 | Белое твердое вещество | 424,23 [M+H] ⁺ , (13,27 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 9,32 (т, д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,06 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,56 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,48 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,01 (с, 3H) |
| 31 | Белое твердое вещество | 388,22 [M+H] ⁺ , (11,49 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,81 (ушир. с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,49 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,58 (ушир. с, 1H), 0,70-0,68 (с, 4H) |

| | | | | |
|----|---|--|---|--|
| 32 | Белое твердое вещество | 438,23 [M+H] ⁺ , (13,20 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,80 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 5H), 7,10 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,48 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,47 (с, 2H). |
| 33 | Светло желтое твердое вещество | 418,27 [M+H] ⁺ , (14,59 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,67 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,17 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,22 (с, 9H). |
| 34 | Грязно- белое твердое вещество | 402,24 [M+H] ⁺ , (12,70 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,67 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,17 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,22 (с, 9H). |
| 35 | Бледно желтое твердое вещество | 398,25 [M+H] ⁺ , (12,23 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,83 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,13-8,10 (м, 2H), 7,97-7,93 (м, 1H), 7,85 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,14 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,50 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,60-1,57 (м, 1H), 0,71-0,67 (м, 4H) |
| 36 | Грязно- белое твердое вещество | 466,20 [M+H] ⁺ , (18,68 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,31 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,23 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,19 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 6,90 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 3,34-3,29 (м, 2H), 2,95 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,56-1,51 (м, 1H), 1,23-1,09 (м, 2H), 0,70-0,61 (м, 2H). |
| 37 | Белое твердое вещество | 502,20 [M+H] ⁺ , (16,84 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,66 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,34 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 8,16-8,09 (м, 3H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,83-7,81 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 3H), 7,14 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,57 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 2H), 3,17 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H). |
| 38 | Белое твердое вещество | 468,23 [M+H] ⁺ , (16,57 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,35-8,33 (м, 2H), 8,16-8,13 (м, 2H), 8,06 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,47 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 1,11 (с, 9H) |
| 39 | Желтое твердое | 464,1 [M+H] ⁺ , | 2 | δ (CDCl ₃): 7,79 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,73 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,17 (д, <i>J</i> = |

| | | | | |
|----|--------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| | вещество | (2,837 мин) | | 2,4 Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,54-4,71 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,27-2,21 (м, 1H), 2,00-2,15 (м, 1H), 1,58-1,72 (м, 1H) |
| 40 | Желтое твердое вещество | 506,1 [M+H] ⁺ (3,166 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,13 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,66 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,36 (с, 3H) |
| 41 | Белое твердое вещество | 456,0 [M+H] ⁺ (2,663 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): 8,18 (с, 1H), 7,86 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 4,0, 1H$), 6,07 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,68 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,15 (с, 3H), 1,42-1,36 (м, 1H), 1,06-1,02 (м, 2H), 0,83-0,78 (2H) |
| 42 | Белое твердое вещество | 446,1 [M+H] ⁺ (2,481 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,06 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,31 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,62 (м, 3H), , 4,02 (с, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,33 (м, 1H) |
| 43 | Светло желтое твердое вещество | 518,1 [M+H] ⁺ (2,894 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,20 (с, 1H), 9,06 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,55 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,29-4,24 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 3H), 1,40-1,37 (м, 2H), 1,23-1,20 (м, 2H). |
| 44 | Светло желтое твердое вещество | 560,1 [M+H] ⁺ (3,145 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 10,3 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,65 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,29-4,24 (м, 1H), 1,41-1,37 (м, 2H), 1,23-1,20 (м, 2H). |
| 45 | Светло желтое твердое вещество | 458,1 [M+H] ⁺ (2,703 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,72 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 0,98-1,08 (м, 2H), 0,79-0,90 (м, 2H) |
| 46 | Белое твердое вещество | 514,1 [M+H] ⁺ (2,852 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): 8,19 (с, 1H), 7,87 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,79-4,76 (м, 4H), 4,53-4,41 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,92 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H) |
| 47 | Желтое | 553,2 | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,71 (м, 1H), 8,05 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), |

| | | | | |
|-----------|---|---|---|--|
| | твердое вещество | $[M+H]^+$, (2,812 мин) | | 7,98 (с, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H) |
| 48 | Желтое твердое вещество | 474,1 $[M+H]^+$, (2,713 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): 8,18 (с, 1H), 7,86 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,06 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,67 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,15 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,50 (с, 6H) |
| 49 | Светло желтое твердое вещество | 472,1 $[M+H]^+$, (2,689 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): 8,18 (с, 1H), 7,86 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,39- 7,31 (м, 1H), 7,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 2,54 (с, 1H), 1,43 (q, $J = 2,8$ Гц, 2H), 1,10 (q, $J = 2,8$ Гц, 2H) |
| 50 | Светло желтое твердое вещество | 444,2 $[M+H]^+$, (2,568 мин) | 2 | δ (DMCO- <i>d</i> ₆): 8,73 (м, 1H), 8,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,27 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,52 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,04 (м, 2H), 0,87 (м, 2H) |
| 51 | Желтое твердое вещество | 428,1 $[M+H]^+$, (2,733 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): 7,79 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,73 (м, 2H), 4,68 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,60 (с, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,05 (м, 2H), 0,80 (м, 2H) |
| 52 | Белое твердое вещество | 406 $[M+H]^+$, (2,016 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): 8,65 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,04 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,66 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 1,49 (с, 6H) |
| 55 | Грязно- белое твердое вещество | 439,29 $[M+H]^+$, (10,44 мин) | 1 | δ (DMCO- <i>d</i> ₆): 8,87 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,49-8,47 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,34 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,27- 7,23 (м, 1H), 7,13 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,50 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,68 (с, 2H). |
| 56 | Грязно- белое твердое вещество | 439,23 $[M+H]^+$, (9,11 мин) | 1 | δ (DMCO- <i>d</i> ₆): 8,95 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,66-8,62 (м, 3H), 8,40 (с, 1H), 8,06 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,66 (т, J $= 8,0$ Гц, 1H), 7,14(д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,58 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,68 (с, 2H). |

| | | | | |
|----|---|--|---|--|
| 57 | Светло желтое твердое вещество | 439,23 [M+H] ⁺ , (8,55 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,91 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 7,12 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,50 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,54 (с, 2H). |
| 58 | Грязно- белое твердое вещество | 392,26 [M+H] ⁺ , (10,83 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,67 (с, 1H), 8,56 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,50 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,33 (с, 3H). |
| 59 | Грязно- белое твердое вещество | 378,23 [M+H] ⁺ , (9,46 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,67 (с, 1H), 8,56 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,57 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,50 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H). |
| 60 | Белое твердое вещество | 418,1 [M+H] ⁺ , (2,466 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,56 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,14 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,57 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,52 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,85 (д, <i>J</i> = 4 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H) |
| 61 | Белое твердое вещество | 446,07 [M+H] ⁺ , (9,74 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,06 (с, 1H), 8,56 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,57 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,50 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 4,25 (с, 3H), 3,86 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H) |
| 62 | Грязно- белое твердое вещество | 402,07 [M+H] ⁺ , (11,38 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,53 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,13-8,09 (м, 2H), 7,95-7,86 (м, 2H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,13 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,57 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,51 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,86 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,70 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,09 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). |
| 63 | Желтое твердое вещество | 527,1 [M+H] ⁺ , (2,697 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,56 (м, 1H), 8,05 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,13 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,57 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,52 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,87 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,82 (м, 4H), 3,43 (м, 4H), 3,29 (с, 1H) |
| 64 | Желтое твердое | 389,1 [M+H] ⁺ , | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,20-9,18 (м, 1H), 8,62-8,59 (м, 1H), 8,57 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,70- |

| | | | | |
|----|-------------------------|--|---|--|
| | вещество | (2,023 мин) | | 7,67 (м, 1H), 5,59 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,87 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,32 (с, 3H). |
| 65 | Белое твердое вещество | 392,1 [M+H] ⁺ , (2,225 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): 8,00 (с, 1H), 7,86 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,78-4,69 (м, 4H), 4,21 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,58 (с, 3H). |
| 66 | Желтое твердое вещество | 388,1 [M+H] ⁺ , (2,406 мин) | 2 | δ (MeOD): 8,15 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,64 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 2,49 (с, 3H) |
| 67 | Желтое твердое вещество | 406,1 [M+H] ⁺ , (2,477 мин) | 2 | δ (DMCO-d ₆): 8,54 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 2,43 (с, 3H). |
| 68 | Желтое твердое вещество | 406,1 [M+H] ⁺ , (2,493 мин) | 2 | δ (DMCO-d ₆): 8,54 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,25-8,23 (м, 1H), 8,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,56 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,43 (с, 3H) |
| 69 | Белое твердое вещество | 428,1 [M+H] ⁺ , (2,428 мин) | 2 | δ (DMCO-d ₆): 8,56-8,52 (м, 2H), 8,05 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5,61 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,50 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,86 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H). |
| 70 | Желтое твердое вещество | 418,1 [M+H] ⁺ , (2,495 мин) | 2 | δ (DMCO-d ₆): 8,55 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,13 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,58-5,55 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,86 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,40 (с, 3H). |
| 71 | Белое твердое вещество | 432,0 [M+H] ⁺ , (2,258 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): 8,91 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,78 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,26 (с, 2H) |

| | | | | |
|----|---|---|---|---|
| 72 | Грязно- белое твердое вещество | 431,9 [M+H] ⁺ , (2,599 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,56 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,33 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,07 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,51 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H). |
| 73 | Желтое твердое вещество | 440,1 [M+H] ⁺ , (2,746 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,55 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,36 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 7,14 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,56 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,51 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,86 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H). |
| 74 | Грязно- белое твердое вещество | 446,1 [M+H] ⁺ , (2,560 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,61 (с, 1H), 8,57 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,05 (д, <i>J</i> = 4,0, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,50 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,86 (с, 2H) |
| 75 | Желтое твердое вещество | 436,1 [M+H] ⁺ , (2,548 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,54 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,08 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,69 (д, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,13 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,57-5,54 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,51 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,86 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H) |
| 76 | Желтое твердое вещество | 456,1 [M+H] ⁺ , (2,753 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,59-8,56 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,24-8,22 (м, 1H), 8,11-8,05 (м, 2H), 7,14 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,58 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,51 (6,0 Гц, 2H), 3,86 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H). |
| 77 | Желтое твердое вещество | 444,1 [M+H] ⁺ , (2,672 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,55 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,14 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,57 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,51 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 4,10-4,07 (м, 1H), 3,86 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 0,92-0,74 (м, 4H). |
| 78 | Желтое твердое вещество | 457,1 [M+H] ⁺ , (2,653 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,53 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,57 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,13(д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 6,64 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,58 (т, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 5,55 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,51(д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,87 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,00 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,09-1,15 |

| | | | | |
|----|-------------------------------|---|---|--|
| | | | | (м, 1H), 0,51-0,55 (м, 2H), 0,27-0,31 (м, 2H). |
| 79 | Желтое твердое вещество | 472,1 [M+H] ⁺ , (2,503 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 9,19 (с, 1H), 8,53 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,55 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,50 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,86 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,41-1,38 (м, 2H), 1,24-1,20 (м, 2H). |
| 80 | Белое твердое вещество | 471,9 [M+H] ⁺ , (2,502 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): 8,01-7,99 (м, 2H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,47 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,03 (с, 3H). |
| 81 | Желтое твердое вещество | 473,2 [M+H] ⁺ , (2,397 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 8,53 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,72 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,52 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,51 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,79 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 3,28 (т, J = 4,0 Гц, 4H), 2,39 (с, 3H) |
| 82 | Желтое твердое вещество | 471,2 [M+H] ⁺ , (2,828 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 8,54 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,67 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,55 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,51 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,32 (с, 4H), 2,38 (с, 3H), 1,66-1,67 (м, 4H), 1,56-1,60 (м, 2H). |
| 83 | Желтое твердое вещество | 487,2 [M+H] ⁺ , (2,458 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 8,54 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,13 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,57-5,53 (м, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,51 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,78-3,71 (м, 7H), 3,62-3,32 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,97-1,94 (м, 2H) |
| 84 | Желтое твердое вещество | 493,1 [M+H] ⁺ , (2,691 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 8,56 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,47-7,44 (д, 1H), 7,13 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,58 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,50 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,87 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 3,64 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,64-2,56 (м, 2H), 2,36 (с, 3H). |

| | | | | |
|----|---|--|---|--|
| 85 | Желтое твердое вещество | 486,2 [M+H] ⁺ , (2,337 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,51-8,61 (м, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,81 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,67-7,76 (м, 1H), 6,97-7,20 (м, 2H), 5,57 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,53 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,88 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,32 (с, 4H), 2,49-2,51 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,26 (с, 3H) |
| 86 | Желтое твердое вещество | 418,0 [M+H] ⁺ , (2,088 мин) | 2 | δ (CD ₃ CN): 8,60 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93-7,92(д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,19-7,09 (т, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,01-3,98 (м, 5H), 3,78-3,69 (м, 2H), 3,51-3,46 (м, 2H), 3,44-3,32 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,05-2,04 (м, 1H) |
| 87 | Белое твердое вещество | 398,18 [M+H] ⁺ , (11,05 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,08 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,88 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,20 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,42 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,94 (с, 3H). |
| 88 | Белое твердое вещество | 460,15 [M+H] ⁺ , (13,93 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,67 (с, 1H), 8,48 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,66-7,57 (м, 3H), 7,08 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,26 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H). |
| 89 | Светло желтое твердое вещество | 424,19 [M+H] ⁺ , (12,16 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,07 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,95 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,44 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,57-2,50 (м, 1H), 0,92 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 4H). |
| 90 | Белое твердое вещество | 474,21 [M+H] ⁺ , (14,16 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,37 (с, 5H), 7,15 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,33 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H). |
| 91 | Грязно- белое твердое вещество | 438,23 [M+H] ⁺ , (13,74 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,69 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 1,00 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 4H). |

| | | | | |
|----|------------------------------------|---|---|--|
| 92 | Грязно-белое твердое вещество | 489,21 [M+H] ⁺ , (12,25 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,66 (с, 1H), 8,61 (q, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,08 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,44 (q, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 7,21 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,76 (с, 3H). |
| 93 | Белое твердое вещество | 448,14 [M+H] ⁺ , (14,18 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,13-8,11 (м, 2H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,85 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,70 -7,66 (м, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,43 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,99 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,03-0,98 (м, 1H), 0,60-0,55 (м, 2H), 0,34-0,30 (м, 2H). |
| 94 | Светло-коричневое твердое вещество | 422,23 [M+H] ⁺ , (13,26 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,14-8,11 (м, 2H), 7,97-7,93 (м, 1H), 7,85 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,24 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,34-3,23 (м, 2H), 3,07 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,43 (с, 3H). |
| 95 | Грязно-белое твердое вещество | 502,22 [M+H] ⁺ , (17,22 мин) | 4 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,35 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 8,17-8,13 (м, 3H), 7,97-7,93 (м, 1H), 7,24 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,48-3,43 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,24-3,22 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,41-2,38 (м, 1H), 2,07-2,01 (м, 1H). |
| 96 | Желтое твердое вещество | 439,1 [M+H] ⁺ , (2,485 мин) | 2 | δ (CD ₃ CN): 8,59 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,92 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,27 (ушир. с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,73-3,83 (м, 1H), 3,69 (дд, <i>J</i> = 9,6, 7,2 Гц, 1H), 3,40-3,48 (м, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,24-3,20 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,07-2,04 (м, 1H) |
| 97 | Грязно-белое твердое вещество | 408,09 [M+H] ⁺ , (12,45 мин) | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,14-8,12 (м, 2H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,91-7,84 (м, 2H), 7,70 -7,66 (м, 1H), 7,23-7,21 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,43 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). |
| 98 | Белое | 476,10 | 1 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,35 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 8,19-8,13 (м, |

| | | | | |
|------------|---|--|---|---|
| | твердое вещество | $[M+H]^+$, (15,28 мин) | | 2H), 8,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,06-7,999 (м, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,01 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,80 (с, 3H) |
| 101 | Грязно- белое твердое вещество | 412,28 $[M+H]^+$ (12,67 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,12-8,07 (м, 2H), 8,02 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,80 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,63- 7,59 (м, 1H), 7,11 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,34 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,01 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,03- 2,01 (м, 1H), 1,80 (с, 3H), 0,82 (т, $J = 5,6$ Гц, 4H). |
| 103 | Белое твердое вещество | 362,19 $[M+H]^+$ (10,12 мин) | 1 | δ (ДМСО- d_6): 8,67 (с, 1H), 8,62 (т, д, $J = 6$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,87 (с, 3H) |
| 105 | Белое твердое вещество | 431,1 $[M+H]^+$, (0,988 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 7,77-7,89 (м, 2H), 7,54 (д, $J = 0,8$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,96-7,04 (м, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,73 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,22 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,38 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H) |
| 106 | Желтое твердое вещество | 428,1 $[M+H]^+$, (2,710) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,54 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J =$ 4,0 Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 2H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,56 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,24-2,20 (м, 1H), 1,09-1,06 (м, 2H), 0,86-0,83 (м, 2H) |
| 107 | Желтое твердое вещество | 446,1 $[M+H]^+$, (2,594 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 7,98 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J =$ 4,0 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 2,57 (с, 3H) |
| 108 | Желтое твердое вещество | 436,1 $[M+H]^+$, (2,531 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,55 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J =$ 4,0 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,14 (д, $J = 2,8$ Гц, 2H), 5,56 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,51 (д, J $= 6,4$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,43 (с, 3H) |
| 109 | Желтое | 432,2 | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,27 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), |

| | | | | |
|------------|---|--|---|--|
| | твердое вещество | $[M+H]^+$, (2,586 мин) | | 7,90 (д, $J = 9,2$ Гц, 1Н), 7,72-7,69 (м, 1Н), 7,38 (д, $J = 2,8$ Гц, 1Н), 7,33 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 4,97 (д, $J = 11,2$ Гц, 2Н), 4,86 (д, $J = 13,2$ Гц, 2Н), 4,77 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 4,29 (д, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,24 (д, $J = 5,6$ Гц, 2Н), 3,00 (д, $J = 17,2$ Гц, 3Н), 2,49 (д, $J = 4,4$ Гц, 3Н) |
| 110 | Желтое твердое вещество | 435,1 $[M+H]^+$, (2,412 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,20-9,18 (м, 1Н), 9,07 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,62-8,59 (м, 1Н), 8,11 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 7,69-7,66 (м, 1Н), 7,17 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 4,90 (с, 2Н), 4,56 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 2,68-2,61 (м, 1Н), 1,95-1,86 (м, 2Н) |
| 111 | Грязно- белое твердое вещество | 492,1 $[M+H]^+$, (2,946 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,08 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 8,06 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,15 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 4,98 (с, 2Н), 4,55 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 4,07 (с, 3Н), 2,67-2,59 (м, 1Н), 1,95-1,86 (м, 2Н) |
| 112 | Грязно- белое твердое вещество | 472,1 $[M+H]^+$, (2,772 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 7,97 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,15 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 4,86 (с, 2Н), 4,66 (с, 2Н), 4,03 (с, 2Н), 2,26-2,19 (м, 1Н), 1,18-1,16 (м, 2Н), 1,04-1,02 (м, 2Н) |
| 113 | Белое твердое вещество | 442,9 $[M+H]^+$, (2,025 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,38 (дд, $J = 1,6, 2,0$ Гц, 1Н), 8,82 (д, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,82 (т, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,07 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,93-7,90 (м, 1Н), 7,13 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,01 (м, 2Н), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 3,86 (м, 2Н) |
| 114 | Коричневое твердое вещество | 488,9 $[M+H]^+$, (2,375 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,38 (дд, $J = 1,6, 2,0$ Гц, 1Н), 9,07 (т, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 8,82 (дд, $J = 1,6, 2,0$ Гц, 1Н), 8,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,93-7,91 (м, 1Н), 7,15 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,01 (м, 2Н), 4,56 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 2,67-2,61 (м, 1Н), 1,95-1,86 (м, 2Н) |
| 115 | Желтое твердое вещество | 458,2 $[M+H]^+$, (2,567 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,80 (д, $J = 9,2$ Гц, 1Н), 7,59 (дд, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1Н), 7,28 (д, $J = 2,8$ Гц, 1Н), 7,13 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,52 (д, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,84 (с, 2Н), 4,06 (д, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,40-3,58 (м, 2Н), 3,09-3,30 (м, 4Н), |

| | | | | |
|-----|---|---|---|--|
| | | | | 2,40 (с, 3H), 2,19-2,30 (м, 1H), 1,60-1,73 (м, 1H) |
| 116 | Желтое твердое вещество | 460,1 [M+H] ⁺ , (2,674 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,61 (с, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,75-4,64 (м, 3H), 4,17-4,12 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 2,90-2,85 (м, 3H) |
| 117 | Белое твердое вещество | 432,0 [M+H] ⁺ , (2,689 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,56 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,29 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 8,05 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,51 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H). |
| 118 | Легкая Желтое твердое вещество | 432,1 [M+H] ⁺ , (2,590 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,83 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,65 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,57 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,74-5,36 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,51 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,86 с, 2H) |
| 119 | Желтое твердое вещество | 457,1 [M+H] ⁺ , (2,454 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,53 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,93 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,57 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,12 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,17 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,58 (т, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,54 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,88 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H) |
| 120 | Легкая Желтое твердое вещество | 518,1 [M+H] ⁺ , (3,133 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,06 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,11 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 8,07-7,92 (м, 3H), 7,17 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,56 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,01-1,80 (м, 2H) |
| 121 | Желтое твердое вещество | 419,1 [M+H] ⁺ , (2,322 мин) | 2 | δ (MeOD): 8,93 (с, 1H), 8,01 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 4,03 (с, 2H), 2,48 (с, 3H) δ (CDCl ₃): 9,03 (с, 1H), 8,85 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,73 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,60 (с, 3H) |
| 122 | Желтое твердое вещество | 489,0 [M+H] ⁺ , (2,621 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,53-9,36 (м, 1H), 9,36-9,30 (м, 1H), 8,84 (дд, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (д, <i>J</i> = 3,8 Гц, 1H), 7,83-8,02 (м, 2H), 7,23 (д, <i>J</i> = 3,8 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,46 (д, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 1,01-0,81 (м, 4H) |

| | | | | |
|-----|---|---|---|--|
| 123 | Легкая Желтое твердое вещество | 531,0 [M+H] ⁺ , (2,770 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,57-9,27 (м, 1H), 8,83 (ушир. д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,67 (ушир. т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,11 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, <i>J</i> = 8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,67-4,35 (м, 4H) |
| 124 | Светло желтое твердое вещество | 407,1 [M+H] ⁺ , (2,128 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,24 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,55 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,51-8,48 (м, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,55 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,51 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,86 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H). |
| 125 | Светло желтое твердое вещество | 490,1 [M+H] ⁺ , (2,564 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,64 (с, 1H), 8,54 (т, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,55 (т, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,61 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 4,51 (д, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,86 (д, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 3,81 (т, <i>J</i> = 5,3 Гц, 2H), 3,17 (с, 3H) |
| 126 | Легкая Желтое твердое вещество | 472,1 [M+H] ⁺ , (2,774 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,55 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 8,05-7,95 (м, 3H), 7,14 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,56 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,52 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,87 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,48-2,44 (м, 3H) |
| 127 | Желтое твердое вещество | 477,1 [M+H] ⁺ , (2,552 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,38 (q, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,83 (q, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,21 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,41 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,02-2,96 (м, 2H), 1,18 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H). |
| 128 | Легкая Желтое твердое вещество | 432,1 [M+H] ⁺ , (2,548 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,34 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> = 3,9 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,59 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,17 (д, <i>J</i> = 3,9 Гц, 1H), 5,48 (т, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 5,28 (квин, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,86 (д, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,53 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H) |
| 129 | Белое твердое вещество | 446,1 [M+H] ⁺ , (2,670 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,07 (с, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 8,37 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,18 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,49 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 5,27 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,12 (с, 3H), 3,86 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 3H), |

| | | | | |
|------------|---|---|---|--|
| | | | | 1,53 (д, $J = 7,2$ Гц, 4Н) |
| 130 | Легкая Желтое твердое вещество | 460,1 [M+H] ⁺ , (2,640 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,61 (с, 1Н), 8,34 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 8,05 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,16 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,47 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 5,27 (т, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 4,99 (с, 2Н), 4,07 (с, 3Н), 3,86 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 1,52 (д, $J = 7,2$ Гц, 3Н) |
| 131 | Желтое твердое вещество | 457,1 [M+H] ⁺ , (2,367 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,40 (дд, $J = 4,4, 1,6$ Гц, 1Н), 8,84 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1Н), 8,07-8,18 (м, 1Н), 7,93 (дд, $J = 8,4, 4,4$ Гц, 1Н), 7,17-7,30 (м, 1Н), 5,02 (с, 2Н), 4,72-4,80 (м, 2Н), 4,68 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 4,10-4,22 (м, 2Н), 2,83-2,95 ч/млн (м, 3Н) |
| 132 | Желтое твердое вещество | 490,1 [M+H] ⁺ , (2,326 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,09 (с, 1Н), 8,56 (т, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,04 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,57 (т, $J = 5,8$ Гц, 1Н), 4,96 (с, 2Н), 4,68 (т, $J = 5,2$ Гц, 2Н), 4,50 (д, $J = 6,2$ Гц, 2Н), 3,82-3,91 (м, 4Н), 3,23 (с, 3Н) |
| 133 | Легкая Желтое твердое вещество | 472,3 [M+H] ⁺ , (2,717 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,55-8,52 (м, 2Н), 8,04 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 7,12 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 5,55 (ушир. т, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,97 (с, 2Н), 4,51 (ушир. д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 4,06-3,90 (м, 1Н), 3,86 (ушир. д, $J = 5,6$ Гц, 2Н), 1,08-1,28 (м, 4Н) |
| 134 | Легкая Желтое твердое вещество | 500,1 [M+H] ⁺ , (2,906 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,49 (с, 1Н), 8,11-8,02 (м, 2Н), 7,83-7,76 (м, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,13-7,08 (м, 1Н), 5,43 (с, 1Н), 4,96 (с, 2Н), 4,47 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 4,02 (с, 3Н), 1,25 (с, 6Н) |
| 135 | Желтое твердое вещество | 459,9 [M+H] ⁺ , (2,373 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,11 (с, 1Н), 8,54 (т, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,04 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,12 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 5,55 (т, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,95 (с, 2Н), 4,58-4,44 (м, 5Н), 3,86 (д, $J = 5,6$ Гц, 2Н), 1,54 (т, $J = 7,2$ Гц, 3Н) |
| 136 | Легкая Желтое твердое вещество | 459,9 [M+H] ⁺ , (2,700 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,62 (с, 1Н), 8,55 (ушир. т, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,05 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,13 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,56 (т, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,98 (с, 2Н), 4,58-4,41 (м, 4Н), 3,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 1,44 (т, $J = 7,2$ Гц, 3Н) |
| 137 | Светло | 444,1 | 2 | δ (ДМСО- d_6): 7,90 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,78 (д, $J =$ |

| | | | | |
|-----|---|---|---|--|
| | желтое твердое вещество | [M+H] ⁺ , (2,631 мин) | | 9,2 Гц, 1Н), 7,48 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 7,11 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 4,81 (с, 2Н), 4,70 (с, 2Н), 4,25 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 3,90 (т, J = 5,2 Гц, 2Н), 3,44 (т, J = 4,8 Гц, 2Н), 2,59 (с, 3Н) |
| 138 | Желтое твердое вещество | 469,1 [M+H] ⁺ , (2,438 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 9,34 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 8,60 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,89 (т, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,73-7,69 (м, 1Н), 7,13 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 4,81 (д, J = 10,0 Гц, 4Н), 4,25 (с, 2Н), 3,91 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,44 (т, J = 5,2 Гц, 2Н) |
| 139 | Светло желтое твердое вещество | 454,1 [M+H] ⁺ , (2,615 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 8,54 (т, J = 6,4 Гц, 1Н), 8,07 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 8,02 (т, J = 9,2 Гц, 1Н), 7,76-7,73 (м, 1Н), 7,40 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 7,13 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 6,77 (т, J = 54,8 Гц, 1Н), 5,56 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 4,98 (с, 2Н), 4,51 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 4,01 (с, 3Н), 3,86 (д, J = 5,6 Гц, 2Н) |
| 140 | Желтое твердое вещество | 418,9 [M+H] ⁺ , (2,137 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 8,94 (д, J = 3,2 Гц, 1Н), 8,55 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 8,09 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,70 (д, J = 3,2 Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 5,56 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 4,89 (с, 2Н), 4,52 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 4,01 (с, 3Н), 3,87 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,46 (с, 4Н) |
| 141 | Желтое твердое вещество | 458,2 [M+H] ⁺ , (2,567 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 8,12 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,80 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 7,60-7,57 (м, 1Н), 7,28 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,13 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 5,52 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 4,84 (с, 2Н), 4,08-4,03 (м, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,41-3,59 (м, 2Н), 3,05-3,30 (м, 4Н), 2,40 (с, 3Н), 2,19-2,30 (м, 1Н), 1,57-1,75 (м, 1Н) |
| 142 | Желтое твердое вещество | 440,1 [M+H] ⁺ , (2,669 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 8,54 (т, J = 6,4 Гц, 1Н), 8,09-8,06 (м, 2Н), 8,03-7,98 (м, 1Н), 7,14 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 5,55 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 4,88 (с, 2Н), 4,51 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,86 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,45 (с, 3Н). |
| 143 | Желтое твердое вещество | 418,1 [M+H] ⁺ , (2,391 | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 8,53 (т, J = 6,4 Гц, 1Н), 8,06 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 7,79 (т, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,12 (т, J = 3,6 Гц, 2Н), 5,56-5,53 (м, 1Н), |

| | | | | |
|------------|---|---|---|--|
| | | мин) | | 4,57 (с, 2Н), 4,51 (т, $J = 6,4$ Гц, 2Н), 4,03 (с, 3Н), 3,86 (с, 2Н), 2,07 (с, 3Н) |
| 144 | Желтое твердое вещество | 432,1 [M+H] ⁺ , (2,621 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,56 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,10 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,80 (д, $J = 9,2$ Гц, 1Н), 7,59 (дд, $J = 9,2$, 2,8 Гц, 1Н), 7,27 (д, $J = 2,8$ Гц, 1Н), 7,15 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,57 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 4,85 (с, 2Н), 4,53 (д, $J = 6,2$ Гц, 2Н), 4,23 (q, $J = 6,8$ Гц, 2Н), 3,88 (д, $J = 5,6$ Гц, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 1,43 (т, $J = 6,8$ Гц, 3Н) |
| 145 | Светло желтое твердое вещество | 433,1 [M+H] ⁺ , (2,524 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,03 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,08 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 7,15 (т, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,56 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 4,87 (с, 2Н), 4,51 (т, $J = 6,4$ Гц, 2Н), 4,45-4,40 (м, 2Н), 3,86 (д, $J = 6,5$ Гц, 2Н), 2,49 (с, 3Н), 1,38 (т, $J = 7,2$ Гц, 3) |
| 146 | Легкая Желтое твердое вещество | 440,0 [M+H] ⁺ , (2,672 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,55 (т, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,12-8,03 (м, 2Н), 7,72 (дд, $J = 8,8$, 1,1 Гц, 1Н), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 5,56 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 4,78 (с, 2Н), 4,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 3,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 3,31-3,29 (м, 2Н), 2,34 (с, 3Н) |
| 147 | Желтое твердое вещество | 499,2 [M+H] ⁺ , (2,468 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,54 (с, 1Н), 8,07 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,68 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,69-7,55 (м, 1Н), 7,13 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 6,72 (д, $J = 2,4$ Гц, 1Н), 5,55 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 4,79 (с, 2Н), 4,51 (д, $J = 6,4$ Гц, 2Н), 4,21 (с, 1Н), 4,07-4,00 (м, 3Н), 3,86 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 3,76 (д, $J = 10,4$ Гц, 1Н), 3,45 (д, $J = 10,8$ Гц, 1Н), 2,37 (с, 3Н), 2,15-2,00 (м, 1Н), 1,98-1,94 (м, 2Н), 1,78-1,60 (м, 1Н) |
| 148 | Легкая Желтое твердое вещество | 486,1 [M+H] ⁺ , (2,692 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,55 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 5,56 (т, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,89 (с, 2Н), 4,52 (д, $J = 6,4$ Гц, 2Н), 4,04 (с, 3Н), 3,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 2,47-2,48 (м, 3Н) |
| 149 | Желтое твердое вещество | 431,9 [M+H] ⁺ , (2,443 | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,92 (с, 1Н), 8,53 (д, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,07 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,55 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 4,83 (с, 2Н), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, |

| | | | | |
|------------|---|---|---|--|
| | | мин) | | 2Н), 3,86 (д, $J = 5,6$ Гц, 2Н), 3,17 (с, 6Н), 2,32 (с, 3Н). |
| 150 | Легкая Желтое твердое вещество | 499,1 [M+H] ⁺ , (3,066 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,55 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,09 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 5,56 (т, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,86 (с, 2Н), 4,52 (д, $J = 6,4$ Гц, 2Н), 3,87 (д, $J = 5,6$ Гц, 2Н), 3,14 (с, 6Н), 2,47 (с, 3Н) |
| 151 | Легкая Желтое твердое вещество | 485,1 [M+H] ⁺ , (3,086 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,55 (т, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,08 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 6,99 (к, $J = 4,8$ Гц, 1Н), 6,80 (д, $J = 1,2$ Гц, 1Н), 5,57 (с, 1Н), 4,86 (с, 2Н), 4,51 (д, $J = 6,4$ Гц, 2Н), 3,87 (с, 2Н), 2,91 (д, $J = 5,2$ Гц, 3Н), 2,60-2,41 (м, 16Н) |
| 152 | Белое твердое вещество | 443,1 [M+H] ⁺ , (2,451 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,19 (дд, $J = 4,4, 1,6$ Гц, 1Н), 8,51-8,62 (м, 2Н), 8,16 (дд, $J = 8,4, 4,4$ Гц, 1Н), 8,06 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,13 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,55 (т, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,89 (с, 2Н), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 3,86 (д, $J = 5,6$ Гц, 2Н) |
| 153 | Белое твердое вещество | 389,0 [M+H] ⁺ , (2,084 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,96 (дд, $J = 4,0, 1,6$ Гц, 1Н), 8,54 (т, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,27 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1Н), 8,08 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 7,97 (дд, $J = 8,4, 4,0$ Гц, 1Н), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 5,56 (т, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,77 (с, 2Н), 4,51 (д, $J = 6,4$ Гц, 2Н), 3,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 2,49-2,48 (м, 4Н) |
| 154 | Легкая Желтое твердое вещество | 473,1 [M+H] ⁺ , (2,700 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,33 (с, 1Н), 8,55 (т, $J = 6,4$ Гц, 1Н), 8,06 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 7,13 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 5,56 (т, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 4,99 (с, 3Н), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 3Н), 4,07 (с, 4Н), 3,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 3Н) |
| 155 | Желтое твердое вещество | 453,0 [M+H] ⁺ , (1,500 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,39 (дд, $J = 4,4, 1,6$ Гц, 1Н), 8,83 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1Н), 8,11 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 7,92 (дд, $J = 8,4, 4,4$ Гц, 1Н), 7,21 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 5,01 (с, 2Н), 4,62 (с, 2Н), 2,28 (т, $J = 8,0$ Гц, 2Н), 2,05-1,81 (м, 2Н) |
| 156 | Желтое | 469,1 | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,34-9,45 (м, 1Н), 8,84 (дд, $J = 8,4,$ |

| | | | | |
|------------|---|--|---|--|
| | твердое вещество | $[M+H]^+$, (2,329 мин) | | 1,2 Гц, 1Н), 8,13 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 7,93 (дд, $J=8,4$, 4,4 Гц, 1Н), 7,21 (д, $J=3,6$ Гц, 1Н), 5,63 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 5,02 (с, 2Н), 4,64 (с, 2Н), 4,08-4,24 (м, 1Н), 3,15-3,27 (м, 2Н), 2,23-2,33 (м, 1Н), 1,77-1,69 (м, 1Н) |
| 157 | Желтое твердое вещество | 453,0 $[M+H]^+$, (1,500 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,39 (дд, $J=4,4$, 1,6 Гц, 1Н), 8,83 (дд, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1Н), 8,11 (д, $J=3,6$ Гц, 1Н), 7,92 (дд, $J=8,4$, 4,4 Гц, 1Н), 7,21 (д, $J=3,6$ Гц, 1Н), 5,01 (с, 2Н), 4,62 (с, 2Н), 2,28 (т, $J=8,0$ Гц, 2Н), 2,05-1,81 (м, 2Н) |
| 158 | Желтое твердое вещество | 436,1 $[M+H]^+$, (2,450 мин) | 2 | δ (CD ₃ CN): 7,97-7,87 (м, 1Н), 7,79-7,72 (м, 1Н), 7,68-7,63 (м, 1Н), 7,61-7,50 (м, 1Н), 7,11 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 4,62 (с, 4Н), 4,00 (с, 3Н), 3,96 (д, $J=6,0$ Гц, 2Н), 3,56 (т, $J=6,0$ Гц, 1Н), 2,35 (с, 3Н) |
| 159 | Желтое твердое вещество | 487,1 $[M+H]^+$, (2,814 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,34 (с, 1Н), 8,10 (д, $J=3,8$ Гц, 1Н), 7,41 (с, 1Н), 7,22 (д, $J=3,8$ Гц, 1Н), 4,99 (с, 2Н), 4,71-4,80 (м, 3Н), 4,67 (т, $J=5,6$ Гц, 1Н), 4,13 (д, J $=5,6$ Гц, 2Н), 4,08 (с, 3Н), 2,91 (с, 3Н) |
| 160 | Легкая Желтое твердое вещество | 433,1 $[M+H]^+$, (2,305 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,93 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 8,55 (т, $J=$ 6,0 Гц, 1Н), 8,09 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 7,68 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 7,14 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 5,56 (т, $J=5,6$ Гц, 1Н), 4,88 (с, 2Н), 4,51 (д, $J=6,4$ Гц, 2Н), 4,29 (q, J $=7,2$ Гц, 2Н), 3,87 (д, $J=5,6$ Гц, 2Н), 2,46 (с, 4Н), 1,43 (т, $J=6,8$ Гц, 3Н) |
| 161 | Желтое твердое вещество | 445,1 $[M+H]^+$, (2,305 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,95 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 8,14 (д, $J=$ 3,6 Гц, 1Н), 7,71 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 7,26 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 4,90 (с, 2Н), 4,77 (с, 2Н), 4,11 (с, 3Н), 4,02 (с, 3Н), 3,92-3,75 (м, 3Н), 3,42-3,35 (м, 3Н), 2,47- 2,41 (м, 5Н) |
| 162 | Желтое твердое вещество | 433,1 $[M+H]^+$, (2,264 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,94 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 8,12 (д, $J=$ 3,6 Гц, 1Н), 7,70 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 7,22 (д, $J=3,6$ Гц, 1Н), 4,89 (с, 2Н), 4,60-4,79 (м, 3Н), 4,07-4,19 (м, 2Н), 4,01 (с, 3Н), 2,86-2,95 (м, 3Н), 2,44 (с, 3Н) |
| 163 | Белое | 431,1 | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,94 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 8,62 (т, $J=$ |

| | | | | |
|-----|---|---|---|---|
| | твердое вещество | [M-H] ⁻ , (2,363 мин) | | 6,0 Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 4,01 (с, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,31-3,30 (м, 3H), 2,46 (с, 3H) |
| 164 | Желтое твердое вещество | 455,1 [M+H] ⁺ , (2,286 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,11 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,57 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,66-7,00 (м, 1H), 5,58 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,52 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H) |
| 165 | Светло желтое твердое вещество | 374,1 [M+H] ⁺ , (2,267 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,00 (дд, $J = 4,0, 1,6$ Гц, 1H), 8,54 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,41 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J = 8,4, 4,4$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,56 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,50 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H) |
| 166 | Желтое твердое вещество | 397,0 [M+H] ⁺ , (2,310 мин) | 6 | ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 13,30 (ушир. с, 1H), 8,56 (ушир. т, 1H, $J=6,3$ Гц), 8,20 (д, 1H, $J=1,8$ Гц), 7,9-8,0 (м, 2H), 7,12 (д, 1H, $J=3,7$ Гц), 5,57 (т, 1H, $J=5,7$ Гц), 4,95 (с, 2H), 4,49 (д, 2H, $J=6,2$ Гц), 3,85 (д, 2H, $J=5,7$ Гц), 2,07 (с, 1H) |
| 167 | Коричневое твердое вещество | 393,0 [M+H] ⁺ , (2,692 мин) | 6 | н.о. |
| 168 | Желтое твердое вещество | 393,0 [M+H] ⁺ , (2,706 мин) | 6 | н.о. |
| 169 | Белое твердое вещество | 376,1 [M+H] ⁺ , (2,206 мин) | 6 | н.о. |
| 170 | Желтое твердое | 377,0 [M+H] ⁺ , | 6 | н.о. |

| | | | | |
|-----|--------------------------------|--|---|---|
| | вещество | (2,815 мин) | | |
| 171 | Желтое твердое вещество | 458,1 [M+H] ⁺ , (2,674 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,68-8,55 (м, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,59 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,35-4,59 (м, 2H), 4,26 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,83-3,65 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,19-2,02 (м, 1H), 1,95-1,63 (м, 3H) |
| 172 | Желтое твердое вещество | 438,1 [M+H] ⁺ , (2,741 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,57 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,12 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,59 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,19 (д, <i>J</i> = 3,9 Гц, 1H), 6,12-6,47 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,58 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,39 ч/млн (с, 3H) |
| 173 | Коричневое твердое вещество | 393,1 [M+H] ⁺ , (2,153 мин) | 6 | н.о. |
| 174 | Желтое твердое вещество | 397,0 [M+H] ⁺ (2,772 мин) | 6 | н.о. |
| 176 | Светло желтое твердое вещество | 362,9 [M+H] ⁺ , (1,928 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,55 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,34 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 8,13 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,71 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,63 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,55 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H). |
| 177 | Желтое твердое вещество | 417,0 [M+H] ⁺ , (2,369 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,65-8,50 (м, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,59 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,14 (с, 2H), 2,41 (с, 3H) |
| 178 | Желтое твердое вещество | 457,0 [M+H] ⁺ , (2,512 | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,60 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,603-7,537 (м, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,126 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), |

| | | | | |
|------------|---|---|---|--|
| | | мин) | | 4,48 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,944 (с, 3H), 3,33(с, 3H), 3,09(д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,399 (с, 3H), 2,216 (с, 3H). |
| 179 | Желтое твердое вещество | 373,9 [M+H] ⁺ , (2,209 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,16-9,14 (м, 1H), 8,63 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,55 (т, $J = 6,2$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,61 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,57 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H) |
| 180 | Желтое твердое вещество | 406,1 [M+H] ⁺ , (2,477 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 9,58 (с, 1H), 8,79 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,548 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,563 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,50 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H). |
| 181 | Желтое твердое вещество | 362,9 [M+H] ⁺ , (2,000 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,54 (с, 2H), 8,12 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,33 (д, $J = 4,8$, 1H), 7,11 (д, $J = 4,0$, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,49 (д, $J = 6,4$, 2H), 3,86 (д, $J = 5,2$, 2H) |
| 182 | Желтое твердое вещество | 362,9 [M+H] ⁺ , (2,215 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,53 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 8,14 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,50 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H) |
| 183 | Желтое твердое вещество | 431,1 [M+H] ⁺ , (2,452 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,55 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,52 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,09 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H) |
| 184 | Светло желтое твердое вещество | 229,0 [M+H] ⁺ , (2,482 мин) | 2 | δ (ДМСО- d_6): 8,06 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,51-7,60 (м, 1H), 7,18-7,27 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,48-3,56 (м, 1H), 2,67-2,88 (м, 2H), 2,36 (д, $J = 1,6$ Гц, 3H), 1,75-2,08 (м, 2H), 1,55-1,73 (м, 2H) |

| | | | | |
|-----|---|---|---|---|
| 185 | Светло желтое твердое вещество | 432,0 [M+H] ⁺ , (2,513 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,543-8,511 (м, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,59 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,48 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,03-4,0 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,22 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H). |
| 186 | Белое твердое вещество | 432,0 [M+H] ⁺ , (2,514 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,546-8,512 (м, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,59 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,48 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,03-4,0 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,22 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). |
| 189 | Светло желтое твердое вещество | 431,1 [M+H] ⁺ , (2,598 мин) | 2 | δ (ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,08 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 9,2, Гц, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,08-7,16 (м, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,43 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,43 (с, 3H) |
| 190 | Желтое твердое вещество | 461,2 [M+H] ⁺ , (2,835 мин) | 2 | δ (CDCl ₃): δ = 8,91 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 7,86 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,55 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,54 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 1,48 (с, 9H) |
| 191 | Белое твердое вещество | 467,19 [M+H] ⁺ , (4,23 мин) | 5 | 1H ЯМР [400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1,11 (с, 9H), 4,46 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,85 (с, 2H), 7,07 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,88-7,99 (м, 2H), 8,04 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 8,16-8,34 (м, 4H). |
| 192 | Желтое твердое вещество | 420,23 [M+H] ⁺ , (14,76 мин). | 1 | 1H ЯМР [400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1,11 (с, 9H), 4,02 (с, 3H), 4,71 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,66 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H). |
| 193 | Грязно- белое твердое вещество | 400,28 [M+H] ⁺ , (14,66 мин) | 4 | 1H ЯМР [400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1,13 (с, 9H), 4,46 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 5,00 (с, 2H), 7,11 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 8,04-8,20 (м, 5H), 8,34 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 9,42 (с, 1H). |
| 194 | Грязно- белое | 414,28 [M+H] ⁺ , | 4 | 1H ЯМР [400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1,12 (с, 9H), 2,81(с,3H),4,46 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 7,10 |

| | | | | |
|-----|---|--|---|---|
| | твердое вещество | (14,38 мин) | | (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 8,02-8,23 (м, 5Н), 8,34 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н). |
| 195 | Грязно- белое твердое вещество | 468,29 [M+H] ⁺ , (17,36 мин) | 4 | 1Н ЯМР [400 МГц, ДМСО-d ₆]: δ 1,12 (с, 9Н), 4,47 (д, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 5,09 (с, 2Н), 7,13 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 8,23 (ушир с., 3Н), 8,34 (т, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 8,43 (т, $J = 4,4$ Гц, 1Н). |
| 196 | Светло желтое твердое вещество | 430,9 [M+H] ⁺ , (2,440 мин) | 2 | δ (ДМСО-d ₆): 7,98 (д, $J = 4,0$ Гц, 1Н), 7,77 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 7,59 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,43 (т, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,14 (д, $J = 3,6$ Гц, 1Н), 4,94 (с, 2Н), 4,65 (с, 2Н), 4,03 (с, 2Н) |

Таблица 4

Пример 2. Анализ клеточного связывания с мишенью – NanoBRET

Материалы и способы

[307] Связывание с мишенью NanoBRET осуществляли против каталитического домена 2 (CD2) HDAC6 с небольшими изменениями протокола производителя набора (Promega). Экспрессия экзогенного слияния NanoLuc-HDAC6(CD2) и HEK293T была достигнута после временной трансфекции реагентом для трансфекции FuGENE HD (Promega). Анализ внутриклеточного взаимодействия с мишенью на HDAC6(CD2) проводили в формате 384-луночного планшета с 8000 клеток на лунку и концентрацией меченого вещества 0,125 мкМ или 0,600 мкМ для HDAC6(CD2). Соединения (растворенные в 100% ДМСО) или ДМСО (носитель) добавляли либо вручную, разбавляя их в культуральной среде при 8-кратной конечной аналитической концентрации и затем добавляя 5 мкл в аналитический планшет, либо автоматически, добавляя 160 нл соединения к 5 мкл OptiMEM без фенольного красного (Gibco) с использованием Echo650 (Labcyte). Раствор меченого вещества добавляли к клеткам перед высевом 35 мкл смеси клеток/меченого вещества в планшет для анализа. Конечный объем реакции составлял 40 мкл, конечная концентрация ДМСО составляла 1,4% (добавление соединения вручную) или 1,25% (добавление соединения автоматически). Планшеты для анализа инкубировали при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 2 часов. Субстрат/ингибитор NanoBRET Nano-glo получали путем разведения субстрата NanoBRET Nano-Glo (1:332) и внеклеточного ингибитора (1:1000) в среде для анализа (Promega). Субстрат/ингибитор NanoBRET TE Nano-glo добавляли к клеткам и измерение донорного и акцепторного сигнала NanoBRET (460-80 и 647-75 соответственно) проводили при комнатной температуре с помощью планшет-пидера либо EnVision Xcite (PerkinElmer), либо CLARIOstar (BMG Labtech) через 1-2 минуты после

добавления субстрата NanoLuc. Соотношения BRET рассчитывали по соотношению сигналов акцептор/донор ($mBRET = \text{акцептор/донор} \cdot 1000$) и нормализовали для каждого планшета. Процент ингибирования рассчитывали, устанавливая $mBRET$, полученный с клетками без меченого вещества, на 100%, тогда как $mBRET$, полученный с неингибированными клетками с меченым веществом, устанавливали на 0%. Значения IC_{50} рассчитывали на основе процентного ингибирования с использованием логарифма (ингибитор) в зависимости от ответа – нелинейной регрессии с переменным наклоном (четыре параметра) в программном обеспечении GraphPad Prism.

Результаты

[308] Результаты этих анализов представлены в **таблице 5** ниже, где «+» означает: $1000 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 10000 \text{ нМ}$, «++» означает: $500 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 1000 \text{ нМ}$, «+++» означает: $100 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 500 \text{ нМ}$ и «++++» означает: $IC_{50} < 100 \text{ нМ}$.

| № соед. | IC_{50} (взаимодействие HDAC6(CD2)) | № соед. | IC_{50} (взаимодействие HDAC6(CD2)) | № соед. | IC_{50} (взаимодействие HDAC6(CD2)) |
|------------|---|---------|---|---------|---|
| 1 | +++ | 33 | +++ | 66 | ++++ |
| 2 | +++ | 34 | +++ | 67 | +++ |
| 3 | ++++ | 35 | +++ | 68 | +++ |
| 4 | ++ | 36 | ++++ | 69 | +++ |
| 5 | ++ | 37 | + | 70 | +++ |
| 6 | +++ | 38 | ++++ | 71 | ++++ |
| 7 | ++++ | 39 | ++ | 72 | ++++ |
| 8 | +++ | 40 | + | 73 | ++++ |
| 9 | +++ | 41 | ++++ | 74 | ++++ |
| 10 | +++ | 42 | ++ | 75 | +++ |
| 11 | +++ | 43 | +++ | 76 | ++++ |
| 12 | +++ | 44 | +++ | 77 | ++++ |
| 13 | +++ | 45 | ++++ | 78 | ++++ |
| 14 | +++ | 46 | ++++ | 79 | ++++ |
| 15 | +++ | 47 | +++ | 80 | ++++ |
| 16 | +++ | 48 | ++++ | 81 | ++++ |
| 17 | +++ | 49 | ++++ | 82 | ++++ |
| 18 | +++ | 50 | +++ | 83 | ++++ |
| 19 | +++ | 51 | +++ | 84 | ++++ |

| | | | | | |
|------------|------|------------|------|------------|------|
| 20 | +++ | 52 | ++ | 85 | ++++ |
| 21 | ++ | 55 | ++ | 86 | + |
| 22 | ++++ | 56 | ++++ | 87 | +++ |
| 23 | +++ | 57 | +++ | 88 | + |
| 24 | +++ | 58 | + | 89 | + |
| 25 | +++ | 59 | +++ | 90 | + |
| 26 | +++ | 60 | ++++ | 91 | +++ |
| 27 | +++ | 61 | ++++ | 92 | +++ |
| 28 | ++ | 62 | ++++ | 93 | +++ |
| 29 | +++ | 63 | +++ | 94 | +++ |
| 30 | ++++ | 64 | ++++ | 95 | +++ |
| 31 | + | 65 | ++ | 96 | ++ |
| 97 | +++ | 128 | +++ | 159 | ++++ |
| 98 | ++++ | 129 | ++++ | 160 | ++++ |
| 99 | ++++ | 130 | +++ | 161 | +++ |
| 100 | +++ | 131 | ++++ | 162 | +++ |
| 101 | +++ | 132 | ++++ | 163 | ++++ |
| 102 | +++ | 133 | ++++ | 164 | ++++ |
| 103 | ++ | 134 | +++ | 165 | +++ |
| 104 | +++ | 135 | ++++ | 166 | + |
| 105 | + | 136 | ++++ | 167 | + |
| 106 | ++++ | 137 | +++ | 168 | + |
| 107 | +++ | 138 | ++++ | 169 | + |
| 108 | +++ | 139 | +++ | 170 | + |
| 109 | ++ | 140 | ++++ | 171 | +++ |
| 110 | +++ | 141 | +++ | 172 | +++ |
| 111 | +++ | 142 | ++++ | 173 | + |
| 112 | ++++ | 143 | +++ | 174 | + |
| 113 | ++++ | 144 | ++++ | 176 | + |
| 114 | ++++ | 145 | ++++ | 177 | +++ |
| 115 | ++ | 146 | ++++ | 178 | ++++ |
| 116 | +++ | 147 | ++++ | 179 | +++ |
| 117 | ++++ | 148 | ++++ | 180 | +++ |
| 118 | ++++ | 149 | ++++ | 181 | +++ |

| | | | | | |
|------------|------|------------|------|------------|------|
| 119 | ++++ | 150 | ++++ | 182 | + |
| 120 | +++ | 151 | +++ | 183 | +++ |
| 121 | ++++ | 152 | ++++ | 184 | +++ |
| 122 | ++++ | 153 | ++++ | 185 | ++++ |
| 123 | ++++ | 154 | ++++ | 186 | +++ |
| 124 | ++++ | 155 | ++++ | 189 | +++ |
| 125 | ++++ | 156 | ++++ | 190 | +++ |
| 126 | ++++ | 157 | ++++ | 193 | +++ |
| 127 | ++++ | 158 | ++++ | 194 | +++ |
| | | | | 196 | + |

Таблица 5

[309] Результаты ясно свидетельствуют о том, что соединения формулы (I) эффективно ингибируют взаимодействие между каталитическим доменом 2 HDAC6 и его субстратом, тем самым ингибируя его деацетилирующую активность. Таким образом, этот анализ показывает, что соединения формулы (I) можно использовать для лечения и/или предотвращения HDAC6-ассоциированных заболеваний.

Пример 3. Измерение ацетилированного α -тубулина *in vitro*

Материалы и способы

[310] Клетки HeLa культивировали в бессывороточной среде UltraCulture (Lonza) с добавлением 2 mM глутамин (Lonza). Анализы проводились в формате 96 или 384 лунок, различия в протоколах анализа подробно описаны в **таблице 6**. Клетки на лунку высевали и инкубировали в течение ночи при 37°C в течение ночи во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Плотность клеток и объемы посева подробно описаны в **таблице 6**. Соединения (растворенные в 100% ДМСО) или ДМСО (носитель) добавляли вручную путем разведения их в культуральной среде при 10-кратной конечной концентрации анализа и добавления 10 мкл к клеткам (протокол с 96 лунками). Альтернативно 50 нл соединения добавляли непосредственно к клеточной культуре с использованием Echo650 (Labcyte) (протокол с 384 лунками). В этом анализе конечная концентрация ДМСО составляет 0,1%-0,4%. Трихостатин А (TSA) использовали в качестве положительного контроля. Клетки инкубировали с соединениями при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 6 часов. Уровни ацетилированного тубулина (Lys40) оценивали иммуноцитохимически с использованием мишене-специфичных антител. Клетки фиксировали с помощью 4% PFA при комнатной температуре, как подробно описано в **таблице 6**. После 2-3 стадий промывки PBS клетки пермеабелизировали 0,5% Triton в PBS при комнатной температуре в течение 10 минут с последующими 1-2

промывками PBS. Чтобы избежать окрашивания неспецифическими антителами, клетки блокировали 3% BSA в PBS при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем клетки инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре с анти-ацетилованным тубулином 1:3000 (мышинное моноклональное антитело, ацетилованный тубулин Lys40, клон 6-11B, Sigma) и анти- α -тубулином 1:1000 (кроличье моноклональное, abcam), разведенным в 1% BSA. Клетки промывали 2-3 раза PBS и метили в течение 1 часа при комнатной температуре козьими антимышиными антителами, конъюгированными с Alexa 647 (ThermoFisher), и козьими антикроличьими антителами, конъюгированными с Alexa 555 (ThermoFisher), вторичными антителами, разведенными в 1% BSA до конечной концентрации 1:1000. Одновременно ядра окрашивали Хёхстом (ThermoFisher) 1:10000-1:15000. Время инкубации и температура первичных антител подробно описаны в **таблице 6**. Клетки промывали 2-3 раза PBS и визуализировали с помощью Operetta CLS или Opera Phenix (PerkinElmer). Визуализация более подробно описана в **таблице 6**. Для анализа изображений использовалось программное обеспечение для анализа Harmony (PerkinElmer). Интенсивность цитоплазмы (определенную по общему окрашиванию α -тубулина) на лунку использовали для количественного определения α -тубулина (ацетилованного и общего). Интенсивности измеряли на клетку, а затем усредняли на лунку. Средние уровни интенсивности ацетилованного тубулина были нормализованы до средних уровней интенсивности общего тубулина. Изменения ацетилованного тубулина нормализовали для каждого планшета с использованием программного обеспечения GraphPad Prism: ацетилование тубулина в клетках, обработанных носителем (DMCO), было установлено на 0%, а ацетилование тубулина в клетках, обработанных TSA, было установлено на 100%. Значения EC50 рассчитывали с использованием логарифма (ингибитор) в зависимости от ответа – нелинейной регрессии с переменным наклоном (четыре параметра) в программном обеспечении GraphPad Prism.

| | Протокол 1 | Протокол 2 |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Формат планшета | 96-луночный | 384-луночный |
| кол-во клеток/лунка | 5000 | 2000 |
| Объема высева клеток | 90 мкл | 50 мкл |
| Фиксация | 1-стадия • 10% PFA добавляли | 2-стадия • 4% PFA добавляли |

| | | |
|-------------------------------|--|--|
| | непосредственно к среде, 15 мин. при к. т. | непосредственно к среде в соотношении 1:1, 10 мин. при к. т. • 4% PFA добавляли непосредственно в клетки, 10 мин. при к. т. |
| Инкубация антитела | α -тубулин (ацетилированный и общий): ON, 4°C | α -тубулин (ацетилированный и общий): 1 ч., к. т. |
| визуализация | Operetta CLS • 40x вода, объектив NA1.1 • 16 областей | Opera Phenix • 10-кратная конфокальность объектива и вращающегося диска • 1 поле, 3 фокальные плоскости, проекция максимальной интенсивности |

Таблица 6

Результаты

[311] Результаты этого анализа представлены в **таблице 7** ниже, где «+» означает: $1000 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 3333 \text{ нМ}$, «++» означает: $500 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 1000 \text{ нМ}$, «+++» означает: $100 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 500 \text{ нМ}$, «++++» означает: $IC_{50} < 100 \text{ нМ}$, и «-» означает: $IC_{50} > 3333 \text{ нМ}$.

| № соед. | IC ₅₀ (Деацетилирование тубулина) | № соед. | IC ₅₀ (Деацетилирование тубулина) | № соед. | IC ₅₀ (Деацетилирование тубулина) |
|------------|--|------------|--|------------|--|
| 5 | - | 49 | +++ | 87 | + |
| 7 | +++ | 50 | +++ | 91 | - |
| 8 | - | 51 | + | 95 | ++ |
| 9 | + | 59 | +++ | 97 | + |
| 10 | + | 60 | +++ | 98 | + |
| 12 | + | 61 | ++++ | 106 | +++ |
| 16 | + | 62 | +++ | 107 | +++ |
| 17 | ++ | 63 | +++ | 108 | +++ |
| 18 | + | 64 | ++++ | 109 | +++ |
| 19 | + | 65 | + | 110 | ++++ |
| 20 | +++ | 66 | +++ | 111 | +++ |
| 21 | + | 67 | +++ | 112 | +++ |
| 22 | +++ | 68 | +++ | 113 | ++++ |

| | | | | | |
|------------|------|------------|------|------------|------|
| 23 | ++ | 69 | +++ | 114 | ++++ |
| 25 | - | 70 | +++ | 115 | ++ |
| 27 | + | 71 | ++++ | 116 | +++ |
| 28 | + | 72 | ++++ | 117 | ++++ |
| 30 | + | 73 | +++ | 118 | +++ |
| 31 | + | 74 | +++ | 119 | ++++ |
| 34 | + | 75 | +++ | 120 | +++ |
| 36 | - | 76 | ++++ | 121 | ++++ |
| 38 | ++ | 77 | +++ | 122 | +++ |
| 39 | ++ | 78 | +++ | 123 | +++ |
| 40 | ++ | 79 | ++++ | 124 | ++++ |
| 41 | + | 80 | +++ | 125 | ++++ |
| 43 | +++ | 81 | +++ | 126 | ++++ |
| 44 | +++ | 82 | ++++ | 127 | +++ |
| 45 | ++++ | 83 | ++++ | 128 | +++ |
| 46 | +++ | 84 | ++++ | 129 | +++ |
| 47 | +++ | 85 | ++++ | 130 | +++ |
| 48 | +++ | 86 | + | 131 | +++ |
| 132 | ++++ | 148 | ++++ | 164 | ++++ |
| 133 | +++ | 149 | ++++ | 171 | +++ |
| 134 | +++ | 150 | +++ | 172 | +++ |
| 135 | ++++ | 151 | + | 177 | ++++ |
| 136 | +++ | 152 | ++++ | 178 | ++++ |
| 137 | +++ | 153 | ++++ | 179 | ++++ |
| 138 | +++ | 154 | ++++ | 180 | +++ |
| 139 | +++ | 155 | ++++ | 181 | +++ |
| 140 | +++ | 156 | ++++ | 182 | ++ |
| 141 | +++ | 157 | ++++ | 183 | +++ |
| 142 | ++++ | 158 | +++ | 184 | +++ |
| 143 | +++ | 159 | ++++ | 185 | ++++ |
| 144 | ++++ | 160 | ++++ | 186 | ++++ |
| 145 | ++++ | 161 | +++ | 189 | +++ |
| 146 | +++ | 162 | +++ | 190 | +++ |
| 147 | ++++ | 163 | +++ | 194 | ++ |

Таблица 7

[312] Результаты ясно свидетельствуют о том, что соединения формулы (I) увеличивают соотношение ацетилированного α -тубулина по сравнению с общим соотношением α -тубулина в клетках HeLa, что указывает на ингибирование HDAC6, причем HDAC6 является единственным ферментом HDAC, обеспечивающим деацетилирование α -тубулина. Таким образом, этот анализ показывает, что соединения формулы (I) можно использовать для лечения и/или предотвращения HDAC6-ассоциированных заболеваний.

Пример 4. Анализ ферментативной активности HDAC6***Материалы и способы***

[313] Тестирование реакции на дозу HDAC6 и HDAC 1 было проведено в Reaction Biology Corporation (RBC). Ингибирование ферментов HDAC осуществляли с использованием N-концевого рекомбинантного человеческого полноразмерного HDAC6, меченного GST (H88-30G, SignalChem) и C-концевого полноразмерного рекомбинантного человеческого HDAC1, меченного FLAG His, продуцируемого в клетках насекомых (KDA-21-365, RBC). Ферментные реакции проводили в 50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl и 1 mM MgCl₂ с добавлением 1 мг/мл BSA, только что добавленного 1% ДМСО. Фермент 2X доставлялся в лунки реакционного планшета, за исключением контрольных лунок «без фермента». В последнем был добавлен буфер. Соединения в 100% ДМСО вводили в смесь ферментов с помощью акустической технологии (Echo550). Планшеты центрифугировали и соединения инкубировали с ферментом в течение 10 минут при комнатной температуре. 2X флуорогенный пептид из остатков 379–382 p53 (RHKKAc, конечная концентрация 10 мкМ) добавляли во все лунки для инициации реакции с последующей инкубацией в течение 1 часа при 30°C. Проявитель, содержащий трихостатин А, добавляли для остановки реакции и создания флуоресцентного цвета. Кинетические измерения проводили в течение 20 минут с 5-минутным интервалом на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer, Ex/Em=360/460). Для анализа использовали показания конечной точки, *m.e.* плато реакции развития. Данные были предоставлены RBC в виде процентной активности фермента. Процент ингибирования рассчитывали путем вычитания процентной активности фермента из 100. Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием GraphPad Prism 9 на основе уравнения зависимости логарифма (ингибитор) от ответа – переменный наклон (четыре параметра).

Результаты

[314] Результаты этого анализа представлены в **таблице 8** ниже, где «+» означает: 1000 нМ < IC₅₀ ≤ 10000 нМ, «++» означает: 500 нМ < IC₅₀ ≤ 1000 нМ, «+++» означает: 100 нМ < IC₅₀ ≤ 500 нМ, «++++» означает: IC₅₀ < 100 нМ, «-» означает IC₅₀ > 10000 нМ, и «НТ» означает «не тестировали».

| № соед. | биохимия HDAC6 | биохимия HDAC1 | № соед. | биохимия HDAC6 | биохимия HDAC1 |
|---------|-------------------|-------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 31 | ++++ | - | 85 | ++++ | - |
| 43 | ++++ | - | 108 | ++++ | НТ |
| 44 | ++++ | - | 109 | ++++ | НТ |
| 60 | ++++ | - | 113 | ++++ | - |
| 61 | ++++ | - | 114 | ++++ | - |
| 64 | ++++ | - | 116 | ++++ | НТ |
| 69 | ++++ | НТ | 117 | ++++ | - |
| 71 | ++++ | + | 118 | ++++ | ++ |
| 72 | ++++ | ++ | 119 | ++++ | - |
| 73 | ++++ | - | 124 | ++++ | - |
| 74 | ++++ | - | 125 | ++++ | - |
| 75 | ++++ | - | 126 | ++++ | - |
| 76 | ++++ | - | 132 | ++++ | - |
| 79 | ++++ | - | 133 | ++++ | - |
| 135 | ++++ | - | 153 | ++++ | НТ |
| 138 | ++++ | - | 154 | ++++ | НТ |
| 140 | ++++ | - | 158 | ++++ | НТ |
| 142 | ++++ | - | 159 | ++++ | НТ |
| 147 | ++++ | НТ | 160 | ++++ | НТ |
| 148 | ++++ | - | 163 | ++++ | НТ |
| 152 | ++++ | - | 164 | ++++ | НТ |

Таблица 8

[315] Результаты ясно свидетельствуют о том, что соединения формулы (I) ингибируют преобразование флуорогенного субстрата HDAC6, но не HDAC1. Таким образом, этот анализ предоставляет прямое доказательство того, что соединения формулы (I) специфически ингибируют HDAC6 по сравнению с HDAC1 и, следовательно, могут быть использованы для лечения и/или предотвращения HDAC6-ассоциированных заболеваний без токсичности или с пониженной токсичностью вследствие ингибирования других белков HDAC.

Пример 5. Анализ ферментативной активности HDAC6 (альтернативный протокол)

Материалы и способы

[316] Ингибирование ферментов HDAC осуществляли в формате 384-луночного

планшета с использованием полноразмерных рекомбинантных HDAC1 и HDAC6 человека, выделенных из системы экспрессии бакуловируса в клетках Sf9 (BPS Bioscience). Реакционный буфер для HDAC1 содержал 50 мМ Tris·HCl, pH 8,0, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂, 0,1 мг/мл BSA, а реакционный буфер для HDAC6 содержал 50 мМ Tris/HCl, pH 8,0, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 250 мкМ EDTA, 1 мМ DTT, 0,1 мг/мл BSA. Соединения (растворенные в 100% ДМСО) или ДМСО (носитель) разводили в буфере для анализа до 3-кратной конечной концентрации анализа, а затем добавляли в планшеты для анализа. SAHA (10 мкМ) использовали в качестве положительного контроля. 3-кратную конечную концентрацию рекомбинантных ферментов для анализа (конечная концентрация для анализа составляет 4 нМ и 5 нМ для HDAC1 и HDAC6 соответственно) предварительно инкубировали в течение 10 минут с тестируемыми соединениями при комнатной температуре. Затем 3-кратная конечная концентрация ацетилированного флуорогенного пептида (Ac-Gly-Ala-Lys(Ac))-AMC, Bachem; конечная концентрация анализа составляет 12 мкМ и 40 мкМ для HDAC1 и HDAC6 соответственно) добавляли в планшет для анализа, позволяя реакциям деацетилазы инкубироваться в течение 60 минут при комнатной температуре. Реагент-проявитель, содержащий 5 мкМ SAHA и 50 мкМ трипсина, добавляли для остановки деацетилазной реакции и генерации AMC-флуоресценции. Через 15 минут после добавления проявителя были проведены измерения конечной точки с использованием планшет-ридера CLARIOstar (BMG Labtech) (возбуждение/эмиссия: 360/450). Сигналы флуоресценции нормализовали для каждого планшета с использованием программного обеспечения GraphPad Prism: реакцию HDAC-субстрата в присутствии ДМСО устанавливали на 100%, а реакцию HDAC-субстрата в присутствии 10 мкМ SAHA устанавливали на 0%. Значения IC₅₀ рассчитывались на основе нормализованных измерений с использованием программного обеспечения GraphPad Prism и нелинейной регрессии с 0% нижними и 100% верхними ограничениями.

Результаты

[317] Результаты этого анализа представлены в **таблице 9** ниже, где «+» означает: 1000 нМ < IC₅₀ ≤ 10000 нМ, «++» означает: 500 нМ < IC₅₀ ≤ 1000 нМ, «+++» означает: 100 нМ < IC₅₀ ≤ 500 нМ, «++++» означает: IC₅₀ < 100 нМ, и «->» означает IC₅₀ > 10000 нМ.

| № соед. | биохимия HDAC6 | биохимия HDAC1 | № соед. | биохимия HDAC6 | биохимия HDAC1 |
|----------|-------------------|-------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| 1 | ++++ | - | 25 | ++++ | - |
| 2 | ++++ | - | 26 | ++++ | - |
| 3 | ++++ | + | 28 | ++++ | - |
| 4 | ++++ | - | 29 | ++++ | - |

| | | | | | |
|-----------|------|---|------------|------|----|
| 5 | ++++ | - | 30 | ++++ | - |
| 6 | ++++ | - | 31 | ++++ | - |
| 7 | ++++ | + | 32 | ++++ | - |
| 8 | ++++ | - | 33 | ++++ | - |
| 9 | ++++ | - | 34 | ++++ | - |
| 10 | ++++ | - | 35 | ++++ | - |
| 11 | ++++ | - | 36 | ++++ | - |
| 12 | ++++ | - | 37 | ++++ | - |
| 15 | ++++ | - | 38 | ++++ | - |
| 16 | ++++ | - | 55 | ++++ | - |
| 19 | ++++ | - | 56 | ++++ | - |
| 20 | ++++ | - | 57 | ++++ | - |
| 21 | ++++ | - | 58 | ++++ | - |
| 23 | ++++ | + | 59 | ++++ | - |
| 24 | ++++ | - | 87 | ++++ | - |
| 90 | ++++ | - | 98 | ++++ | - |
| 91 | ++++ | - | 191 | + | - |
| 92 | ++++ | + | 192 | +++ | ++ |
| 93 | ++++ | - | 193 | ++++ | - |
| 94 | ++++ | - | 194 | ++++ | - |
| 95 | ++++ | - | 195 | ++++ | - |
| 97 | ++++ | + | | | |

Таблица 9

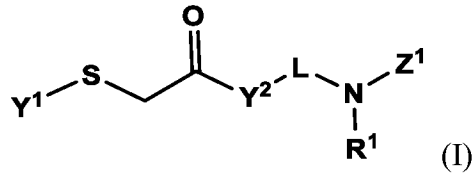
[318] Результаты ясно свидетельствуют о том, что соединения формулы (I) ингибируют преобразование флуорогенного субстрата HDAC6, но не HDAC1. Таким образом, этот анализ предоставляет прямое доказательство того, что соединения формулы (I) специфически ингибируют HDAC6 по сравнению с HDAC1 и, следовательно, могут быть использованы для лечения и/или предотвращения HDAC6-ассоциированных заболеваний без токсичности или с пониженной токсичностью вследствие ингибирования других белков HDAC.

[319] В совокупности вышеупомянутые результаты демонстрируют, что соединения формулы (I) действуют как специфические ингибиторы HDAC6.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение для применения при лечении и/или предотвращении HDAC6-ассоциированного заболевания;

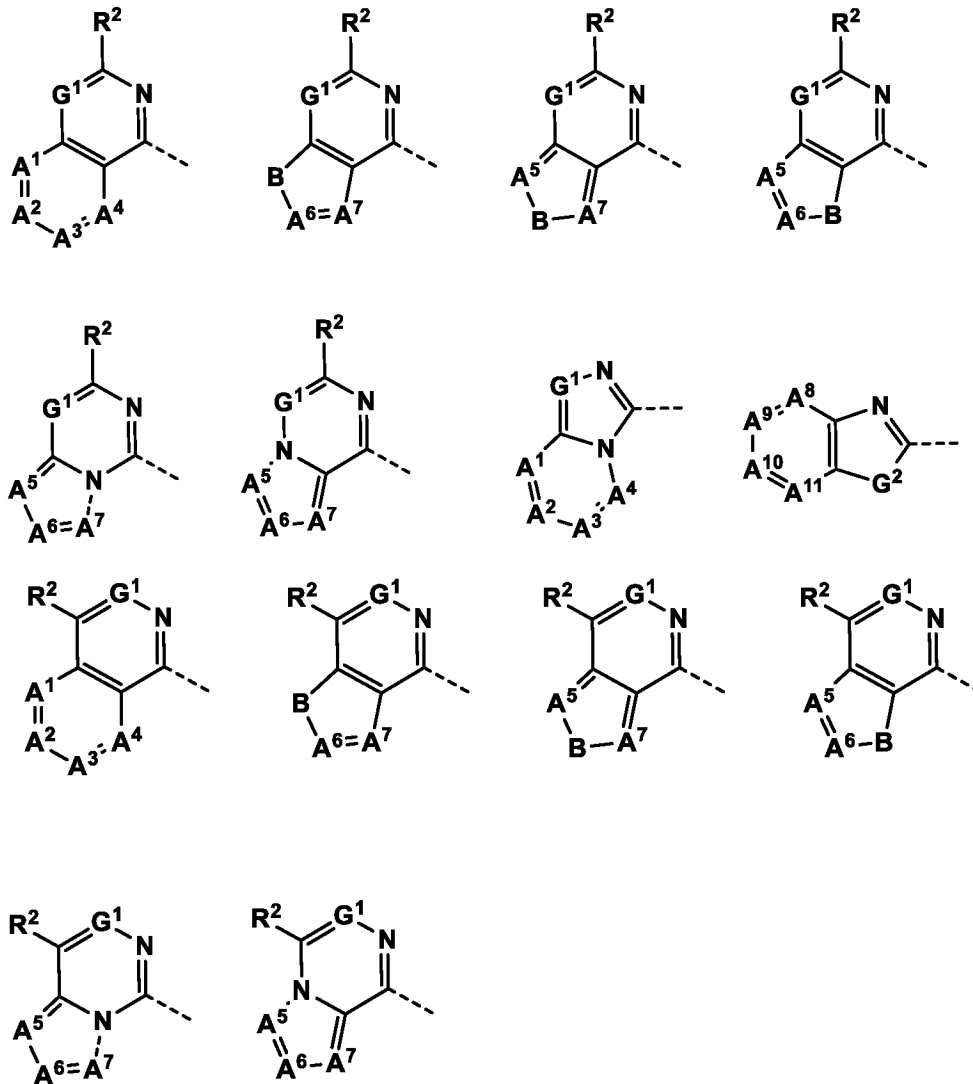
причем указанное соединение представляет собой соединение по формуле (I)



или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват;

где

- Y¹ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из следующих формул



где

каждый из A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ и A⁷ независимо выбран из C-R⁷ и N;

каждый из A^8 , A^9 , A^{10} и A^{11} независимо выбран из $C-R^7$ и N , при условии, что по меньшей мере один из A^8 , A^9 , A^{10} или A^{11} представляет собой N ;

G^1 выбран из $C-R^3$ и N ;

G^2 выбран из O и $N-R^4$;

B выбран из O , S и $N-R^5$,

при условии, что когда A^5 , A^6 и A^7 представляют собой $C-R^7$, то B не представляет собой S ;

и

R^2 выбран из водорода, галогена, циано, амина, гидроксид, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$;

R^3 выбран из галогена, циано, амина, гидроксид, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$;

R^4 выбран из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкиленарила, $-(C_1-C_6)$ алкиленгетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$ и $-(C_1-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$;

R^5 выбран из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила,

арила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкиленарила, $-(C_1-C_6)$ алкиленгетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{15}$ и $-(C_1-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$;

R^7 независимо выбран из водорода, галогена, амина, гидроксид, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-SO-R^{15}$, $-SO_2-R^{15}$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}C(O)-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}C(O)-R^{15}$, $-C(O)-R^{15}$, $-C(O)-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-OR^{15}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-OR^{15}$, $-NR^{16}-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-OR^{15}$, $-OC(O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ алкилен- $OC(O)-R^{15}$ или $-NR^{16}-C(O)-OR^{15}$;

где

каждый из указанного $-(C_1-C_6)$ алкила или $-(C_1-C_6)$ алкилена в R^2 , R^3 , R^4 , R^5 или R^7 необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

каждый из указанного $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила или гетероарила в R^2 , R^3 , R^4 , R^5 или R^7 необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

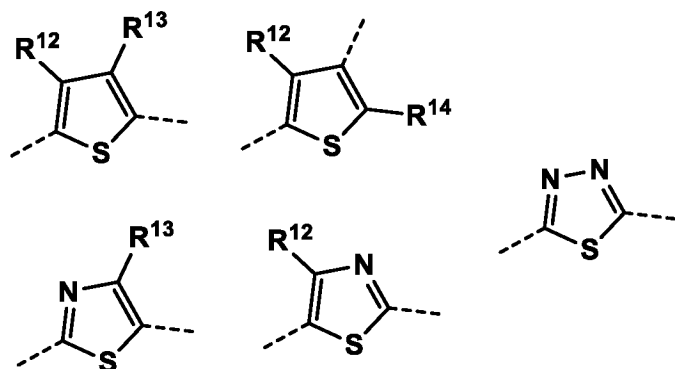
каждый из R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкиленгетероарила и $-(C_1-C_6)$ алкиленарила; и/или две группы, выбранные из R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} вместе образуют цикл, выбранный из $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

где

каждый из указанного $-(C_1-C_6)$ алкила или $-(C_1-C_6)$ алкилена в R^{15} , R^{16} , R^{17} или R^{18} необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано,

гидрокси, оксо, амино, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$; каждый из указанного $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила или гетероарила в R^{15} , R^{16} , R^{17} или R^{18} необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

$-Y^2$ представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из следующих формул



где каждый из R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбран из водорода, галогена, циано, гидрокси, амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкил, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкил и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

где каждый из указанного $-(C_1-C_6)$ алкила в R^{12} , R^{13} или R^{14} необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

$-L$ выбран из $-(CR^{10}R^{11})_n$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила и (C_3-C_7) гетероциклоалкила;

где

n является целым числом, выбранным из 1, 2, 3 и 4;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси, амино, $-(C_1-C_3)$ алкила, (C_1-C_2) галогеналкила, $-(C_1-C_2)$ гидроксиалкила, $-(C_1-C_2)$ аминоалкила, $-O-(C_1-C_4)$ алкила, $-NH-(C_1-C_3)$ алкила и $-N-((C_1-C_3)$ алкил) $_2$;

каждый из указанного $-(C_3-C_7)$ циклоалкила или (C_3-C_7) гетероциклоалкила в L необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

$-Z^1$ выбран из $(C=O)-R^9$ и $S(O_2)-R^9$;

где R^9 выбран из амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкиленарила, $-(C_1-C_6)$ алкиленгетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{21} , $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-$

C_6) алкилен- $C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{22}-C(O)-R^{21}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{21}$, $-OR^{21}$, $-NR^{23}R^{24}$, $-NR^{22}-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{21} , $-NR^{22}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{23}R^{24}$, $-NR^{22}-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)OR^{21}$;

где

каждый из указанного $-(C_1-C_6)$ алкила или $-(C_1-C_6)$ алкилена в R^9 необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксидной, оксо-, амино-, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

каждый из указанного $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила или гетероарила в R^9 необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксидной, оксо-, амино-, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

каждый из R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) галогенциклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкиленгетероарила и $-(C_1-C_6)$ алкиленарила; и/или две группы, выбранные из R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} , вместе образуют цикл, выбранный из $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

где

каждый из указанного $-(C_1-C_6)$ алкила или $-(C_1-C_6)$ алкилена в R^{21} , R^{22} , R^{23} или R^{24} необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксидной, оксо-, амино-, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

каждый из указанного $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила или гетероарила в R^{21} , R^{22} , R^{23} или R^{24} необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксидной, оксо-, амино-, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$; и

- R^1 выбран из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{19} и $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{19}R^{20}$,

где

каждый из R^{19} и R^{20} независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила и $-(C_3-C_7)$ циклоалкила; или R^{19} и R^{20} вместе образуют цикл, выбранный из $-(C_3-C_7)$ циклоалкила и $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила;

каждый из указанного $-(C_1-C_6)$ алкила или $-(C_1-C_6)$ алкилена в R^1 , R^{19} и R^{20} необязательно

замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амино, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

каждый из указанного $-(C_3-C_7)$ циклоалкила или $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила в R^{15} , R^{16} , R^{17} или R^{18} необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$;

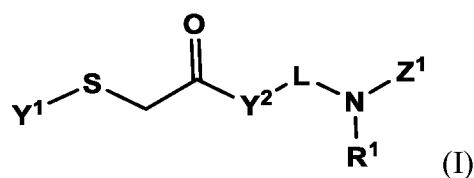
R^1 и один из R^{10} или R^{11} вместе образуют (C_3-C_7) гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один атом азота;

где указанный (C_3-C_7) гетероциклоалкил в R^1 и R^{10} или R^{11} необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$; или

R^1 и R^9 вместе образуют (C_3-C_7) гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один атом азота;

где указанный (C_3-C_7) гетероциклоалкил в R^1 и R^9 необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амино, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-NH-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-NH-(C_1-C_6)$ алкила и $-N-((C_1-C_6)$ алкил) $_2$.

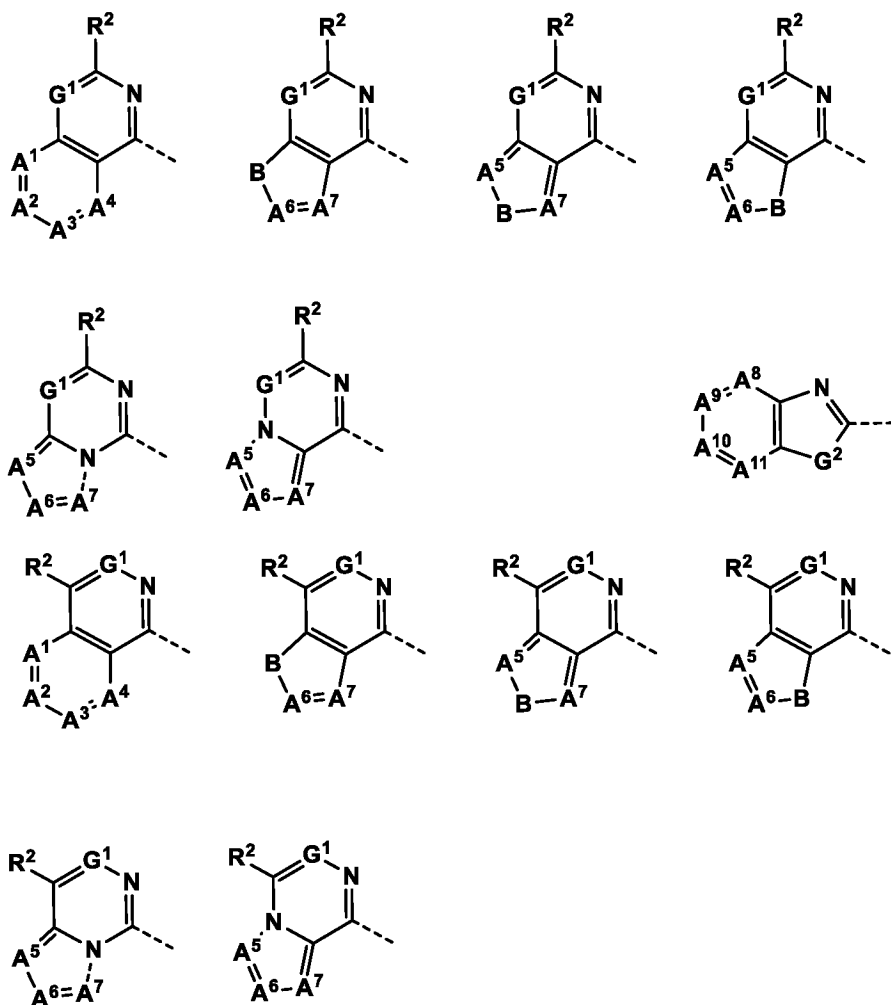
2. Соединение по формуле (I)



или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват;

где

- Y^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из следующих формул



где

каждый из $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6$ и A^7 независимо выбран из $C-R^7$ и N ;

каждый из A^8, A^9, A^{10} и A^{11} независимо выбран из $C-R^7$ и N , при условии, что по меньшей мере один из A^8, A^9, A^{10} или A^{11} представляет собой N ;

G^1 выбран из $C-R^3$ и N ;

G^2 выбран из O и $N-R^4$;

B выбран из O, S и $N-R^5$,

при условии, что когда A^5, A^6 и A^7 представляют собой $C-R^7$, то B не представляет собой S ;

и

R^2 выбран из водорода, галогена, циано, amino, гидроксид, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила, $-OR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{16}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $SO_2-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{16}-SO_2-R^{15}$, $-NR^{16}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{17}-SO_2-R^{15}$, $-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)-NR^{17}R^{18}$, -

O-(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶-(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -
(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -O-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -NR¹⁶-(C₂-C₆) алкилен-
NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -C(O)-R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)OR¹⁵, -O-(C₁-C₆) алкилен-
C(O)OR¹⁵, -NR¹⁶-(C₁-C₆) алкилен-C(O)OR¹⁵;

R³ выбран из галогена, циано, амино, гидрокси, -(C₁-C₆) алкила, -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-
C₇) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-
C₆) алкилен-(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -OR¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-OR¹⁵, -O-(C₂-C₆) алкилен-
OR¹⁵, -NR¹⁶(C₂-C₆) алкилен-OR¹⁵, -NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁷R¹⁸, -O-(C₂-C₆) алкилен-
NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₆) алкилен-SO₂-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -
(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -O-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -NR¹⁶-(C₂-C₆) алкилен-
NR¹⁷-SO₂-R¹⁵, -C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -O-(C₁-C₆) алкилен-C(O)-
NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶-(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁶C(O)-
R¹⁵, -O-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -NR¹⁶-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -C(O)-R¹⁵, -
C(O)OR¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)OR¹⁵, -O-(C₁-C₆) алкилен-C(O)OR¹⁵, -NR¹⁶-(C₁-
C₆) алкилен-C(O)OR¹⁵;

R⁴ выбран из водорода, -(C₁-C₆) алкила, -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-
C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкиленарила, -(C₁-
C₆) алкиленгетероарила, -(C₁-C₆) алкилен-OR¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-
C₆) алкилен-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)OR¹⁵ и -
(C₁-C₆) алкилен-OC(O)-R¹⁵;

R⁵ выбран из водорода, -(C₁-C₆) алкила, -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила,
арила, гетероарила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-
C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкиленарила, -(C₁-C₆) алкиленгетероарила, -(C₁-
C₆) алкилен-OR¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-
C₆) алкилен-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)OR¹⁵ и -(C₁-C₆) алкилен-OC(O)-R¹⁵;

R⁷ независимо выбран из водорода, галогена, амино, гидрокси, -(C₁-C₆) алкила, -(C₃-
C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-
C₇) гетероциклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -OR¹⁵, -(C₁-
C₆) алкилен-OR¹⁵, -O-(C₂-C₆) алкилен-OR¹⁵, -NR¹⁶(C₂-C₆) алкилен-OR¹⁵, -NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-
C₆) алкилен-NR¹⁷R¹⁸, -O-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁷R¹⁸, -SO-R¹⁵,
-SO₂-R¹⁵, -SO₂NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₆) алкилен-SO₂-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-
NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -O-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁶-SO₂-R¹⁵, -NR¹⁶-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁷-SO₂-R¹⁵, -
C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -O-(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶-
(C₁-C₆) алкилен-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -O-(C₂-
C₆) алкилен-NR¹⁶C(O)-R¹⁵, -NR¹⁶-(C₂-C₆) алкилен-NR¹⁷C(O)-R¹⁵, -C(O)-R¹⁵, -C(O)-OR¹⁵, -

(C₁-C₆) алкилен-C(O)-OR¹⁵, -O-(C₁-C₆) алкилен-C(O)-OR¹⁵, -NR¹⁶-(C₁-C₆) алкилен-C(O)-OR¹⁵, -OC(O)-R¹⁵, -(C₁-C₆) алкилен-OC(O)-R¹⁵, -O-(C₂-C₆) алкилен-OC(O)-R¹⁵, -NR¹⁶-(C₂-C₆) алкилен-OC(O)-R¹⁵ или -NR¹⁶-C(O)-OR¹⁵;

где

каждый из указанного -(C₁-C₆) алкила или -(C₁-C₆) алкилена в **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** или **R⁷** необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂;

каждый из указанного -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила или гетероарила в **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** или **R⁷** необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -(C₁-C₆) алкил, -CH₂-O-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-NH-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-N-((C₁-C₆) алкил)₂, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂;

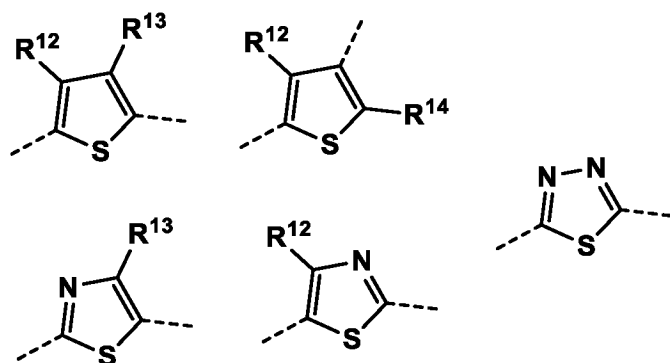
каждый из **R¹⁵**, **R¹⁶**, **R¹⁷** и **R¹⁸** независимо выбран из водорода, -(C₁-C₆) галогеналкила, -(C₁-C₆) алкила, -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкиленгетероарила и -(C₁-C₆) алкиленарила; и/или две группы, выбранные из **R¹⁵**, **R¹⁶**, **R¹⁷** и **R¹⁸** вместе образуют цикл, выбранный из -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

где

каждый из указанного -(C₁-C₆) алкила или -(C₁-C₆) алкилена в **R¹⁵**, **R¹⁶**, **R¹⁷** или **R¹⁸** необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂;

каждый из указанного -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила или гетероарила в **R¹⁵**, **R¹⁶**, **R¹⁷** или **R¹⁸** необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -(C₁-C₆) алкила, -CH₂-O-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-NH-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-N-((C₁-C₆) алкил)₂, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂;

- Y² представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из следующих формул



где каждый из \mathbf{R}^{12} , \mathbf{R}^{13} и \mathbf{R}^{14} независимо выбран из водорода, галогена, циано, гидрокси, amino, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2\text{-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $-\text{CH}_2\text{-N}-((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) и $-\text{N}-((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$;

где каждый из указанного $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила в \mathbf{R}^{12} , \mathbf{R}^{13} или \mathbf{R}^{14} необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидрокси, оксо, amino, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила и $-\text{N}-((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$;

- \mathbf{L} выбран из $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n$, $-(\text{C}_4\text{-C}_7)$ циклоалкила и $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ гетероциклоалкила;

где

n является целым числом, выбранным из 1 или 2;

\mathbf{R}^{10} и \mathbf{R}^{11} независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси, amino, $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ галогеналкила, $-(\text{C}_1\text{-C}_2)$ гидроксиалкила, $-(\text{C}_1\text{-C}_2)$ aminoалкила, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и $-\text{N}-((\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил) $_2$;

каждый из указанного $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила или $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкила в \mathbf{L} необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидрокси, оксо, amino, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2\text{-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2\text{-N}-((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила и $-\text{N}-((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$;

- \mathbf{Z}^1 выбран из $-\text{C}(\text{O})-\mathbf{R}^9$ и $-\text{SO}_2-\mathbf{R}^9$;

где \mathbf{R}^9 выбран из amino, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиленарила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиленгетероарила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- OR^{21} , $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{NR}^{22}-\text{C}(\text{O})-\mathbf{R}^{21}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{22}-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкилен- OR^{21} , $-\text{NR}^{22}-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{22}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$;

где

каждый из указанного $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила или $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилена в \mathbf{R}^9 необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидрокси, оксо, amino, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила и $-\text{N}-((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$;

каждый из указанного $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкила, арила или гетероарила в \mathbf{R}^9 необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидрокси, оксо, amino, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2\text{-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CH}_2\text{-N}-((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила и $-\text{N}-((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$;

каждый из \mathbf{R}^{21} , \mathbf{R}^{22} , \mathbf{R}^{23} и \mathbf{R}^{24} независимо выбран из водорода, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероарила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиленарила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиленгетероарила, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- OR^{21} , $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{NR}^{22}-\text{C}(\text{O})-\mathbf{R}^{21}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{22}-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкилен- OR^{21} , $-\text{NR}^{22}-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{22}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$;

C₇) галогенциклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкиленгетероарила и -(C₁-C₆) алкиленарила; и/или две группы, выбранные из **R**²¹, **R**²², **R**²³ и **R**²⁴, вместе образуют цикл, выбранный из -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

где

каждый из указанного -(C₁-C₆) алкила или -(C₁-C₆) алкилена в **R**²¹, **R**²², **R**²³ или **R**²⁴ необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂;

каждый из указанного -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, арила или гетероарила в **R**²¹, **R**²², **R**²³ или **R**²⁴ необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -(C₁-C₆) алкила, -CH₂-O-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-NH-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-N-((C₁-C₆) алкил)₂, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂; и

- **R**¹ выбран из водорода, -(C₁-C₆) алкила, -(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) циклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-(C₃-C₇) гетероциклоалкила, -(C₁-C₆) алкилен-OR¹⁹ и -(C₁-C₆) алкилен-NR¹⁹R²⁰,

где

каждый из **R**¹⁹ и **R**²⁰ независимо выбран из водорода, -(C₁-C₆) алкила и -(C₃-C₇) циклоалкила; или **R**¹⁹ и **R**²⁰ вместе образуют цикл, выбранный из -(C₃-C₇) циклоалкила и -(C₃-C₇) гетероциклоалкила;

каждый из указанного -(C₁-C₆) алкила или -(C₁-C₆) алкилена в **R**¹, **R**¹⁹ и **R**²⁰ необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂;

каждый из указанного -(C₃-C₇) циклоалкила или -(C₃-C₇) гетероциклоалкила в **R**¹⁵, **R**¹⁶, **R**¹⁷ или **R**¹⁸ необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -(C₁-C₆) алкила, -CH₂-O-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-NH-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-N-((C₁-C₆) алкил)₂, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂;

R¹ и один из **R**¹⁰ или **R**¹¹ вместе образуют (C₃-C₇) гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один атом азота;

где указанный (C₃-C₇) гетероциклоалкил в **R**¹ и **R**¹⁰ или **R**¹¹ необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -(C₁-C₆) алкила, -CH₂-O-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-NH-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-N-((C₁-C₆) алкил)₂, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂; или

R¹ и **R**⁹ вместе образуют (C₃-C₇) гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один

атом азота;

где указанный (C₃-C₇) гетероциклоалкил в **R**¹ и **R**⁹ необязательно замещен по меньшей мере одной группой, выбранной из галогена, циано, гидроксид, оксо, амина, -(C₁-C₆) алкила, -CH₂-O-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-NH-(C₁-C₆) алкила, -CH₂-N-((C₁-C₆) алкил)₂, -O-(C₁-C₆) алкила, -NH-(C₁-C₆) алкила и -N-((C₁-C₆) алкил)₂;

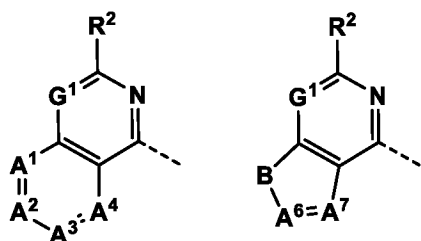
при условии, что

- если **Y**¹ представляет собой хиназолинил и **R**¹ представляет собой водород, то **Z**¹ не выбран из -C(O)-метила и -S(O)₂-метила;

- если **Y**¹ представляет собой 1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинил и **R**¹ представляет собой водород, то **Z**¹ не выбран из -C(O)-метила, -C(O)-*трет*-бутила и -SO₂-метила; и

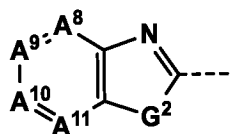
- соединение по формуле (I) не является N-(2-(5-(2-((5-метилоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамидом.

3. Соединение для применения по п. 1 или соединение по п. 2, где **Y**¹ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из следующих формул



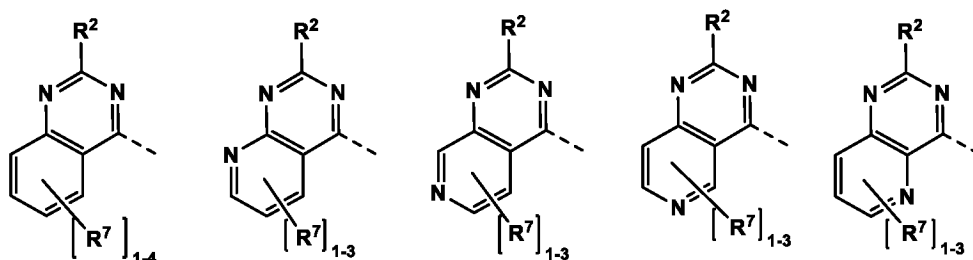
где A¹-A⁴, A⁶, A⁷, G¹ и R² независимо соответствуют определениям, представленным в п. 1 или п. 2; и

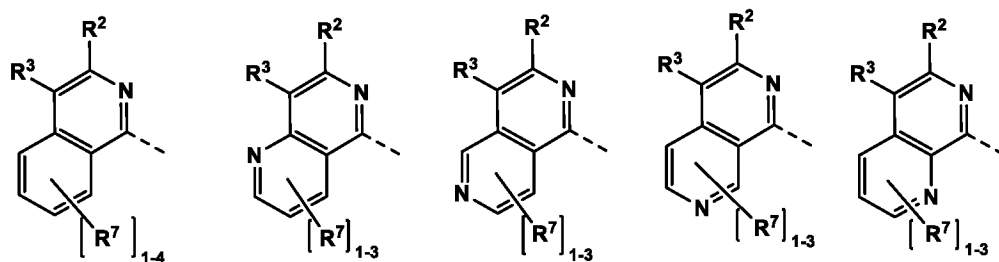
следующей формулы



где A⁸-A¹¹ и G² независимо соответствуют определениям, представленным в п. 1 или п. 2.

4. Соединение для применения по п. 1 или соединение по п. 2, где **Y**¹ представляет собой 10-членный [6,6] бициклический гетероарил, выбранный из следующих формул

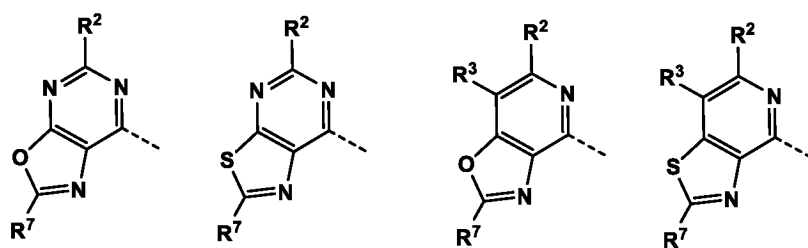
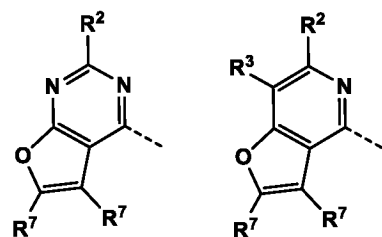
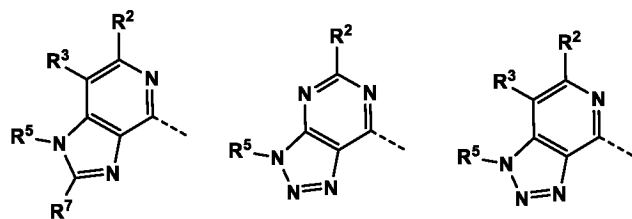
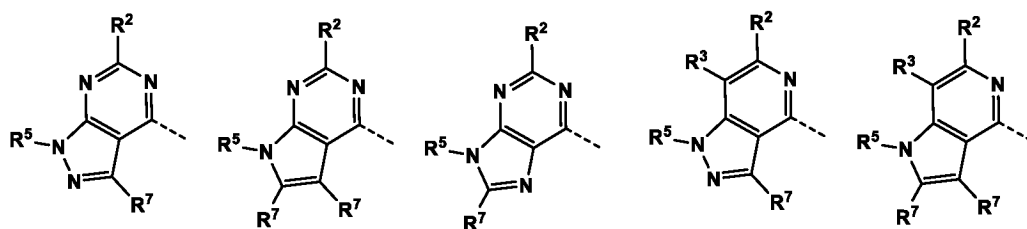




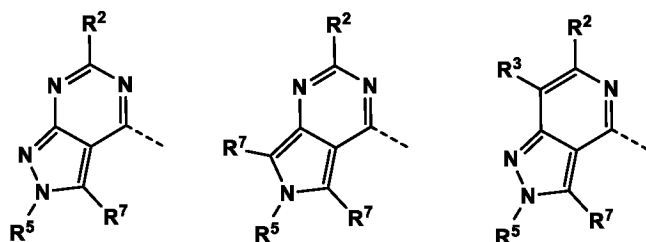
где R^2 , R^3 и R^7 независимо соответствуют определениям, представленным в п. 1 или п. 2.

5. Соединение для применения по п. 1 или соединение по п. 2, где Y^1 представляет собой 9-членный бициклический [6,5] гетероарил, выбранный из:

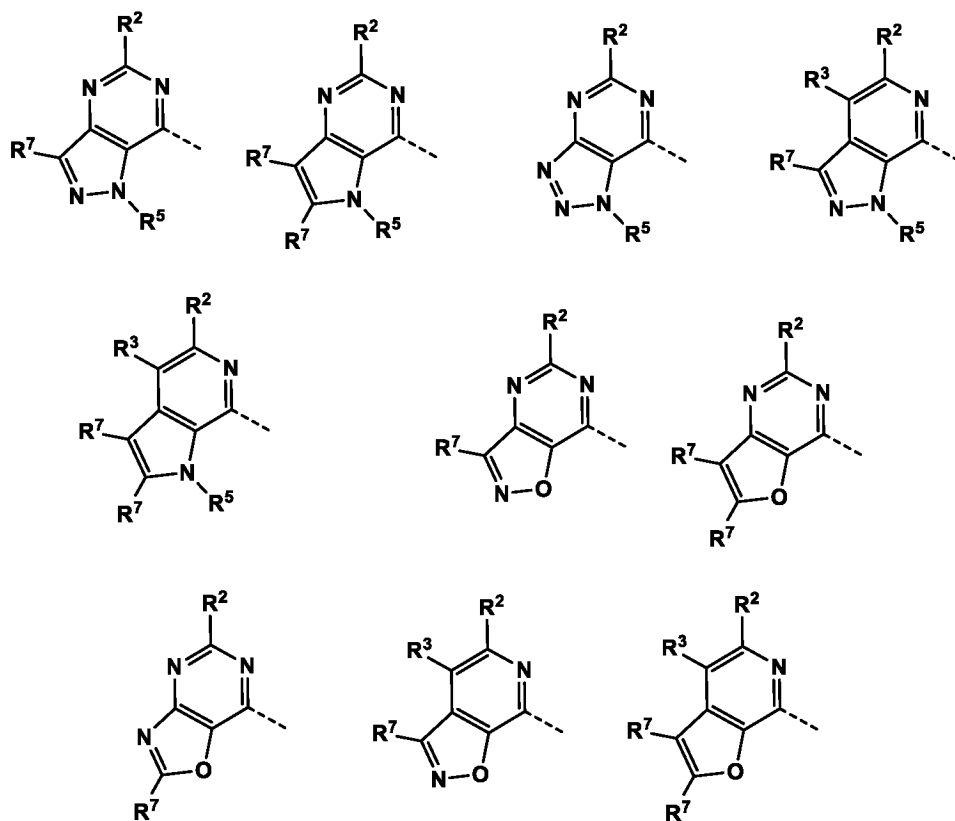
следующих формул



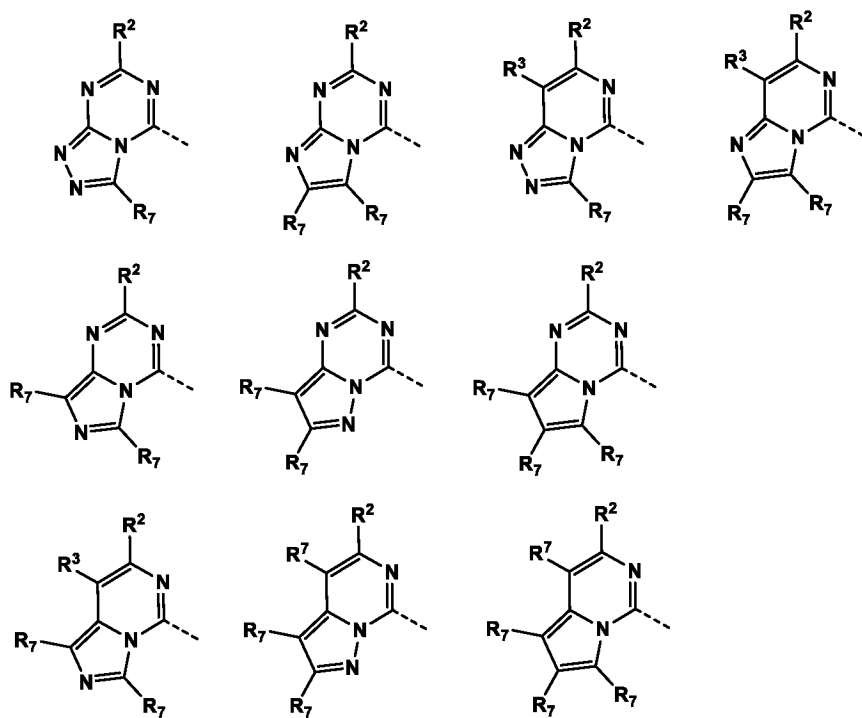
следующих формул



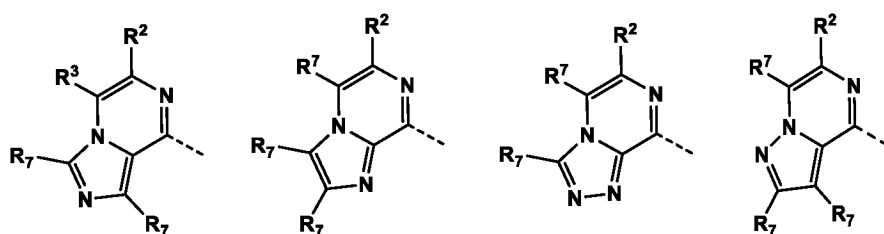
следующих формул



следующих формул

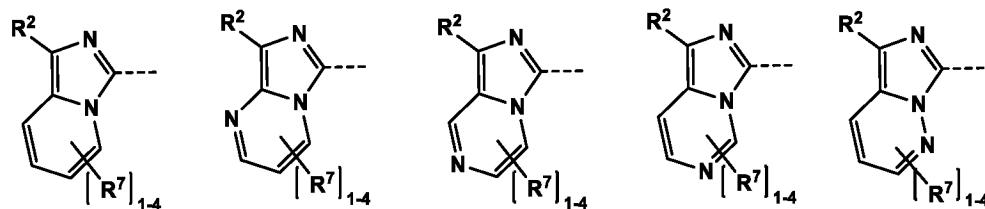


и следующих формул

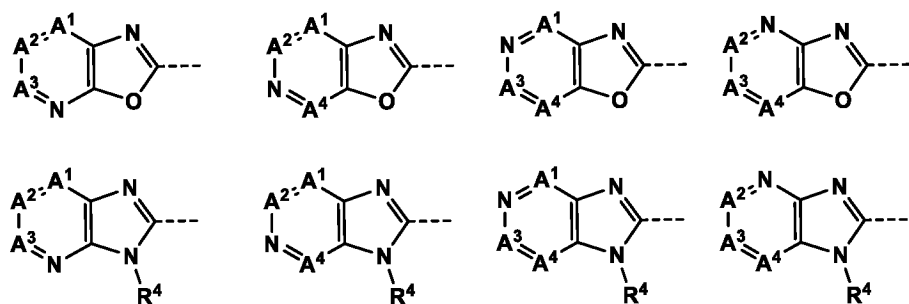


где R^2 , R^3 , R^5 и R^7 независимо соответствуют определениям, представленным в п. 1 или п. 2.

6. Соединение для применения по п. 1 или соединение по п. 2, где Y^1 представляет собой 9-членный бициклический [5,6] гетероарил, выбранный из следующих формул



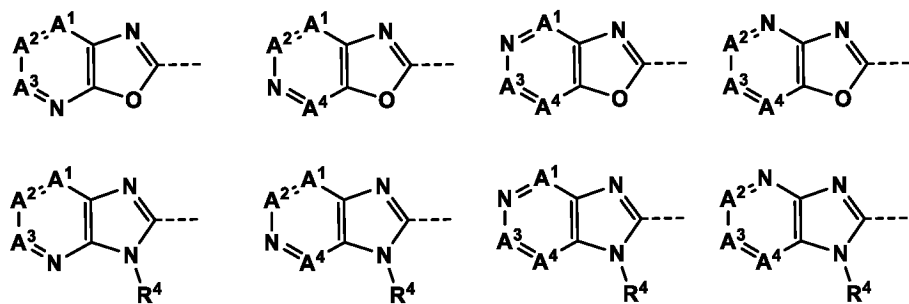
и следующих формул



где

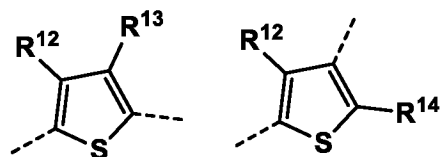
A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^2 , R^4 и R^7 независимо соответствуют определениям, представленным в п. 1 или п. 2.

7. Соединение для применения или соединение по п. 6, где Y^1 представляет собой 9-членный бициклический [5,6] гетероарил, выбранный из следующих формул



где A^1 , A^2 , A^3 , A^4 и R^4 независимо соответствуют определениям, представленным в п. 1 или п. 2.

8. Соединение для применения или соединение по любому из пп. 1-7, где Y^2 выбран из следующих формул



где R^{12} , R^{13} и R^{14} соответствуют определениям, представленным в п. 1, предпочтительно R^{12} и R^{13} или R^{12} и R^{14} выбраны из водорода и (C₁-C₃)алкила, более предпочтительно каждый из R^{12} и R^{13} или R^{12} и R^{14} представляет собой водород.

9. Соединение для применения или соединение по любому из пп. 1-8, где R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода и (C₁-C₃)алкила, предпочтительно каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой водород.

10. Соединение для применения или соединение по любому из пп. 1-9, где R^1 выбран из водорода и (C₁-C₃)алкила, предпочтительно R^1 представляет собой водород или метил, более предпочтительно R^1 представляет собой водород.

11. Соединение для применения или соединение по любому из пп. 1-9, где либо R^1 и один из R^{10} или R^{11} вместе образуют 5-членный гетероциклоалкил, содержащий один атом азота, предпочтительно R^{10} или R^{11} образуют вместе пирролидин.

12. Соединение для применения или соединение по любому из пп. 1-9, где R^1 и R^9 вместе образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один атом азота, предпочтительно R^1 и R^9 вместе образуют пирролидинон или морфолин-3-он.

13. Соединение для применения или соединение по любому из пп. 1-12, где R^9 выбран из метила, *трет*-бутила, циклопропила, *О-трет*-бутила, гидроксиметила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-гидроксициклопропила, метоксиметила, пиридин-2-илметила, пиридин-3-илметила, пиридин-4-илметила, фенилметила, фенил-2,2-дифторциклопропила и 2,2,3,3,3-пентафторпропила, H₂N-метила, N-метил-NH-метила, метилазетидинила, 1-гидроксиэтила и пирролидинила; предпочтительно R^9 выбран из циклопропила, гидроксиметила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-гидроксициклопропила, 2,2-дифторциклопропила и 2,2,3,3,3-пентафторпропила.

14. Соединение для применения по п. 1, где n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2, и где R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода и (C₁-C₃)алкила, предпочтительно каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой водород.

15. Соединение для применения по п. 1, где указанное соединение выбрано из следующих соединений

| | |
|-----|---|
| 99 | N-((5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)метил)ацетамид |
| 100 | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)фен-2-ил)этил)ацетамид |

| | |
|-----|---|
| 101 | N-(2-(5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тио)ацетил)этил)ацетамид |
| 102 | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)ацетил)метил)пиваламид |
| 103 | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тио)ацетил)метил)ацетамид |
| 104 | N-(2-(5-(2-((5-метилоксазоло[4,5-b]пиримидин-2-ил)тио)ацетил)тио)ацетил)этил)ацетамид |

и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

16. Фармацевтическая композиция для применения при лечении и/или предотвращении HDAC6-ассоциированного заболевания, причем указанная фармацевтическая композиция содержит соединение, как описано в любом из пп. 1-15, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

17. Соединение для применения по п. 1 или по любому из пп. 3-15, или фармацевтическая композиция для применения по п. 16, где указанное HDAC6-ассоциированное заболевание выбрано из воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, таких как виды рака, нейродегенеративных заболеваний, болей, нейропатий, психиатрических заболеваний, расстройств нервно-психического развития, расстройств сна и сердечно-сосудистых заболеваний.

18. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п. 17, где указанное HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой рак, выбранный из злокачественной меланомы, множественной миеломы, лейкоза, лимфомы, рака молочной железы и болезни Ходжкина.

19. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п. 17, где указанное HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание, выбранное из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, лобно-височной деменции, болезни Пика, синдрома Нимана — Пика, болезни Дауна, деменции с тельцами Леви, деменции при ВИЧ, бокового амиотрофического склероза (ALS) и рассеянного склероза.

20. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п. 17, где указанное HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой нейропатию, выбранную из синдрома Гийена — Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), мультифокальной моторной нейропатии (MMN), болезни Шарко — Мари — Тута, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии, семейной амилоидотной полинейропатии, периферической нейропатии,

вызванной химиотерапией (CIPN), с использованием химиотерапевтических противораковых средств, диабетической периферической нейропатии (DPN), невралгии, боли и/или нейропатической боли.

21. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п. 17, где указанное HDAC6-ассоциированное заболевание представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, выбранное из сердечной недостаточности, кардиомиопатии и/или миокардита.

22. Соединение по п. 2, причем указанное соединение выбрано из следующих соединений

| | |
|-----------|--|
| 1 | N-((5-(2-((2-изопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 2 | N-((5-(2-((2-циклопропилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 3 | N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 4 | N-((5-(2-((2-(метоксиметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 5 | N-((5-(2-((1,6-диметил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 6 | N-((5-(2-((6-циклопропил-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 7 | N-((5-(2-((2-метилпиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 8 | N-((5-(2-((7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 9 | N-((5-(2-((6-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 10 | N-((5-(2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 11 | N-((5-(2-((2,7-диметилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 12 | N-((5-(2-((7-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 13 | N-((5-(2-((2-этилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |

| | |
|----|---|
| 14 | N-((5-(2-((2-циклобутилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 15 | N-((5-(2-((8-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 16 | N-((5-(2-((2-(диметиламино)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 17 | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 18 | N-((5-(2-((2-метилпиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 19 | N-((5-(2-((2-(дифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 20 | N-((5-(2-((1-метил-6-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 21 | N-((5-(2-((6-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 22 | N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 23 | N-((5-(2-((5-метилоксазоло[4,5- <i>b</i>]пиримидин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 24 | 3-метил-1-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 25 | 1-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 26 | 1-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)пирролидин-2-он |
| 27 | N-((2-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиазол-5-ил)метил)пиваламид |
| 28 | N-((3-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 29 | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)пиваламид |
| 30 | N-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)бензамид |

| | |
|----|--|
| 31 | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 32 | N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-фенилацетамид |
| 33 | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 34 | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 35 | N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 36 | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)циклопропанкарбоксамид |
| 37 | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)бензамид |
| 38 | N-((5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 39 | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 40 | 2,2,3,3,3-пентафтор-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |
| 41 | N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 42 | 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |
| 43 | N-((5-(2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид |
| 44 | N-((5-(2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2,2,3,3,3-пентафторпропанамид |
| 45 | 1-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиримидин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 46 | 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |
| 47 | 1-гидрокси-N-((5-(2-((6-морфолино-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |

| | |
|----|---|
| 48 | 2-гидрокси-2-метил- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |
| 49 | 1-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 50 | 1-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 51 | <i>N</i> -((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид |
| 52 | 2-гидрокси-2-метил- <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |
| 55 | <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид |
| 56 | <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид |
| 57 | <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид |
| 58 | 2-метокси- <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 59 | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 60 | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 61 | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 62 | <i>N</i> -((5-(2-((2-этилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 63 | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((6-морфолино-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 64 | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метилпиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 65 | <i>N</i> -((5-(2-((2,6-диметил-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 66 | 2-гидрокси- <i>N</i> -((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

| | |
|----|---|
| 67 | N-((5-(2-((6-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 68 | N-((5-(2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 69 | N-((5-(2-((6-(дифторметил)-2-метил-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 70 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((7-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 71 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-(трифторметил)оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 72 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 73 | N-((5-(2-((6-хлор-7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 74 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 75 | N-((5-(2-((7-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 76 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 77 | N-((5-(2-((6-циклоргороху-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 78 | N-((5-(2-((6-((циклопропилметил)амино)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 79 | N-((5-(2-((2-циклопропил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 80 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 81 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-морфолинохиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 82 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 83 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

| | |
|-----|--|
| 84 | N-((5-(2-((6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 85 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 86 | 2-гидрокси-1-(3-(5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он |
| 87 | N-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамид |
| 88 | N-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)бензолсульфонамид |
| 89 | N-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропансульфонамид |
| 90 | N-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-1-фенилметансульфонамид |
| 91 | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропансульфонамид |
| 92 | N-метил-N-((5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-1-(пиридин-4-ил)метансульфонамид |
| 93 | 1-циклопропил-N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамид |
| 94 | N-(2-(5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид |
| 95 | 1-(5-(1-(метилсульфону)пирролидин-3-ил)тиофен-2-ил)-2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)этан-1-он |
| 96 | 3-(5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)пирролидин-1-сульфонамид |
| 97 | N-((5-(2-((2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамид |
| 98 | N-(2-(5-(2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)метансульфонамид |
| 105 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 106 | N-((5-(2-((6-циклопропил-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

| | |
|-----|--|
| 107 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((7-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 108 | N-((5-(2-((8-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 109 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-N-метилацетамид |
| 110 | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 111 | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 112 | N-((5-(2-((7-циклопропил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 113 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 114 | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 115 | 3-гидрокси-1-(2-(5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)пирролидин-2-он |
| 116 | 2-гидрокси-N-метил-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 117 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 118 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 119 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 120 | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметокси)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропан-1-карбоксамид |
| 121 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 122 | N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)циклопропансульфонамид |
| 123 | 2,2,2-трифтор-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)этан-1-сульфонамид |

| | |
|-----|---|
| 124 | N-((5-(2-((6-фтор-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 125 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 126 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-6-(трифторметокси)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 127 | N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)этансульфонамид |
| 128 | (S)-2-гидрокси-N-(1-(5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид |
| 129 | (S)-2-гидрокси-N-(1-(5-(2-((6-(трифторметил)оксазоло[4,5-c]пиримидин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид |
| 130 | (S)-2-гидрокси-N-(1-(5-(2-((1-метил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)этил)ацетамид |
| 131 | 2-гидрокси-N-метил-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 132 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-(2-метоксиэтил)-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 133 | N-((5-(2-((1-циклопропил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 134 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-метилпропанамид |
| 135 | N-((5-(2-((2-этил-6-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 136 | N-((5-(2-((1-этил-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 137 | 4-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)морфолин-3-он |
| 138 | 4-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)морфолин-3-он |
| 139 | N-((5-(2-((2-(дифторметил)-6-метоксихиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 140 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |

| | |
|-----|--|
| 141 | 3-гидрокси-1-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 142 | N-((5-(2-((6-хлор-8-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 143 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 144 | N-((5-(2-((6-этокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 145 | N-((5-(2-((6-этокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 146 | N-((5-(2-((6-хлор-5-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 147 | N-((5-(2-((6-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 148 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((8-метокси-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 149 | N-((5-(2-((6-(диметиламино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 150 | N-((5-(2-((8-(диметиламино)-2-метил-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 151 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метил-8-(метиламино)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 152 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 153 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 154 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 155 | (S)-3-гидрокси-1-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 156 | (R)-3-гидрокси-1-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |
| 157 | 1-((5-(2-((2-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он |

| | |
|-----|---|
| 158 | N-((5-(2-((5-фтор-6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 159 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-N-метилацетамид |
| 160 | N-((5-(2-((6-этокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 161 | 4-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)морфолин-3-он |
| 162 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-N-метилацетамид |
| 163 | 2-метокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 164 | N-((5-(2-((2-(дифторметил)-6-метоксипиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 165 | N-((5-(2-((1,7-нафтиридин-8-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 166 | N-((5-(2-((6-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 167 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 168 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 169 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 170 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 171 | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид |
| 172 | 2,2-дифтор-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 173 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((5-метокси-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 174 | N-((5-(2-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |

| | |
|-----|--|
| 176 | 2-гидрокси-N-((5-(2-(имидазо[1,2-а]пиразин-8-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 177 | 2-амино-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 178 | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид |
| 179 | N-((5-(2-((1,6-нафтиридин-5-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 180 | N-((5-(2-((2,7-нафтиридин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид |
| 181 | 2-гидрокси-N-((5-(2-(имидазо[1,5-а]пиразин-8-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 182 | 2-гидрокси-N-((5-(2-(пиразоло[1,5-а]пиразин-4-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
| 183 | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-2-(метиламино)ацетамид |
| 184 | N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пирролидине-2-карбоксамид |
| 185 | (S)-2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |
| 186 | (R)-2-гидрокси-N-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пропанамид |
| 189 | 3-((5-(2-((6-метокси-2-метилхиназолин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)-1,1-диметилмочевина |
| 190 | трет-бутил ((5-(2-((6-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)карбамат |
| 191 | N-((5-(2-((3-(трифторметил)изохинолин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 192 | N-((5-(2-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-илтио)ацетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиваламид |
| 193 | N-((5-(2-(фталазин-1-илтио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 194 | N-((5-(2-((4-метилфталазин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |
| 195 | N-((5-(2-((4-(трифторметил)фталазин-1-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)пиваламид |

| | |
|-----|--|
| 196 | 2-гидрокси-N-((5-(2-((4-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тио)ацетил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид |
|-----|--|

и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

23. Способ производства соединения по любому из пп. **2-13** или по п. **22**, причем указанный способ включает стадию введения в реакцию:

(i) линейного или циклического амина с ацилхлоридом, карбоновой кислотой или сульфонилхлоридом; или

(ii) галогенкетона с тиолом.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. **2-13** или по п. **22** и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

25. Соединение по любому из пп. **2-13** или по п. **22** или фармацевтическая композиция по п. **24** для применения в качестве лекарственного препарата.